

Xpert[®] Carba-R

REF GXCARBAR-CE-10
GXCARBAR-CE-120

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 © 2014-2023 Cepheid. All rights reserved.



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA
Phone: +1.408.541.4191
Fax: +1.408.541.4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France
Phone: +33 563 825 300
Fax: +33 563 825 301

Xpert[®] Carba-R

Réservé à un usage diagnostique *in vitro*.

1 Nom de marque déposée

Xpert[®] Carba-R

2 Nom commun ou usuel

Test Xpert Carba-R Assay

3 Utilisation prévue

Le test Cepheid Xpert Carba-R Assay, réalisé sur les systèmes d'instrument GeneXpert[®], est un test qualitatif de diagnostic *in vitro* conçu pour détecter et différencier rapidement les séquences de gène *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} et *bla*_{IMP-1} associées à la non sensibilité aux carbapénèmes des bactéries à Gram négatif isolées dans des échantillons d'écouvillons rectaux de patients exposés à un risque de colonisation intestinale par des bactéries non sensibles aux carbapénèmes. Le test utilise une réaction en chaîne de la polymérase (polymerase chain reaction, PCR) en temps réel automatisée. Le test Xpert Carba-R Assay est conçu pour aider à la détection des bactéries non sensibles aux carbapénèmes qui colonisent les patients dans les structures de soins de santé. Le test Xpert Carba-R Assay n'est pas destiné à guider ou à surveiller le traitement des infections par des bactéries non sensibles aux carbapénèmes. Il est nécessaire de réaliser en parallèle des cultures pour isoler les organismes à des fins de typage épidémiologique, d'analyse de la sensibilité aux antibiotiques et de confirmation supplémentaire de l'identification des bactéries non sensibles aux carbapénèmes.

4 Résumé et description

La dissémination mondiale des Entérobactéries, des *Pseudomonas aeruginosa* et des espèces d'*Acinetobacter* produisant des carbapénémases (c'est-à-dire les organismes non sensibles aux carbapénèmes, ONSC) est un problème critique en médecine et en santé publique.^{1,2} Ces bactéries sont souvent résistantes à toutes les bêta-lactamines et elles sont fréquemment co-résistantes à plusieurs autres classes d'antibiotiques, ce qui laisse très peu d'options de traitement.³ Le suivi de la dissémination des ONSC est compliqué par la diversité des enzymes hydrolysant les carbapénèmes qui ont émergé et par la capacité des gènes à se propager entre plusieurs espèces bactériennes. Certains des gènes de résistance, tels que les déterminants de la carbapénémase de *Klebsiella pneumoniae* (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, KPC), sont associés à des lignées clonales bactériennes prospères (par ex., *K. pneumoniae* ST258),⁴ qui présentent un avantage sélectif dans les structures hospitalières où l'utilisation des antibiotiques est élevée. Les opportunités de transmission des organismes sont souvent fréquentes, de même que la dissémination des gènes de résistance par des plasmides transmissibles et des intégrons. La souche ST258 de *K. pneumoniae* a été responsable de plusieurs épidémies au niveau mondial, en particulier aux États-Unis¹ et en Israël.⁵ De la même manière, les organismes contenant le gène codant pour la New Delhi métallo-bêta-lactamase (NDM) ont été introduits en Europe par des personnes qui, dans de nombreux cas, avaient visité l'Inde ou le Pakistan.⁶ Un troisième mécanisme de résistance aux carbapénèmes, la voie métabolique médiée par la métallo-bêta-lactamase codée par l'intégron Verona (Verona integron-mediated, VIM), est préoccupant en Europe depuis plusieurs années. D'autres métallo-bêta-lactamases, comme celles de la classe de l'imipénémase (IMP), ont été identifiées au Japon et dans d'autres pays asiatiques depuis de nombreuses années, et elles se disséminent désormais dans le monde entier,³ tandis que l'OXA-48, une oxacillinase de classe D, qui entraîne souvent une résistance de bas niveau aux carbapénèmes mais pas une résistance de type bêta-lactamase à spectre étendu, se dissémine désormais rapidement en Europe.^{7,8} Actuellement, la méthode standard pour détecter les patients colonisés par des organismes non sensibles aux carbapénèmes consiste à mettre en culture des échantillons d'écouvillons rectaux ou péri-rectaux sur des boîtes de milieu gélosé non sélectif comme le milieu de MacConkey, puis à réaliser un antibiogramme des colonies fermentant le lactose, ou à utiliser des milieux gélosés d'isolement sélectifs.⁹ La première méthode est laborieuse et elle peut nécessiter plusieurs jours avant de produire un résultat définitif, alors que la sensibilité et la spécificité de la deuxième approche varient considérablement en fonction du milieu sélectif utilisé. Une méthode rapide et précise pour dépister la colonisation des patients par des ONSC facilitera la capacité des programmes de lutte contre les infections à interrompre la dissémination des ONSC dans les hôpitaux et les autres lieux de soins de santé. Aux États-Unis, le dépistage de la colonisation des patients par des ONSC est recommandé par les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) chaque fois qu'une souche d'Entérobactérie résistante aux carbapénèmes est identifiée dans un hôpital.¹⁰ De nombreux pays européens, notamment le Royaume-Uni, la France et les Pays-Bas, disposent également de politiques nationales en faveur du dépistage des ONSC chez les patients au moment de leur admission à l'hôpital, en particulier s'ils ont été précédemment hospitalisés dans un pays étranger.⁹

5 Principe de la procédure

Les systèmes d'instrument GeneXpert (GX) automatisent et intègrent la préparation des échantillons, l'extraction et l'amplification de l'acide nucléique et la détection de la séquence cible dans des échantillons simples ou complexes par PCR en temps réel. Les systèmes comportent un instrument, un ordinateur personnel et un logiciel préinstallé pour l'exécution des tests et l'affichage des résultats. Les systèmes exigent l'utilisation de cartouches jetables à usage unique qui contiennent les réactifs PCR et qui hébergent le processus de PCR. Les cartouches étant closes, la contamination croisée entre les prélèvements est réduite au minimum. Pour obtenir une description complète du système, consulter le *GeneXpert Dx System Operator Manual* (Manuel d'utilisation du GeneXpert Dx System) ou le *GeneXpert Infinity System Operator Manual* (Manuel d'utilisation du GeneXpert Infinity System).

Le test Xpert Carba-R Assay comprend les réactifs pour la détection des séquences de gène *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} et *bla*_{IMP-1} ainsi qu'un contrôle de traitement de l'échantillon (CTE) pour contrôler le traitement adéquat des bactéries ciblées et pour signaler la présence d'inhibiteur(s) dans la réaction PCR. Le CTE garantit aussi que les conditions de la réaction PCR (température et durée) sont appropriées pour la réaction d'amplification et que les réactifs PCR sont fonctionnels. Un contrôle interne supplémentaire, le contrôle de vérification de la sonde (CVS) vérifie la réhydratation des réactifs, le remplissage des tubes de PCR dans la cartouche, l'intégrité de la sonde et la stabilité du fluorochrome.

Les amorces et les sondes du test Xpert Carba-R Assay détectent des séquences propriétaires des gènes *bla*_{KPC} (KPC), *bla*_{NDM} (NDM), *bla*_{VIM} (VIM), *bla*_{OXA-48} (OXA-48) et *bla*_{IMP-1} (IMP-1) associées à la non sensibilité aux carbapénèmes chez les bactéries à Gram négatif.

6 Réactifs et instruments

6.1 Matériel fourni

Le kit de test Xpert Carba-R Assay contient suffisamment de réactifs pour traiter 10 échantillons. Le kit de test Xpert Carba-R Assay contient suffisamment de réactifs pour traiter 120 échantillons. Les kits contiennent les articles suivants:

Cartouches de test Xpert Carba-R Assay avec tubes réactionnels intégrés

- Bille 1, Bille 2 et Bille 3 (lyophilisées)
- Réactif 1
- Réactif 2 (chlorure de guanidinium)

10 par kit

- 1 de chaque par cartouche
- 3 mL par cartouche
- 2,5 mL par cartouche

120 par kit

- 1 de chaque par cartouche
- 3.0 mL par cartouche
- 2.5 mL par cartouche

Flacons de réactif échantillon du test Xpert Carba-R Assay

- Réactif échantillon

10 par kit

5,0 mL par flacon

120 par kit

5.0 mL par flacon

Pipettes de transfert jetables (1,7 mL)

10 par kit

120 par kit

CD

1 par kit

1 par kit

- Fichiers de définition du test (Assay Definition Files, ADF)
- Instructions pour importer l'ADF dans le logiciel
- Notice

Remarque

Les fiches techniques de données de sécurité (Safety Data Sheets, SDS) sont disponibles à l'adresse www.cepheid.com ou www.cepheidinternational.com sous l'onglet **SUPPORT** (ASSISTANCE).

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.

6.2 Conservation et manipulation



- Conserver les cartouches et réactifs de test Xpert Carba-R Assay à une température comprise entre 2 °C et 28 °C.

- Ne pas ouvrir une cartouche avant d'être prêt à effectuer le test.



- Ne pas utiliser les réactifs ou les cartouches après leur date de péremption.
- Le réactif échantillon est un liquide limpide et incolore. Ne pas utiliser le réactif échantillon s'il est devenu trouble ou s'il est décoloré.
- Utiliser la cartouche dans les 30 minutes suivant l'ouverture du couvercle.
- Ne pas utiliser une cartouche qui a fui.

6.3 Matériel requis mais non fourni

- Système d'instrument GeneXpert Dx ou système GeneXpert Infinity (le numéro de référence varie selon la configuration) : instrument GeneXpert, ordinateur, lecteur de codes-barres et manuel d'utilisation.
 - Pour le système GeneXpert Dx : Logiciel GeneXpert Dx (version 4.3 ou ultérieure)
- Dispositif de prélèvement d'échantillon : numéro de référence Cepheid 900-0370
- Imprimante : Si une imprimante est nécessaire, contacter le service d'assistance technique de Cepheid pour organiser l'achat d'une imprimante recommandée.
- Mélangeur Vortex

7 Avertissements et mises en garde



- Traiter tous les échantillons biologiques, y compris les cartouches usagées, comme s'ils étaient susceptibles de transmettre des agents infectieux. Puisqu'il est souvent impossible de savoir ce qui peut être infectieux, tous les échantillons biologiques doivent être traités en respectant les précautions standard. Les Centers for Disease Control and Prevention (Centres pour le contrôle et la prévention des maladies aux États-Unis)¹¹ et le Clinical and Laboratory Standards Institute (Institut des normes cliniques et de laboratoire, anciennement le National Committee for Clinical Laboratory Standards) tiennent à disposition des directives concernant la manipulation des échantillons.¹²

- Observer les procédures de sécurité de l'établissement pour la manipulation de produits chimiques et d'échantillons biologiques.
- Consulter le personnel chargé des déchets environnementaux dans l'établissement pour les consignes concernant l'élimination appropriée des cartouches usagées et des réactifs inutilisés. Vérifier les réglementations locales et régionales car elles risquent d'être différentes des réglementations nationales d'élimination. Cette substance peut présenter les caractéristiques d'un déchet dangereux nécessitant des conditions d'élimination spécifiques. Les établissements doivent vérifier les exigences de leur pays en matière d'élimination des déchets dangereux.
- Il est recommandé de respecter les bonnes pratiques de laboratoire, notamment de changer de gants après la manipulation de chaque échantillon de patient, pour éviter la contamination des échantillons ou des réactifs.
- Ne pas remplacer le réactif échantillon du test Xpert Carba-R Assay par d'autres réactifs.
- Ne pas ouvrir le couvercle de la cartouche de test Xpert Carba-R Assay avant d'être prêt à ajouter l'échantillon élué provenant de l'écouvillon.
- Ne pas utiliser une cartouche qui est tombée après l'avoir retirée de son emballage.
- Ne pas agiter la cartouche. L'agitation ou la chute de la cartouche après l'ouverture de son couvercle peut conduire à des résultats non valides.
- Ne pas placer l'étiquette du n° Id de l'échantillon sur le couvercle de la cartouche ou sur l'étiquette à code-barres.



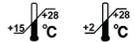
- Chaque cartouche de test Xpert Carba-R Assay à usage unique est utilisée pour effectuer un seul test. Ne pas réutiliser des cartouches usagées.
 - Ne pas utiliser une cartouche dont le tube réactionnel est endommagé.
 - Porter une blouse de laboratoire propre et des gants. Changer de gants entre chaque échantillon.
 - En cas de contamination de la zone de travail ou de l'équipement avec des échantillons ou des contrôles, nettoyer minutieusement la zone contaminée avec une dilution d'eau de Javel domestique au 1/10, puis avec une solution d'éthanol à 70 % ou d'isopropanol à 70 %. Sécher complètement les surfaces de travail avant de poursuivre.



- Le réactif 2 contient du chlorure de guanidinium (H302, nocif en cas d'ingestion ; H315, provoque une irritation cutanée ; et H319, provoque une sévère irritation des yeux).

8 Collecte, transport et conservation des échantillons

1. Recueillir un double écouvillon rectal en insérant soigneusement les deux embouts de l'écouvillon à environ 1 cm au-delà du sphincter anal et en les faisant tourner doucement.
2. Remettre la paire d'écouvillons dans le tube de transport d'origine.
3. Les écouvillons dans le tube de transport peuvent être conservés entre 15 °C et 28 °C pendant un maximum de six heures et ensuite entre 2 °C et 28 °C pendant sept jours.
4. Les écouvillons rectaux placés dans le réactif échantillon le jour de leur collecte peuvent être conservés entre 2 °C et 28 °C pendant un maximum de quatre jours.



9 Procédure

9.1 Préparation de la cartouche

Important Placer la cartouche dans l'instrument GeneXpert dans les 30 minutes qui suivent l'ajout de l'échantillon dans la cartouche.

Pour ajouter l'échantillon prélevé sur écouvillon à la cartouche :

1. Sortir la cartouche et le flacon de réactif échantillon du kit.
2. Ouvrir un flacon de réactif échantillon fourni et placer un écouvillon dans le flacon.
3. Remettre l'écouvillon non utilisé dans le tube de transport et le conserver entre 2 °C et 28 °C. Voir la section 8.



Remarque Envelopper la tige de l'écouvillon et l'ouverture du tube avec de la gaze stérile pour réduire au maximum le risque de contamination.

4. Tenir l'écouvillon par sa tige près du bord du flacon, soulever l'écouvillon de quelques millimètres du fond du flacon et pencher la tige sur le bord du flacon pour la casser au niveau de la rainure, en laissant l'écouvillon suffisamment court pour lui permettre de tenir dans le flacon et pour pouvoir fermer hermétiquement le capuchon.
5. Fermer le capuchon du réactif échantillon et mélanger au vortex à vitesse élevée pendant 10 secondes.
6. Ouvrir le couvercle de la cartouche. À l'aide de la pipette de transfert fournie, aspirer le réactif échantillon jusqu'au repère sur la pipette (qui correspond à environ 1,7 mL ; voir la figure 1) puis transférer la substance dans la chambre échantillon de la cartouche Xpert Carba-R. Voir la figure 2. L'échantillon restant dans le flacon de réactif échantillon peut être gardé entre 2 °C et 28 °C pendant un maximum de quatre jours à partir du jour de la collecte dans le cas où une répétition du test serait nécessaire.

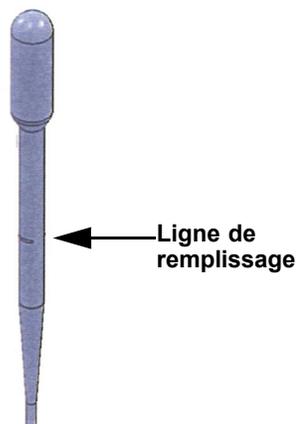


Figure 1. Pipette de transfert pour transférer l'échantillon dans la cartouche

7. Fermer le couvercle de la cartouche et placer la cartouche dans l'instrument GeneXpert dans les 30 minutes.

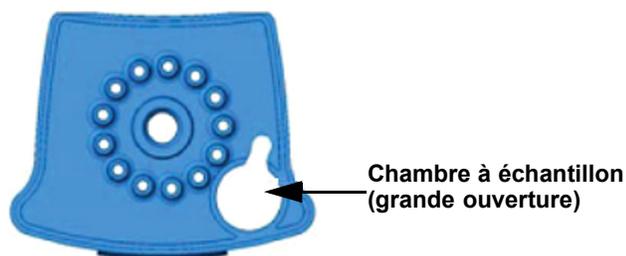


Figure 2. Cartouche de test Xpert Carba-R Assay (vue de dessus)

9.2 Démarrage du test

Important Avant de démarrer le test, s'assurer que le fichier de définition du test Xpert Carba-R Assay est importé dans le logiciel. Cette section énumère les étapes de base pour l'exécution du test. Pour obtenir des instructions détaillées, consulter le *GeneXpert Dx System Operator Manual* (Manuel d'utilisation du GeneXpert Dx System) ou le *GeneXpert Infinity System Operator Manual* (Manuel d'utilisation du GeneXpert Infinity System).

Remarque Les étapes à suivre peuvent être différentes si l'administrateur du système a modifié le schéma opérationnel par défaut du système.

1. Mettre le système d'instrument GeneXpert sous tension :
 - Avec l'instrument GeneXpert Dx, commencer par mettre l'instrument sous tension, puis allumer l'ordinateur. Le logiciel GeneXpert se lancera automatiquement ou nécessitera un double-clic sur l'icône de raccourci du logiciel GeneXpert Dx sur le bureau Windows®.
 - ou
 - Si l'instrument GeneXpert Infinity est utilisé, allumer l'instrument. Le logiciel Xpertise se lancera automatiquement ou nécessitera un double-clic sur l'icône de raccourci du logiciel Xpertise sur le bureau Windows.
2. Se connecter au logiciel du système d'instrument GeneXpert en saisissant votre nom d'utilisateur et votre mot de passe.
3. Dans la fenêtre du GeneXpert System, cliquer sur **Créer un test** (GeneXpert Dx) ou cliquer sur **Orders** (Commandes) et **Order Test** (Commander test) (Infinity).
4. Scanner le numéro d'identification du patient (facultatif). S'assurer, le cas échéant, de saisir correctement le n° Id du patient. Le n° Id du patient est associé aux résultats du test et indiqué dans la fenêtre Afficher les résultats.
5. Scanner ou saisir le n° Id de l'échantillon. S'assurer, le cas échéant, de saisir correctement le n° Id de l'échantillon. Le numéro d'identification de l'échantillon est associé aux résultats du test et il est indiqué dans la fenêtre Afficher les résultats.
6. Scanner le code-barres sur la cartouche du test Xpert Carba-R Assay. Grâce aux informations du code-barres, le logiciel remplit automatiquement les cases des champs suivants : Sélectionner un test, N° du lot de réactif, N° de série de cartouche et Date d'expiration.

Remarque Si le code-barres de la cartouche Xpert Carba-R ne se scanne pas, préparer un nouveau test en suivant la procédure de répétition du test à la section 13.

7. Cliquer sur **Démarrer le test** (GeneXpert Dx) ou sur **Submit** (Soumettre) (Infinity). Saisir le mot de passe s'il est demandé.
8. Pour le système GeneXpert Infinity, placer la cartouche sur le tapis roulant. La cartouche sera automatiquement chargée, le test sera exécuté et la cartouche usagée sera placée dans le conteneur à déchets.
- ou
- Pour l'instrument GeneXpert Dx :
 - A. Ouvrir la porte du module de l'instrument avec le voyant vert clignotant et charger la cartouche.
 - B. Fermer la porte. Le test commence et le voyant vert arrête de clignoter. Lorsque le test est terminé, le voyant s'éteint.
 - C. Attendre que le système déverrouille la porte du module avant de l'ouvrir. Puis, enlever la cartouche.
 - D. Éliminer les cartouches usagées dans des conteneurs à déchets pour prélèvements appropriés, conformément aux pratiques standards de l'établissement.

9.3 Affichage et impression des résultats

Cette section énumère les étapes de base pour l’affichage et l’impression des résultats. Pour davantage d’instructions détaillées sur l’affichage et l’impression des résultats, consulter le *GeneXpert Dx System Operator Manual* (Manuel d’utilisation du GeneXpert Dx System) ou le *GeneXpert Infinity System Operator Manual* (Manuel d’utilisation du GeneXpert Infinity System).

1. Cliquer sur l’icône **Afficher les résultats** pour afficher les résultats.
2. Une fois le test terminé, cliquer sur le bouton **Rapport** de l’écran Afficher les résultats pour afficher et/ou créer un fichier de rapport au format pdf.

10 Contrôle qualité

CONTROL Contrôles qualité intégrés

Chaque test comprend un contrôle de traitement de l’échantillon (CTE) et un contrôle de vérification de la sonde (CVS).

- **Contrôle de traitement de l’échantillon (CTE)** – S’assure que l’échantillon a été traité correctement. Le CTE comprend des spores de *Bacillus globigii* sous la forme d’une bille sèche qui est placée dans chaque cartouche pour vérifier le traitement adéquat de l’échantillon. Le CTE vérifie que la lyse de la bactérie a eu lieu, si les organismes sont présents, et vérifie que le traitement de l’échantillon est adéquat. En outre, ce contrôle détecte l’inhibition de la PCR en temps réel associée au prélèvement, assure que les conditions de la réaction PCR (température et durée) sont appropriées pour la réaction d’amplification et vérifie que les réactifs PCR sont fonctionnels. Le CTE doit être positif dans un échantillon négatif et peut être négatif ou positif dans un échantillon positif. Le CTE est réussi s’il répond aux critères d’acceptation validés.
- **Contrôle de vérification de la sonde (CVS)** – Avant le début de la réaction PCR, le GeneXpert System mesure le signal de fluorescence des sondes pour surveiller la réhydratation des billes, le remplissage des tubes réactionnels, l’intégrité de la sonde et la stabilité du fluorochrome. La vérification de la sonde réussit si elle répond aux critères d’acceptation attribués.

Contrôles externes

Des contrôles externes peuvent être utilisés conformément aux organisations d’accréditation locales, d’état et nationales, selon les besoins.

11 Interprétation des résultats

Les résultats sont interprétés par le GeneXpert System à partir des signaux fluorescents mesurés et des algorithmes de calcul intégrés, puis ils sont affichés dans la fenêtre Afficher les résultats. Toutes les captures d’écran et les interprétations des combinaisons possibles de résultats avec les cinq analytes cibles du test Xpert Carba-R Assay ne sont pas présentées. Toutefois, les exemples suivants donnent une indication des types de résultats qui peuvent être anticipés.

Remarque

Le tableau et les figures qui suivent présentent uniquement des exemples représentatifs des types de résultats qui peuvent être anticipés avec le test Xpert Carba-R Assay. Les combinaisons possibles de résultats avec les cinq analytes cibles ne sont pas toutes présentées.

Tableau 1. Résultats représentatifs et interprétation du test Xpert Carba-R Assay

Résultat	Interprétation
IMP1 DÉTECTÉ ; VIM NON DÉTECTÉ ; NDM NON DÉTECTÉ ; KPC NON DÉTECTÉ ; OXA48 NON DÉTECTÉ Voir la figure 3.	La séquence de l’ADN cible IMP-1 est détectée ; les séquences des ADN cibles VIM, NDM, KPC et OXA-48 ne sont pas détectées. <ul style="list-style-type: none"> • L’amplification PCR de l’ADN cible IMP-1 donne une valeur Ct dans la plage de validité et un niveau de fluorescence supérieur au seuil défini. Les séquences des ADN cibles VIM, NDM, KPC et OXA-48 sont absentes ou inférieures au niveau de détection du test. • CTE : sans objet. Le CTE est ignoré car l’amplification de l’ADN cible IMP-1 peut entrer en compétition avec ce contrôle. • CVS : RÉUSSITE ; tous les résultats de vérification de la sonde ont réussi.
IMP1 NON DÉTECTÉ ; VIM DÉTECTÉ ; NDM NON DÉTECTÉ ; KPC NON DÉTECTÉ ; OXA48 NON DÉTECTÉ Voir la figure 4.	La séquence de l’ADN cible VIM est détectée ; les séquences des ADN cibles IMP-1, NDM, KPC et OXA-48 ne sont pas détectées. <ul style="list-style-type: none"> • L’amplification PCR de l’ADN cible VIM donne une valeur Ct dans la plage de validité et un niveau de fluorescence supérieur au seuil défini ; les séquences des ADN cibles IMP-1, NDM, KPC et OXA-48 sont absentes ou inférieures au niveau de détection du test. • CTE : sans objet. Le CTE est ignoré car l’amplification de l’ADN cible VIM peut entrer en compétition avec ce contrôle. • CVS : RÉUSSITE ; tous les résultats de vérification de la sonde ont réussi.

Tableau 1. Résultats représentatifs et interprétation du test Xpert Carba-R Assay (Suite)

Résultat	Interprétation
IMP1 NON DÉTECTÉ ; VIM DÉTECTÉ ; NDM DÉTECTÉ ; KPC NON DÉTECTÉ ; OXA48 NON DÉTECTÉ Voir la figure 5.	<p>Les séquences des ADN cibles VIM et NDM sont détectées ; les séquences des ADN cibles IMP-1, KPC et OXA-48 ne sont pas détectées.</p> <ul style="list-style-type: none"> L'amplification PCR des ADN cibles VIM et NDM donne une valeur Ct dans la plage de validité et un niveau de fluorescence supérieur au seuil défini ; les séquences des ADN cibles IMP-1, KPC et OXA-48 sont absentes ou inférieures au niveau de détection du test. CTE : sans objet. Le CTE est ignoré car l'amplification des ADN cibles VIM et NDM peut entrer en compétition avec ce contrôle. CVS : RÉUSSITE ; tous les résultats de vérification de la sonde ont réussi.
IMP1 DÉTECTÉ ; VIM NON DÉTECTÉ ; NDM DÉTECTÉ ; KPC NON DÉTECTÉ ; OXA48 NON DÉTECTÉ Voir la figure 6.	<p>Les séquences des ADN cibles IMP-1 et NDM sont détectées ; les séquences des ADN cibles VIM, KPC et OXA-48 ne sont pas détectées.</p> <ul style="list-style-type: none"> L'amplification PCR des ADN cibles IMP-1 et NDM donne une valeur Ct dans la plage de validité et un niveau de fluorescence supérieur au seuil défini. Les séquences des ADN cibles VIM, KPC et OXA-48 sont absentes ou inférieures au niveau de détection du test. CTE : sans objet. Le CTE est ignoré car l'amplification des ADN cibles IMP-1 et NDM peut entrer en compétition avec ce contrôle. CVS : RÉUSSITE ; tous les résultats de vérification de la sonde ont réussi.
IMP1 DÉTECTÉ ; VIM DÉTECTÉ ; NDM NON DÉTECTÉ ; KPC NON DÉTECTÉ ; OXA48 DÉTECTÉ Voir la figure 7.	<p>Les séquences des ADN cibles IMP-1, VIM et OXA-48 sont détectées ; les séquences des ADN cibles NDM et KPC ne sont pas détectées.</p> <ul style="list-style-type: none"> L'amplification PCR des ADN cibles IMP-1, VIM et OXA-48 donne une valeur Ct dans la plage de validité et un niveau de fluorescence supérieur au seuil défini ; les séquences des ADN cibles KPC et NDM sont absentes ou inférieures au niveau de détection du test. CTE : sans objet. Le CTE est ignoré car l'amplification des ADN cibles IMP-1, VIM et OXA-48 peut entrer en compétition avec ce contrôle. CVS : RÉUSSITE ; tous les résultats de vérification de la sonde ont réussi.
IMP1 DÉTECTÉ ; VIM DÉTECTÉ ; NDM DÉTECTÉ ; KPC NON DÉTECTÉ ; OXA48 DÉTECTÉ Voir la figure 8.	<p>Les séquences des ADN cibles IMP-1, VIM, NDM et OXA-48 sont détectées ; la séquence de l'ADN cible KPC n'est pas détectée.</p> <ul style="list-style-type: none"> L'amplification PCR des ADN cibles IMP-1, VIM, NDM et OXA-48 donne une valeur Ct dans la plage de validité et un niveau de fluorescence supérieur au seuil défini ; la séquence de l'ADN cible KPC est absente ou inférieure au niveau de détection du test. CTE : sans objet. Le CTE est ignoré car l'amplification des ADN cibles IMP-1, VIM, NDM et OXA-48 peut entrer en compétition avec ce contrôle. CVS : RÉUSSITE ; tous les résultats de vérification de la sonde ont réussi.
IMP1 DÉTECTÉ ; VIM DÉTECTÉ ; NDM DÉTECTÉ ; KPC DÉTECTÉ ; OXA48 DÉTECTÉ Voir la figure 9.	<p>Les séquences des ADN cibles IMP-1, VIM, NDM, KPC et OXA-48 sont détectées.</p> <ul style="list-style-type: none"> L'amplification PCR des ADN cibles IMP-1, VIM, NDM, KPC et OXA-48 donne une valeur Ct dans la plage de validité et un niveau de fluorescence supérieur au seuil défini. CTE : sans objet. Le CTE est ignoré car l'amplification des ADN cibles IMP-1, VIM, NDM, KPC et OXA-48 peut entrer en compétition avec ce contrôle. CVS : RÉUSSITE ; tous les résultats de vérification de la sonde ont réussi.
IMP1 NON DÉTECTÉ ; VIM NON DÉTECTÉ ; NDM NON DÉTECTÉ ; KPC NON DÉTECTÉ ; OXA48 NON DÉTECTÉ Voir la figure 10.	<p>Les séquences des ADN cibles IMP-1, VIM, NDM, KPC et OXA-48 ne sont pas détectées.</p> <ul style="list-style-type: none"> Les séquences des ADN cibles IMP-1, VIM, NDM, KPC et OXA-48 sont absentes ou inférieures au niveau de détection du test. CTE : RÉUSSITE ; L'amplification PCR de l'ADN cible du CTE donne une valeur Ct dans la plage de validité et un niveau de fluorescence supérieur au seuil défini. CVS : RÉUSSITE ; tous les résultats de vérification de la sonde ont réussi.

Tableau 1. Résultats représentatifs et interprétation du test Xpert Carba-R Assay (Suite)

Résultat	Interprétation
NON VALIDE Voir la figure 11.	<p>La présence ou l'absence des séquences des ADN cibles IMP-1, VIM, NDM, KPC et OXA-48 ne peut pas être déterminée. Se reporter aux instructions de la section 13, Procédure de répétition du test, pour répéter le test.</p> <ul style="list-style-type: none"> CTE : ÉCHEC ; aucune amplification PCR de la séquence d'ADN du CTE, ou la valeur Ct du CTE n'est pas comprise dans la plage de validité et le niveau de fluorescence est inférieur au seuil défini. CVS : RÉUSSITE ; tous les résultats de vérification de la sonde ont réussi.
ERREUR	<p>La présence ou l'absence des séquences des ADN cibles IMP-1, VIM, NDM, KPC et OXA-48 ne peut pas être déterminée. Se reporter aux instructions de la section 13, Procédure de répétition du test, pour répéter le test.</p> <ul style="list-style-type: none"> CTE : PAS DE RÉSULTAT CVS : ÉCHEC* ; échec d'un ou plusieurs résultats de vérification de la sonde. Le CVS n'a probablement pas réussi en raison du remplissage incorrect d'un tube réactionnel ou parce qu'un problème d'intégrité de la sonde a été détecté. <p>* Si la vérification de la sonde a réussi, l'erreur est due à une défaillance d'un composant du système.</p>
PAS DE RÉSULTAT	<p>La présence ou l'absence des séquences des ADN cibles IMP-1, VIM, NDM, KPC et OXA-48 ne peut pas être déterminée. Se reporter aux instructions de la section 13, Procédure de répétition du test, pour répéter le test. Les données recueillies sont insuffisantes pour produire un résultat de test (par exemple, l'opérateur a interrompu un test en cours ou une panne de courant s'est produite).</p> <ul style="list-style-type: none"> CTE : PAS DE RÉSULTAT CVS : Sans objet

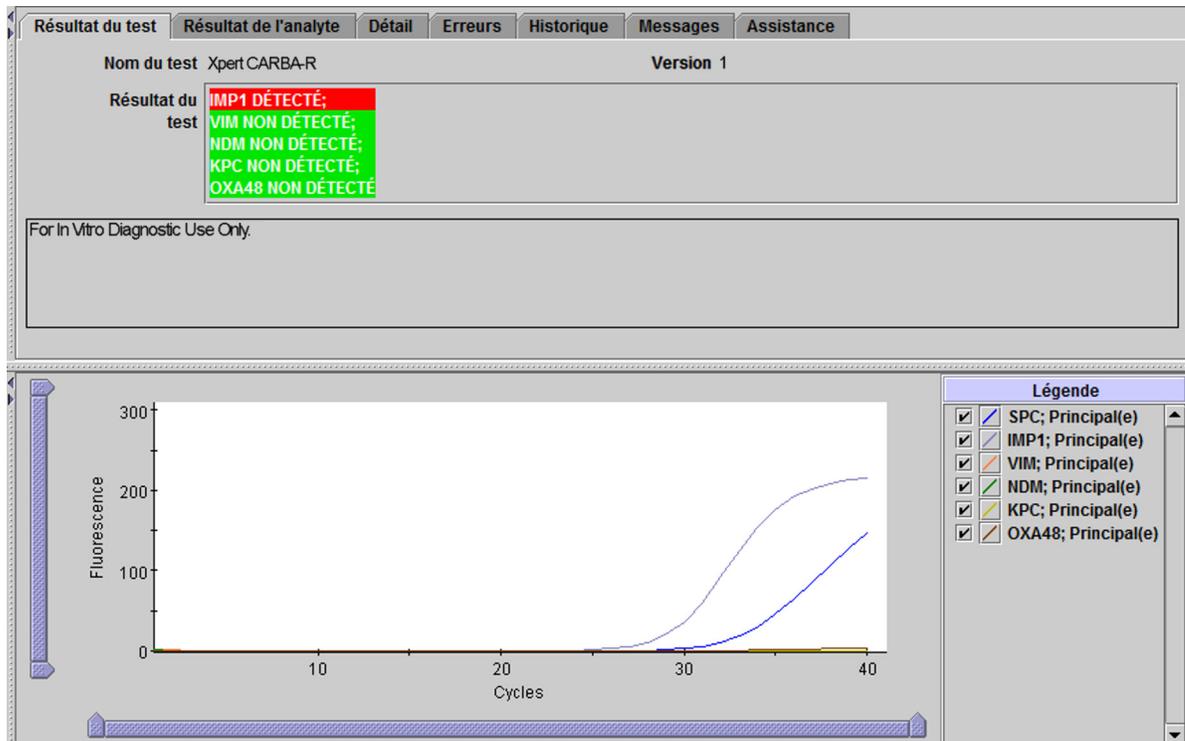


Figure 3. Test Carba-R Assay – IMP-1 détecté

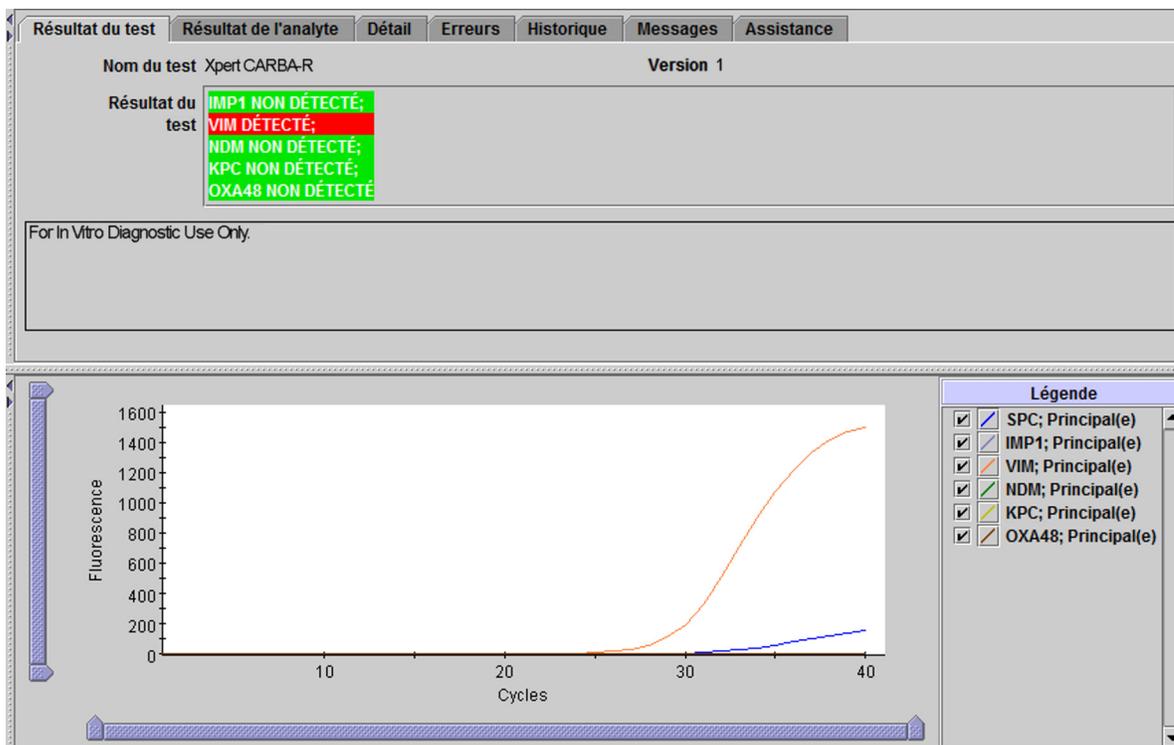


Figure 4. Test Carba-R Assay – VIM détecté

Remarque Les exemples d'échantillons NDM positif, KPC positif et OXA positif ne sont pas présentés.

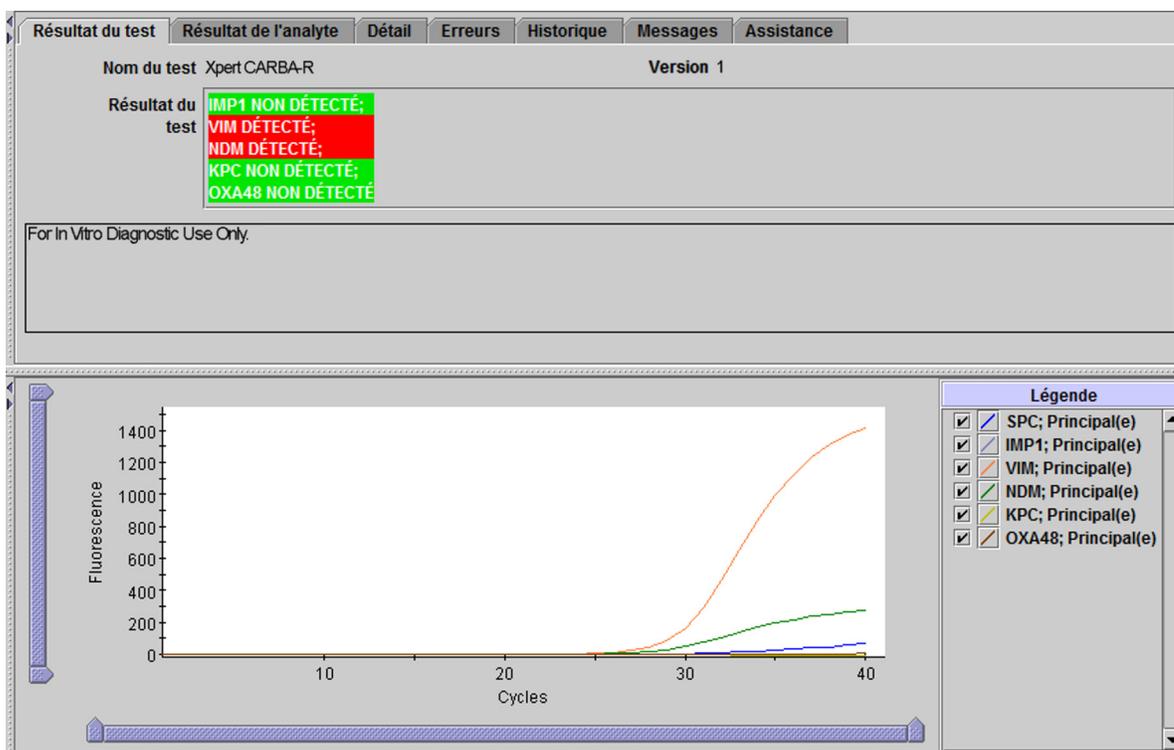


Figure 5. Test Carba-R Assay – VIM et NDM détectés

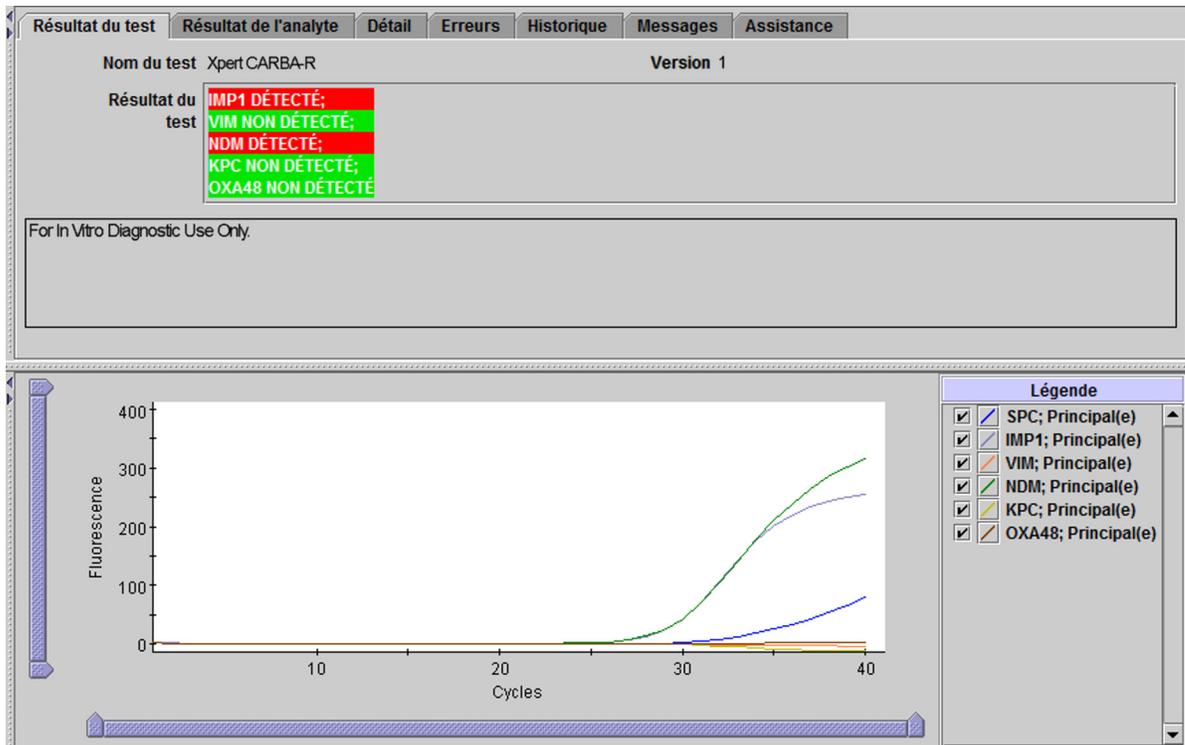


Figure 6. Test Carba-R Assay – IMP-1 et NDM détectés

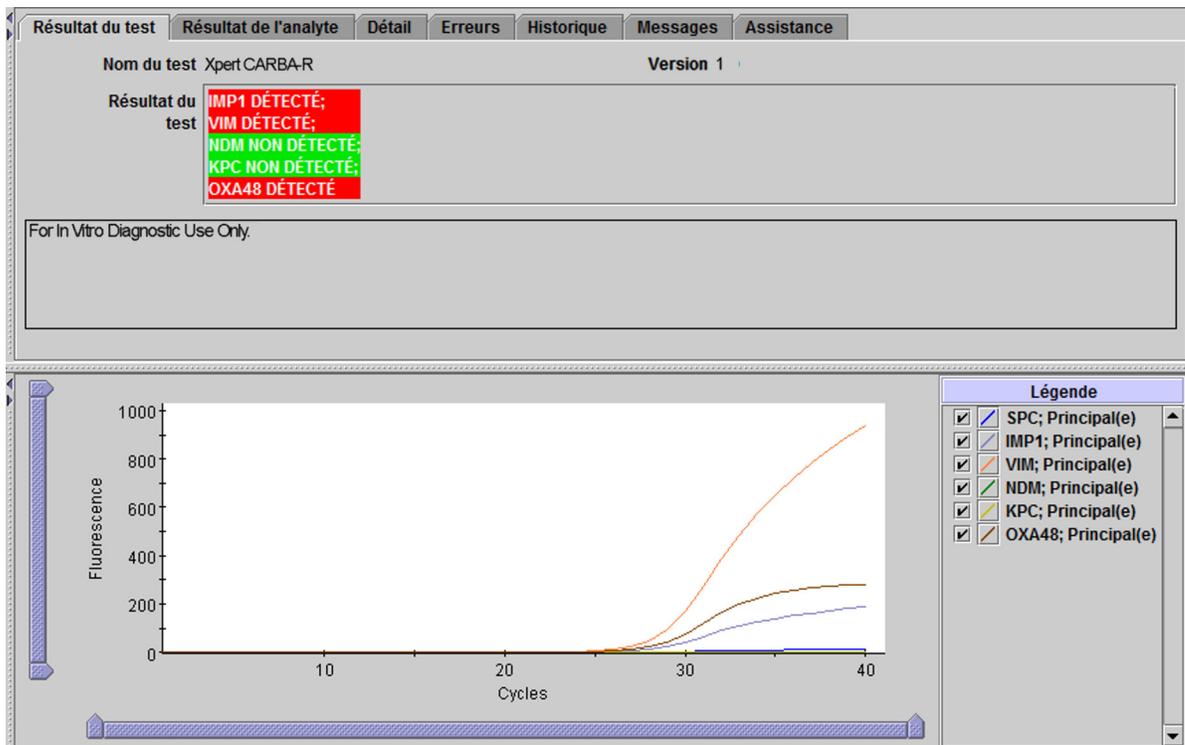


Figure 7. Test Carba-R Assay – IMP-1, VIM et OXA-48 détectés

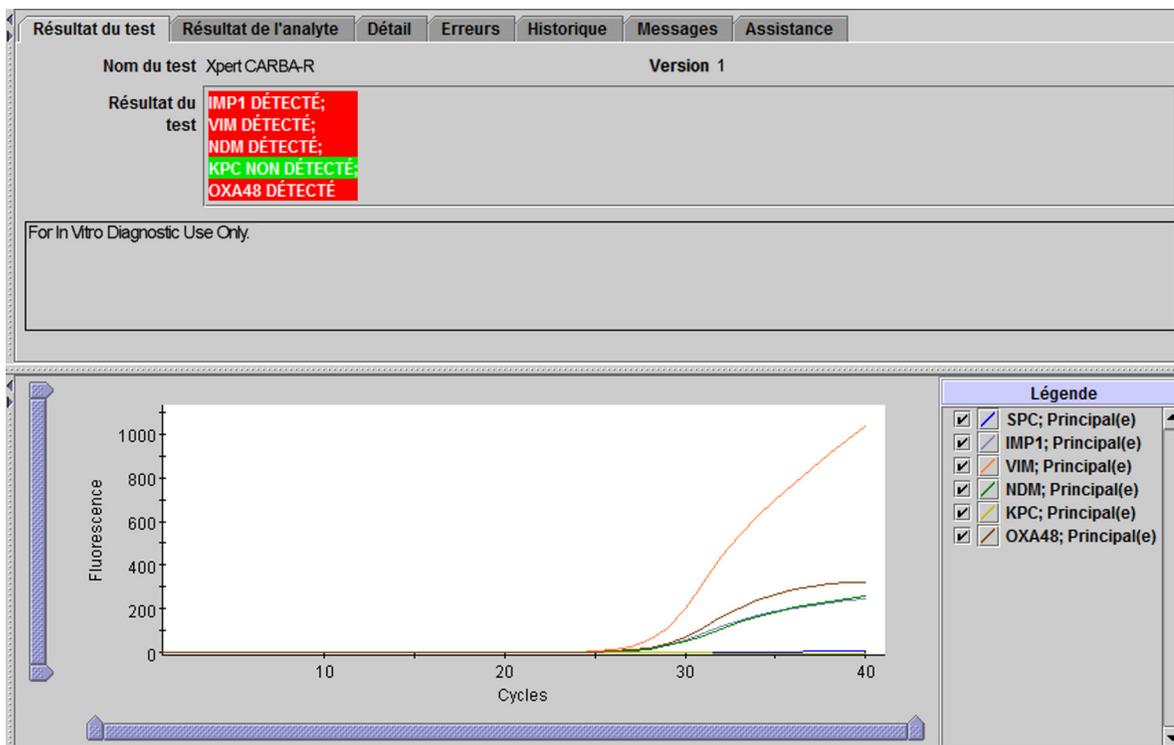


Figure 8. Test Carba-R Assay – IMP-1, VIM, NDM et OXA-48 détectés

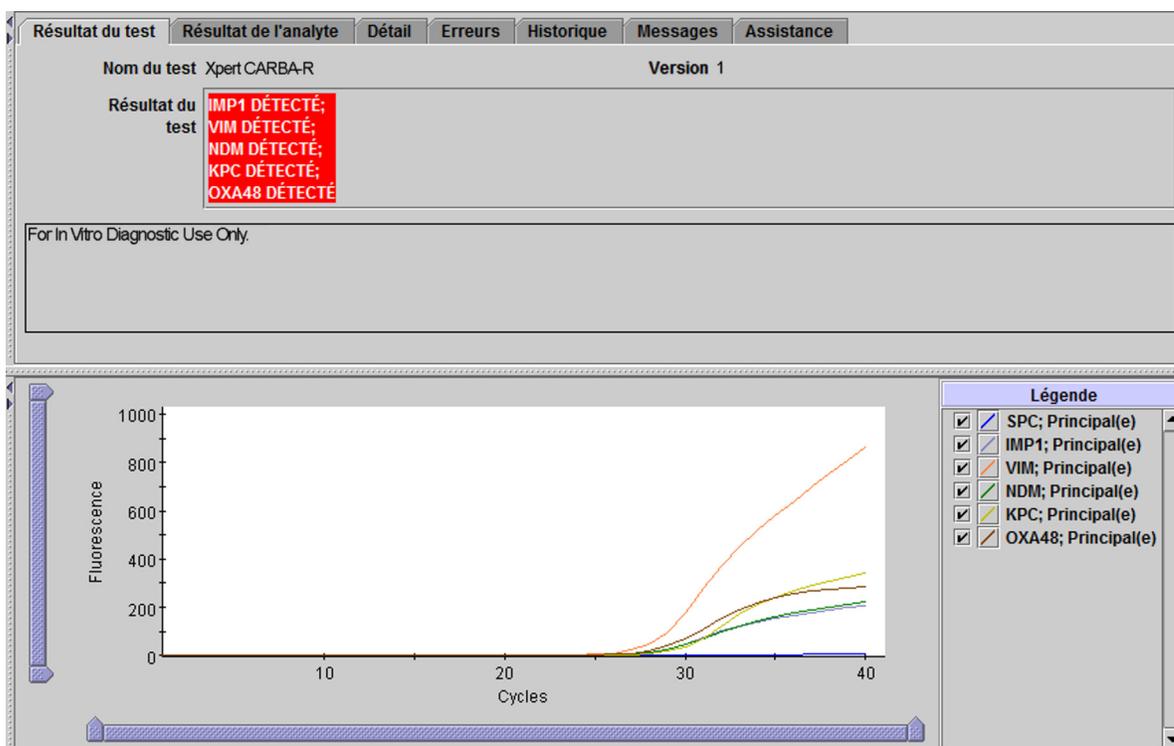


Figure 9. Test Carba-R Assay – IMP-1, VIM, NDM, KPC et OXA-48 détectés

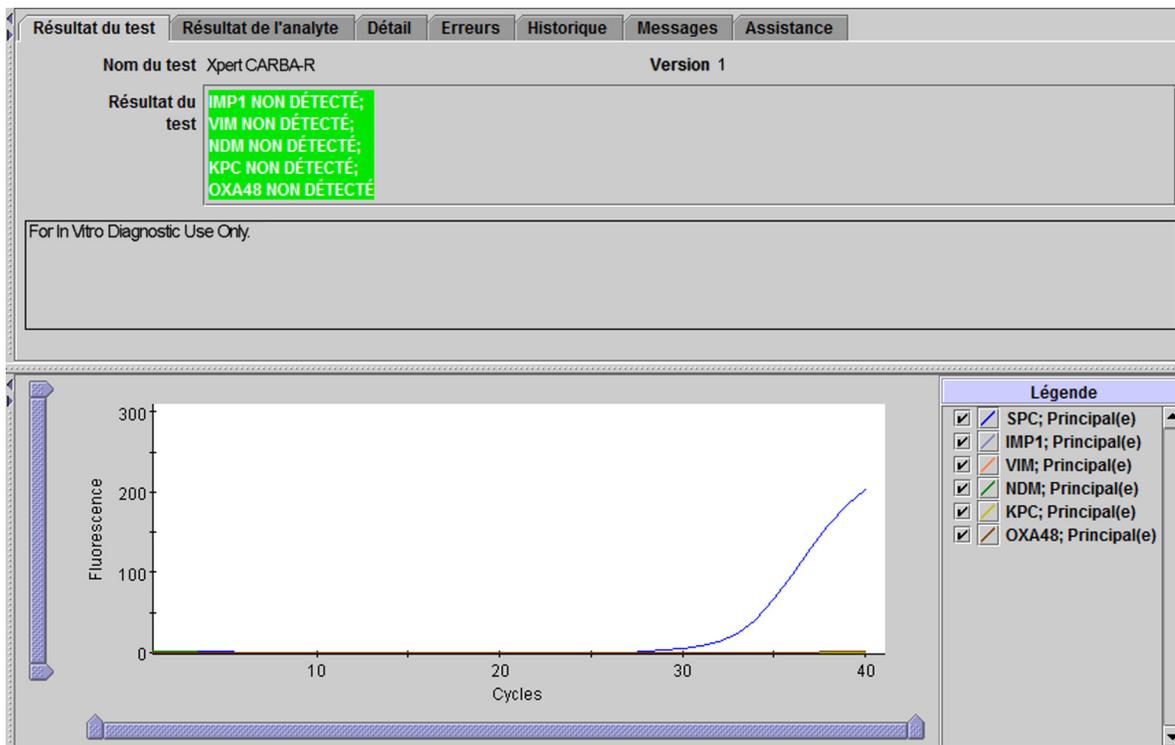


Figure 10. Test Carba-R Assay – IMP-1, VIM, NDM, KPC et OXA-48 non détectés

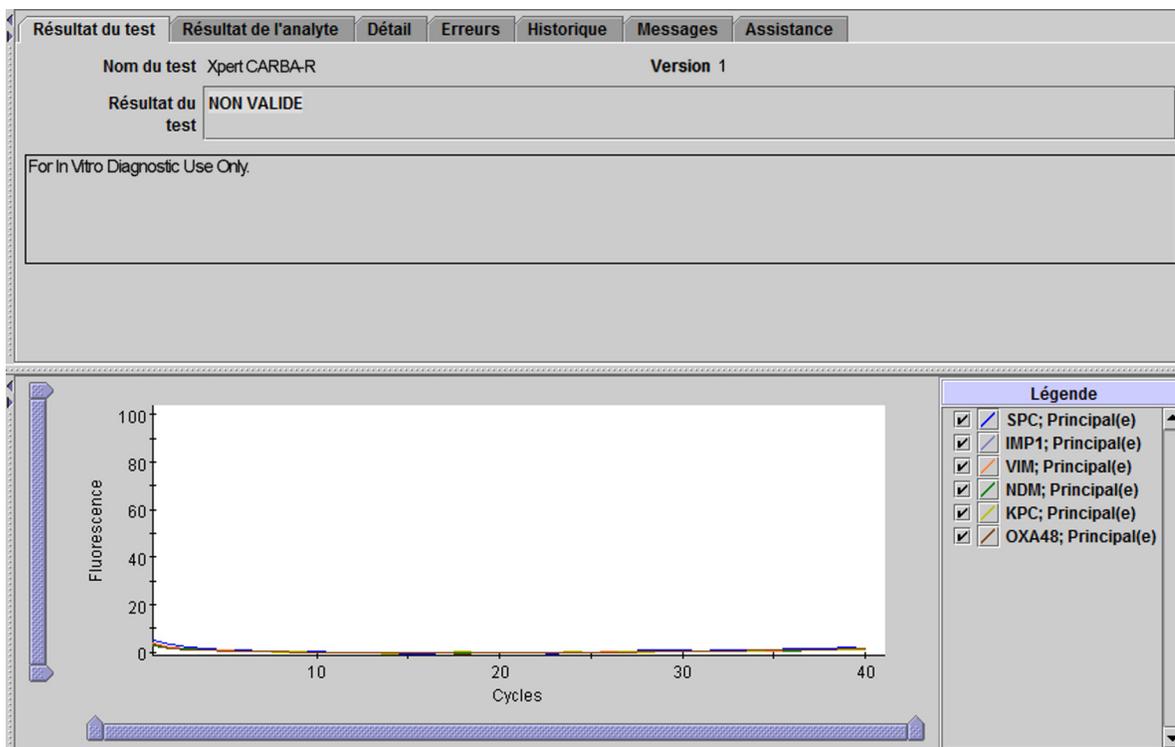


Figure 11. Test Carba-R Assay – Non valide

12 Raisons pour lesquelles le test doit être répété

Répéter le test en utilisant une nouvelle cartouche (ne pas réutiliser la cartouche) et un nouveau flacon de réactif échantillon pour la dilution.

- Un résultat **NON VALIDE** indique que le contrôle CTE a échoué. L'échantillon n'a pas été traité correctement, la PCR est inhibée ou le volume d'échantillon ajouté était inadéquat.
- Un résultat **ERREUR** 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, d'un dépassement des limites de pression maximale ou de la détection d'une erreur de positionnement de vanne.
- Un résultat **PAS DE RÉSULTAT** indique que les données recueillies étaient insuffisantes. Par exemple, l'opérateur a interrompu un test en cours ou une panne de courant s'est produite.
- Si un CQ externe ne réussit pas conformément aux attentes, répéter le test du contrôle externe et/ou contacter Cepheid pour assistance.

13 Procédure de répétition du test

1. Sortir une nouvelle cartouche et un nouveau flacon de réactif échantillon du kit.
2. Transférer le liquide restant du flacon de réactif échantillon d'origine contenant l'échantillon d'écouvillon rectal mélangé au vortex (qui a été conservé entre 2 °C et 28 °C ; voir la section 9.1) dans le nouveau flacon de réactif échantillon.
3. Fermer le capuchon du flacon de réactif échantillon et mélanger au vortex à vitesse élevée pendant 10 secondes.
4. Poursuivre avec les étapes ultérieures d'analyse à partir de l'étape 6 de la section 9.1, Préparation de la cartouche.

14 Limites

- Réservé à un usage diagnostique *in vitro*.
- Il est recommandé de respecter les bonnes pratiques de laboratoire, notamment de changer de gants après la manipulation de chaque échantillon de patient, pour éviter la contamination des échantillons ou des réactifs.
- Des résultats de test erronés peuvent se produire en raison d'un prélèvement incorrect, du non respect des procédures recommandées pour le prélèvement, la manipulation et le stockage des échantillons, d'une erreur technique, d'une confusion dans les échantillons ou d'une concentration d'organismes dans l'échantillon trop basse pour être détectée par le test. Il est nécessaire de respecter scrupuleusement les instructions de cette notice afin d'éviter des résultats erronés.
- Comme la détection des séquences de gène *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} et *bla*_{IMP-1} dépend du nombre d'organismes présents dans l'échantillon, la fiabilité des résultats dépend du recueil, de la manipulation et du stockage appropriés du prélèvement.
- Un résultat de test positif n'indique pas forcément la présence d'organismes viables.
- L'analyse par le test Xpert Carba-R Assay doit être utilisée comme complément à d'autres méthodes disponibles.
- La présence de mutations ou de polymorphismes dans les régions de liaison à l'amorce ou à la sonde peut affecter la détection de nouveaux variants ou de variants inconnus de *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} et *bla*_{IMP-1} et entraîner un résultat faussement négatif.
- Dans une culture mixte contenant des organismes présentant plus d'une des cinq séquences de gène ciblées, la LDD du test peut varier, en particulier en présence d'une concentration extrêmement élevée d'une ou plusieurs des cinq séquences de gène.
- Comme avec tous les tests diagnostiques *in vitro* qui utilisent la PCR, des niveaux extrêmement bas de la cible, en-dessous de la LDD du test, peuvent être détectés, mais ces résultats peuvent ne pas être reproductibles.
- Les résultats du test Xpert Carba-R Assay peuvent parfois afficher **NON VALIDE** en raison d'un échec du contrôle CTE, ou **ERREUR** ou **PAS DE RÉSULTAT** et nécessiter une répétition du test du prélèvement, ce qui peut conduire à un délai pour l'obtention des résultats définitifs.

15 Caractéristiques des performances

Les caractéristiques des performances du test Xpert Carba-R Assay ont été évaluées dans une étude prospective multicentrique dans deux établissements aux États-Unis et deux en Europe (UE). En raison de la prévalence faible des organismes contenant des gènes de résistance aux carbapénèmes en l'absence d'une épidémie et de la difficulté d'obtenir des échantillons frais contenant des organismes non sensibles aux carbapénèmes, les échantillons prospectifs recueillis pour cette étude ont été complétés par des échantillons artificiels (isolats bien caractérisés ensemencés dans une matrice d'écouvillon rectal négatif).

Les sujets comprenaient des patients dont les soins habituels incluaient la collecte d'échantillons d'écouvillon rectal pour le dépistage d'organismes résistants aux carbapénèmes ou des patients qui ont fourni leur consentement éclairé. Un jeu de deux écouvillons a été utilisé pour recueillir des échantillons rectaux auprès des sujets éligibles. Un écouvillon du jeu a été utilisé pour réaliser une culture de référence et un antibiogramme ; l'autre écouvillon a été utilisé pour l'analyse par le test Xpert Carba-R Assay. L'ADN de tous les isolats non sensibles aux carbapénèmes a été extrait et envoyé à un laboratoire indépendant pour l'identification de la séquence d'ADN. La prise en charge du patient s'est poursuivie sur le site selon les pratiques habituelles.

L'antibiogramme a été accompli conformément aux documents M2-A11, M7-A9 et M100-S23 du CLSI.^{13,14,15} Des disques de méropénème ont été utilisés dans l'antibiogramme par diffusion pour détecter la résistance aux carbapénèmes.

Les résultats du test Xpert Carba-R Assay ont été comparés à la culture de référence et au séquençage pour les isolats non sensibles aux carbapénèmes confirmés par la culture.

Au total, 633 échantillons ont été testés par le test Xpert Carba-R Assay pour détecter les séquences cibles des gènes de résistance aux carbapénèmes (*bla_{KPC}*, *bla_{NDM}*, *bla_{VIM}*, *bla_{OXA-48}* et *bla_{IMP-1}*) et par la méthode de référence. Par rapport à la méthode de référence, le test Xpert Carba-R Assay a démontré une sensibilité et une spécificité globales respectivement de 96,6 % (IC à 95 % : 92,2 – 98,9) et 98,6 % (IC à 95 % : 97,1 – 99,4) (tableau 2) sur l'ensemble combiné des échantillons artificiels et prospectifs. Les résultats du test Xpert Carba-R Assay étaient considérés comme étant positifs si au moins une des cinq séquences cibles était détectée et comme étant négatifs si aucune des cibles n'était détectée.

Tableau 2. Performance globale Xpert Carba-R vs référence de culture + séquençage

	Culture + séquençage			
		Pos	Nég	Total
Xpert Carba-R	Pos	142	7	149
	Nég	5	479	484
	Total	147	486	633
		Sensibilité : 96,6 % (95 % IC: 92,2–98,9) Spécificité : 98,6 % (95 % IC: 97,1–99,4)		

Le tableau 3 présente les estimations de valeur prédictive positive (VPP), de valeur prédictive négative (VPN) et d'exactitude du test Xpert Carba-R Assay en fonction de la prévalence.

Tableau 3. Estimations globales de la VPP, de la VPN et de l'exactitude du test Xpert Carba-R Assay en fonction de la prévalence

Prévalence	VPP	VPN	Exactitude
0,00 %	0,00 %	100,00 %	98,56 %
10,00 %	88,17 %	99,62 %	98,36 %
20,00 %	94,37 %	99,14 %	98,17 %
30,00 %	96,64 %	98,54 %	97,97 %
40,00 %	97,81 %	97,75 %	97,78 %
50,00 %	98,53 %	96,66 %	97,58 %
60,00 %	99,02 %	95,08 %	97,38 %
70,00 %	99,37 %	92,55 %	97,19 %
80,00 %	99,63 %	87,87 %	96,99 %
90,00 %	99,83 %	76,30 %	96,79 %
100,00 %	100,00 %	0,00 %	96,60 %

Le tableau 4 présente les résultats du test Xpert Carba-R Assay sous forme de tableau par cible individuelle pour tous les échantillons. Il y avait au total 633 échantillons, chacun avec des résultats pour les cinq cibles individuelles, soit un total de 3 165 résultats.

Tableau 4. Tableau de tous les résultats de test Xpert Carba-R Assay par cible individuelle

		Culture + séquençage						
		IMP-1+	VIM+	NDM+	KPC+	OXA-48+	NÉG.	Total
Xpert Carba-R	IMP-1+	26	0	0	0	0	0	26
	VIM+	0	29	0	0	0	1	30
	NDM+	0	0	26	0	0	1	27
	KPC+	0	0	0	29	0	4	33
	OXA-48+	0	0	0	0	38	1	39
	NÉG.	1	2	0	1	2	3 004 ^a	3 010
	Total	27	31	26	30	40	3 011	3 165

a. Les paires négatives (3 004 au total) se répartissent comme suit : 606 tests IMP-1 tous deux négatifs ; 601 tests VIM tous deux négatifs ; 606 tests NDM tous deux négatifs ; 599 tests KPC tous deux négatifs ; 592 tests OXA-48 tous deux négatifs.

Par rapport à la méthode de référence, le test Xpert Carba-R Assay a démontré une sensibilité et une spécificité pour la cible IMP-1 respectivement de 96,3 % et 100 %. Voir le tableau 5.

Tableau 5. Performance du test Xpert Carba-R Assay – IMP-1

		Culture + séquençage		
		Pos	Nég	Total
Xpert Carba-R	Pos	26	0	26
	Nég	1	606	607
	Total	27	606	633
	Sensibilité : 96,3 % (95 % IC: 81,0–99,9) Spécificité : 100 % (95 % IC: 99,4–100)			

Par rapport à la méthode de référence, le test Xpert Carba-R Assay a démontré une sensibilité et une spécificité pour la cible VIM respectivement de 93,5 % et 99,8 %. Voir le tableau 6.

Tableau 6. Performance du test Xpert Carba-R Assay – VIM

		Culture + séquençage		
		Pos	Nég	Total
Xpert Carba-R	Pos	29	1	30
	Nég	2	601	603
	Total	31	602	633
	Sensibilité : 93,5 % (95 % IC: 78,6–99,2) Spécificité : 99,8 % (95 % IC: 99,1–100)			

Par rapport à la méthode de référence, le test Xpert Carba-R Assay a démontré une sensibilité et une spécificité pour la cible NDM respectivement de 100 % et 99,8 %. Voir le tableau 7.

Tableau 7. Performance du test Xpert Carba-R Assay – NDM

		Culture + séquençage		
		Pos	Nég	Total
Xpert Carba-R	Pos	26	1	27
	Nég	0	606	606
	Total	26	607	633
		Sensibilité : 100 % (95 % IC: 86,8–100) Spécificité : 99,8 % (95 % IC: 99,1–100)		

Par rapport à la méthode de référence, le test Xpert Carba-R Assay a démontré une sensibilité et une spécificité pour la cible KPC respectivement de 96,7 % et 99,3 %. Voir le tableau 8.

Tableau 8. Performance du test Xpert Carba-R Assay – KPC

		Culture + séquençage		
		Pos	Nég	Total
Xpert Carba-R	Pos	29	4	33
	Nég	1	599	600
	Total	30	603	633
		Sensibilité : 96,7 % (95 % IC: 82,8–99,9) Spécificité : 99,3% (95 % IC: 98,3–99,8)		

Par rapport à la méthode de référence, le test Xpert Carba-R Assay a démontré une sensibilité et une spécificité pour la cible OXA-48 respectivement de 95,0 % et 99,8 %. Voir le tableau 9.

Tableau 9. Performance du test Xpert Carba-R Assay – OXA-48

		Culture + séquençage		
		Pos	Nég	Total
Xpert Carba-R	Pos	38	1	39
	Nég	2	592	594
	Total	40	593	633
		Sensibilité : 95,0 % (95 % IC: 83,1–99,4) Spécificité : 99,8 % (95 % IC: 99,1–100)		

16 Performances analytiques

16.1 Sensibilité analytique (limite de détection)

Des études ont été réalisées pour déterminer la limite de détection (LDD) analytique du test Xpert Carba-R Assay sur les organismes produisant des carbapénémases ensemencés dans une matrice d'écouvillons rectaux regroupés humains naturels négatifs. La LDD a été déterminée sur deux bactéries produisant des carbapénémases pour chaque analyte de gène, c'est-à-dire les gènes codant pour KPC, NDM, VIM, OXA-48 et IMP-1. Les bactéries ont été titrées par numération sur boîte de milieu gélosé et diluées dans une matrice d'écouvillons rectaux regroupés négatifs. Des répliquats de 20 ont été évalués à six concentrations différentes au minimum, et les LDD ont été estimées par analyse des probits. Pour cette étude, la LDD estimée est définie comme la concentration la plus faible en cellules cibles qui peut se distinguer de manière répétée des échantillons négatifs avec une confiance à 95 %. L'étude a été réalisée sur deux lots différents de réactifs Xpert Carba-R et la LDD revendiquée est la plus élevée des deux déterminations. Les LDD estimées ont été vérifiées en préparant et en testant 10 répliquats de deux dilutions indépendantes de chaque bactérie à chaque LDD estimée.

Dans tous les cas, l'IC à 95 % unilatéral supérieur de la proportion positive était supérieur à 95 %, c'est-à-dire $\geq 19/20$.

La LDD revendiquée pour chaque paire d'organismes produisant des carbapénémases est présentée dans le tableau 10.

Tableau 10. LDD pour les organismes produisant des carbapénémases

Microorganisme	ID de souche	LDD (UFC/écouvillon)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> KPC	NCTC 13438	348
<i>Enterobacter cloacae</i> KPC	C8823	750
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NDM	ATCC BAA-2146	246
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NDM	C8658	306
<i>Escherichia coli</i> OXA-48	OM22	213
<i>Enterobacter cloacae</i> OXA-48	501	451
<i>Acinetobacter baumannii</i> IMP-1	695	1 165
<i>Klebsiella pneumoniae</i> IMP-1	IMPBMI	258
<i>Klebsiella pneumoniae</i> VIM	C8667	274
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> VIM	C10107	118

16.2 Réactivité analytique (inclusivité)

La sensibilité analytique du test Xpert Carba-R Assay a été évaluée en testant un panel de 60 échantillons composé de 20 souches bactériennes bien caractérisées pour la cible *bla*_{OXA-48} (qui comprend les variants de *bla*_{OXA-181/232}) et 10 souches bactériennes bien caractérisées pour chacune des quatre autres cibles Carba-R. Voir le tableau 11. Les organismes ont été testés en triple dans une matrice d'écouvillons rectaux négatifs regroupés. Tous les organismes ont été testés à proximité de la limite de détection (LDD) analytique, et les concentrations ont été confirmées par étalement sur milieu gélosé non sélectif en triple et numération des organismes viables. Dans les conditions de cette étude, les 60 souches bactériennes ont toutes été détectées par le test Xpert Carba-R Assay. L'inclusivité était de 100 %.

Tableau 11. Liste des organismes produisant des carbapénémases et concentrations (UFC/mL) testées avec le test Xpert Carba-R Assay

Microorganisme	ID de souche	Caractéristique confirmée	Concentration du test (UFC/mL)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 13438	KPC-3	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	31551	KPC-4	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC BAA-1705	KPC	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	COL	KPC-2	100
<i>Enterobacter aerogenes</i>	KBM18	KPC-2	100

Tableau 11. Liste des organismes produisant des carbapénémases et concentrations (UFC/mL) testées avec le test Xpert Carba-R Assay (Suite)

Microorganisme	ID de souche	Caractéristique confirmée	Concentration du test (UFC/mL)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	BM9	KPC-3	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA3	KPC-2	100
<i>Serratia marcescens</i>	CGNC	KPC-2	100
<i>Enterobacter cloacae</i>	CFVL	KPC-2	100
<i>Escherichia coli</i>	COL	KPC-2	100
<i>Escherichia coli</i>	NCTC 13476	IMP	100
<i>Acinetobacter baumannii</i>	695	IMP-1	450
<i>Enterobacter cloacae</i>	2340	IMP-1	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMPBMI	IMP	100
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Yonsei_1	IMP	500
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Yonsei_2	IMP	500
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6852	IMP-1	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MKAM	IMP-1	200
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	70450-1	IMP	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3994	IMP-10	200
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NCTC 13437	VIM-10	400
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 13439	VIM-1	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 13440	VIM-1	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	758	VIM	400
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	PA_87	VIM	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	B92A	VIM	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Col1	VIM-2	400
<i>Serratia marcescens</i>	BM19	VIM-2	100
<i>Escherichia coli</i>	KOW7	VIM-4	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	DIH	VIM-19	200
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 13443	NDM-1	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC BAA-2146	NDM-1	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	34262	NDM	100
<i>Acinetobacter baumannii</i>	AB-GEN	NDM-1	100
<i>Enterobacter cloacae</i>	3047	NDM-1	100
<i>Proteus mirabilis</i>	7892	NDM-1	100
<i>Salmonella spp.</i>	CAN	NDM-1	100
<i>Acinetobacter baumannii</i>	EGY	NDM-2	100
<i>Escherichia coli</i>	I5	NDM-4	100
<i>Escherichia coli</i>	405	NDM-5	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 13442	OXA-48	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OM11	OXA-48	100
<i>Enterobacter cloacae</i>	501	OXA-48	100

Tableau 11. Liste des organismes produisant des carbapénémases et concentrations (UFC/mL) testées avec le test Xpert Carba-R Assay (Suite)

Microorganisme	ID de souche	Caractéristique confirmée	Concentration du test (UFC/mL)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	DUW	OXA-48	100
<i>Escherichia coli</i>	OM22	OXA-48	100
<i>Enterobacter cloacae</i>	BOU	OXA-48	100
<i>Enterobacter cloacae</i>	TUR	OXA-48	100
<i>Escherichia coli</i>	11670	OXA-48	100
<i>Escherichia coli</i>	AME	OXA-48	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11978	OXA-48	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	166643	OXA-181	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	42194	OXA-181	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	MSH2014-6	OXA-181	150
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	MSH2014-44	OXA-181	200
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	MSH2014-64	OXA-181	150
<i>Escherichia coli</i>	MSH2014-72	OXA-181	100
<i>Escherichia coli</i>	MSH2014-73	OXA-181	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	MSH2014-18	OXA-232	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	MSH2014-51	OXA-232	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	MSH2014-75	OXA-232	50

16.3 Réactivité croisée analytique (exclusivité)

La spécificité analytique du test Xpert Carba-R Assay a été évaluée en testant un panel de 54 échantillons composé de 22 souches bactériennes bien caractérisées avec un profil de résistance concerné par le test (voir le tableau 12), 28 souches bactériennes bien caractérisées représentant des pathogènes ou des organismes non pathogènes pouvant être fréquemment rencontrés dans le tractus gastro-intestinal (voir le tableau 13), trois organismes viraux représentant des virus pouvant être présents dans le tractus gastro-intestinal (voir le tableau 13) et une lignée cellulaire de carcinome de la vessie pour représenter de l'ADN génomique humain (voir le tableau 14).

Toutes les souches bactériennes ont été mises en culture et titrées. Les souches ont été testées à des concentrations $\geq 10^5$ UFC/mL. Les adénovirus et les entérovirus ont été testés à des concentrations $\geq 10^5$ DICT₅₀/mL ; le norovirus a été testé sous forme d'un échantillon clinique positif au norovirus à une concentration de $2,5 \times 10^7$ copies d'ARN/mL. La lignée cellulaire de vessie (ADN génomique humain) a été testée à 1×10^5 cellules/mL. Les organismes ont été dilués dans une matrice d'écouvillons rectaux négatifs regroupés et testés en triple. Aucun des 60 organismes et acides nucléiques testés pouvant présenter une réactivité croisée n'a été détecté par le test Xpert Carba-R Assay. Des contrôles positifs et négatifs étaient inclus dans l'étude. La spécificité analytique était de 100 %.

Tableau 12. Liste des organismes présentant une résistance concernée par le test

Nom de l'organisme	Source	Concentration du test (UFC/mL)
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	$6,1 \times 10^7$
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 29212	$2,0 \times 10^7$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 700603	$6,0 \times 10^7$
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 35218	$9,8 \times 10^7$
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 25923	$1,3 \times 10^8$

Tableau 12. Liste des organismes présentant une résistance concernée par le test (Suite)

Nom de l'organisme	Source	Concentration du test (UFC/mL)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	$2,9 \times 10^7$
<i>Enterobacter cloacae</i>	ATCC 700621	$5,2 \times 10^7$
<i>Enterococcus faecium</i>	ATCC 9756	$6,8 \times 10^7$
<i>Klebsiella oxytoca</i>	ATCC 13182	$8,0 \times 10^7$
<i>Acinetobacter baumannii</i>	ATCC BAA-747	$2,2 \times 10^7$
<i>Citrobacter freundii</i>	ATCC 33128	$9,4 \times 10^7$
<i>Morganella morganii</i>	ATCC 49948	$1,2 \times 10^7$
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	ATCC 51331	$4,9 \times 10^7$
<i>Citrobacter koseri</i>	ATCC 27028	$> 1,5 \times 10^8$
<i>Providencia stuartii</i>	ATCC 49809	$5,3 \times 10^7$
<i>Streptococcus agalactiae</i>	CCUG 29780/ATCC 12401	$3,1 \times 10^7$
<i>Enterobacter aerogenes</i>	ATCC 51697	$7,8 \times 10^7$
<i>Proteus mirabilis</i>	ATCC 43071	$3,4 \times 10^7$
<i>Acinetobacter spp.</i>	CCUG 34787	$1,6 \times 10^7$
<i>Bifidobacterium adolescent</i>	CCUG 24604	$2,3 \times 10^7$
<i>Campylobacter jejuni</i>	CCUG 43594/ATCC 33560	$1,5 \times 10^6$
<i>Citrobacter freundii</i>	CCUG 418	$> 1,5 \times 10^8$
<i>Clostridium difficile</i> (non toxinogène)	ATCC 700057	$4,5 \times 10^7$
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	CCUG 33629	$4,0 \times 10^7$
<i>Helicobacter pylori</i>	CCUG 17874	$1,3 \times 10^7$
<i>Listeria monocytogenes</i>	CCUG 33548	$> 1,5 \times 10^8$
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	CCUG 7835	$5,0 \times 10^5$
<i>Providencia alcalifaciens</i>	CCUG 6325	$7,8 \times 10^7$
Adénovirus B de type 7A/NY	MRVP/Zeptomatrix	$1,4 \times 10^5$ DICT ₅₀ /mL
Entérovirus de type 71/NY	MRVP/Zeptomatrix	$4,4 \times 10^5$ DICT ₅₀ /mL
Norovirus GI1	Échantillon clinique— Cepheid Solna	$2,5 \times 10^7$ copies d'ARN/mL

Tableau 13. Liste des microorganismes entériques commensaux et autres

Nom de l'organisme	Source	Concentration du test (UFC/mL)
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	$6,1 \times 10^7$
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 29212	$2,0 \times 10^7$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 700603	$6,0 \times 10^7$
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 35218	$9,8 \times 10^7$
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 25923	$1,3 \times 10^8$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	$2,9 \times 10^7$
<i>Enterobacter cloacae</i>	ATCC 700621	$5,2 \times 10^7$

Tableau 13. Liste des microorganismes entériques commensaux et autres (Suite)

Nom de l'organisme	Source	Concentration du test (UFC/mL)
<i>Enterococcus faecium</i>	ATCC 9756	$6,8 \times 10^7$
<i>Klebsiella oxytoca</i>	ATCC 13182	$8,0 \times 10^7$
<i>Acinetobacter baumannii</i>	ATCC BAA-747	$2,2 \times 10^7$
<i>Citrobacter freundii</i>	ATCC 33128	$9,4 \times 10^7$
<i>Morganella morganii</i>	ATCC 49948	$1,2 \times 10^7$
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	ATCC 51331	$4,9 \times 10^7$
<i>Citrobacter koseri</i>	ATCC 27028	$> 1,5 \times 10^8$
<i>Providencia stuartii</i>	ATCC 49809	$5,3 \times 10^7$
<i>Streptococcus agalactiae</i>	CCUG 29780/ATCC 12401	$3,1 \times 10^7$
<i>Enterobacter aerogenes</i>	ATCC 51697	$7,8 \times 10^7$
<i>Proteus mirabilis</i>	ATCC 43071	$3,4 \times 10^7$
<i>Acinetobacter spp.</i>	CCUG 34787	$1,6 \times 10^7$
<i>Bifidobacterium adolescent</i>	CCUG 24604	$2,3 \times 10^7$
<i>Campylobacter jejuni</i>	CCUG 43594/ATCC 33560	$1,5 \times 10^6$
<i>Citrobacter freundii</i>	CCUG 418	$> 1,5 \times 10^8$
<i>Clostridium difficile</i> (non toxigène)	ATCC 700057	$4,5 \times 10^7$
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	CCUG 33629	$4,0 \times 10^7$
<i>Helicobacter pylori</i>	CCUG 17874	$1,3 \times 10^7$
<i>Listeria monocytogenes</i>	CCUG 33548	$> 1,5 \times 10^8$
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	CCUG 7835	$5,0 \times 10^5$
<i>Providencia alcalifaciens</i>	CCUG 6325	$7,8 \times 10^7$
Adénovirus B de type 7A/NY	MRVP/Zeptomatrix	$1,4 \times 10^5$ DICT ₅₀ /mL
Entérovirus de type 71/NY	MRVP/Zeptomatrix	$4,4 \times 10^5$ DICT ₅₀ /mL
Norovirus GI1	Échantillon clinique—Cepheid Solna	$2,5 \times 10^7$ copies d'ARN/mL

Tableau 14. Lignée cellulaire représentant l'ADN génomique humain

Nom de l'organisme	Source	Concentration du test (cellules/mL)
Carcinome des cellules de vessie (hgDNA)	ATCC HTB-4	$1,0 \times 10^5$

16.4 Substances potentiellement interférentes

Dans une étude non clinique, 23 substances potentiellement interférentes pouvant être présentes dans les échantillons d'échantillon rectal ont été évaluées avec le test Xpert Carba-R Assay. Les solutions de substances potentiellement interférentes ont été préparées et testées aux concentrations précisées dans le tableau 15. Huit réplicats d'échantillons négatifs ont été testés par substance pour déterminer l'effet sur la performance du contrôle de traitement de l'échantillon (CTE).

Pour déterminer si la présence des substances potentiellement interférentes provoque des résultats faussement négatifs, huit réplicats d'échantillons positifs ont été testés par substance. Les échantillons positifs étaient composés d'un mélange de cinq organismes produisant des carbapénémases à des concentrations de 2 à 4x la LDD analytique précédemment déterminée pour chaque organisme. Les substances et les organismes ont été dilués dans du réactif échantillon pour l'analyse.

L'effet de chaque substance potentiellement interférente sur les réplicats positifs et négatifs a été évalué en comparant les valeurs de cycle au seuil (Ct) des cibles générées en présence de la substance avec les valeurs Ct des contrôles de réactif échantillon sans la substance.

En présence des 23 substances potentiellement interférentes, aucun résultat non valide provoqué par l'inhibition du CTE n'a été observé dans les échantillons négatifs. Parmi les 23 substances potentiellement interférentes testées, le Pepto-Bismol (subsaliolate de bismuth) à 0,25 % m/v avait un effet inhibiteur statistiquement significatif sur la détection d'IMP-1 dans le test Xpert Carba-R Assay. Aucun autre effet inhibiteur statistiquement significatif n'a été observé.

Tableau 15. Substances potentiellement interférentes testées

Substance/Classe	Principe actif	Concentration testée
Médicament anti-inflammatoire non stéroïdien	Naproxène	0,25 % m/v
Composants d'imagerie	Sulfate de baryum	0,25 % m/v
Antibiotique (oral)	Céphalexine	0,25 % m/v
	Ciprofloxacine	0,25 % m/v
Antibiotique (topique)	Polymyxine B/Néomycine/Bacitracine	0,25 % m/v
Crèmes/Onguents/Suppositoires	Hydrocortisone	0,25 % m/v
Laxatif	Sennosides	0,25 % m/v
Lavements	Huile minérale	0,25 % m/v
Médicament anti-diarrhéique	Hydrochlorure de loperamide	0,25 % m/v
	Subsaliolate de bismuth (2)	0,25 % m/v
Crème topique	Gluconate de chlorhexidine et hydroxybenzoate de méthyle	0,25 % m/v
	Gelée de pétrole	0,25 % m/v
Antiacides	Carbonate de calcium/hydroxyde d'aluminium/hydroxyde de magnésium/siméthicone	0,25 % m/v
	Cimétidine	0,25 % m/v
	Famotidine	0,25 % m/v
Acidoréducteur ; antiacide	Oméprazole	0,25 % m/v
Antifongique/anti-démangeaison vaginale	Nystatine	0,25 % m/v
	Benzocaïne, résorcinol	0,25 % m/v
Crèmes/onguents anti-hémorroïdes	Phényléphrine	0,25 % m/v
Lavements	Sérum physiologique	0,25 % m/v
Préservatif avec lubrifiant spermicide	Nonoxynol-9	1 préservatif ^a
Serviettes humides	Chlorure de benzalkonium et éthanol	1 pièce ^b

a. Un préservatif ajouté à 40 mL de réactif échantillon.

b. Une pièce (12,7 cm x 19 cm) ajoutée à 40 mL de réactif échantillon.

16.5 Étude de contamination par transfert

Une étude a été menée pour démontrer que les cartouches GeneXpert closes à usage unique empêchent la contamination par transfert dans les échantillons négatifs. L'étude consistait à traiter un échantillon négatif dans le même module GeneXpert immédiatement après un échantillon très fortement positif. L'échantillon fortement positif est composé de cellules inactivées d'E. coli contenant un plasmide avec une insertion composée d'un oligonucléotide synthétique avec les séquences d'amplicon provenant des cinq gènes d'analyte ciblés du test Xpert Carba-R. Les cellules positives ont été diluées dans une matrice d'écouvillons rectaux négatifs regroupés à une concentration de 1×10^6 UFC/mL. Le programme d'analyse a été répété 20 fois sur deux modules GeneXpert pour un total de 102 tests (25 échantillons fortement positifs par module et 26 échantillons négatifs par module). Les 50 échantillons positifs ont rendu correctement toutes les cibles du test Xpert Carba-R en **DÉTECTÉ**. Les 52 échantillons négatifs ont rendu correctement toutes les cibles du test Xpert Carba-R en **NON DÉTECTÉ**.

16.6 Reproductibilité du test

La reproductibilité du test Xpert Carba-R Assay a été évaluée dans une étude multicentrique sur cinq jours, dans laquelle deux opérateurs pour chacun des trois sites ont testé en aveugle un panel de précision composé de 11 échantillons. Chaque échantillon du panel a été testé sur trois réplicats pour un total de 90 réplicats par échantillon du panel. Ce panel était composé d'isolats bien caractérisés ensemencés dans une matrice d'écouvillons rectaux négatifs. Les données sont résumées par cible du test. Voir le tableau 16 et le tableau 17.

Tableau 16. Résumé des résultats de reproductibilité – % de concordance par site d'étude/opérateur

Échantillon	Site 1		Site 2		Site 3		% de concordance globale par échantillon
	Op 1	Op 2	Op 1	Op 2	Op 1	Op 2	
KPC pos faible	80,00 % (12/15)	86,70 % (13/15)	80,00 % (12/15)	93,30 % (14/15)	86,70 % (13/15)	93,30 % (14/15)	86,7 % (78/90)
KPC pos mod	100 % (15/15)	100 % (90/90)					
VIM pos faible	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (15/15)	93,30 % (14/15)	86,70 % (13/15)	96,7 % (87/90)
VIM pos mod	100 % (15/15)	100 % (90/90)					
NDM pos faible	100 % (15/15)	100 % (15/15)	73,30 % (11/15)	86,70 % (13/15)	100 % (15/15)	100 % (15/15)	93,3 % (84/90)
NDM pos mod	100 % (15/15)	100 % (90/90)					
OXA-48 pos faible	100 % (15/15)	86,70 % (13/15)	80,00 % (12/15)	86,70 % (13/15)	93,30 % (14/15)	86,70 % (13/15)	88,9 % (80/90)
OXA-48 pos mod	100 % (15/15)	100 % (90/90)					
IMP-1 pos faible	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (15/15)	86,70 % (13/15)	86,70 % (13/15)	100 % (15/15)	95,6 % (86/90)
IMP-1 pos mod	100 % (15/15)	100 % (90/90)					
Nég	100 % (15/15)	100 % (90/90)					

Tableau 17. Résumé des données de reproductibilité^a

Échantillon	Canal de test (analyte)	N ^b	Ct moyen	Inter-sites		Inter-jours		Inter-opérateurs		Intra-test		Total	
				ET ^c	CV ^d (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)
KPC pos faible	KPC	84	36,1	0,13	0,4	0	0	0,08	0,2	1,14	3,2	1,15	3,2
KPC pos mod	KPC	90	34,0	0	0	0,21	0,6	0,15	0,4	0,53	1,6	0,59	1,7
VIM pos faible	VIM	89	35,0	0,35	1	0	0	0,28	0,8	1,08	3,1	1,17	3,4
VIM pos mod	VIM	90	31,6	0,15	0,5	0	0	0,18	0,6	0,34	1,1	0,41	1,3
NDM pos faible	NDM	87	35,8	0,16	0,4	0,07	0,2	0,17	0,5	0,86	2,4	0,89	2,5
NDM pos mod	NDM	90	33,2	0	0	0,13	0,4	0	0	0,58	1,8	0,60	1,8
OXA-48 pos faible	OXA-48	87	36,6	0	0	0	0	0	0	0,99	2,7	0,99	2,7
OXA-48 pos mod	OXA-48	90	32,4	0,09	0,3	0	0	0	0	0,37	1,1	0,38	1,2
IMP-1 pos faible	IMP-1	89	36,1	0	0	0,13	0,4	0,29	0,8	0,89	2,5	0,95	2,6
IMP-1 pos mod	IMP-1	90	33,7	0,04	0,1	0,09	0,3	0,15	0,4	0,49	1,5	0,52	1,5
Nég	CTE	90	33	0	0	0	0	0,27	0,8	0,63	1,9	0,69	2,1

- a. Pour certains facteurs la variabilité peut être numériquement négative, ce qui peut se produire si la variabilité due à ces facteurs est très faible. Dans ce cas, la variabilité mesurée avec l'écart-type et le CV est réglée sur 0.
- b. Résultats avec valeurs Ct différentes de zéro sur 90.
- c. ET = écart-type.
- d. CV = coefficient de variation.

17 Bibliographie

1. Kallen AJ, et al. 2010. Current epidemiology of multidrug-resistant gram-negative bacilli in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 31 Suppl 1: S51–54.
2. Nordmann P, et al. Cornaglia. 2012. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a call for action! *Clin Microbiol Infect.* 18: 411–412.
3. Cornaglia G, et al. 2011. Metallo-beta-lactamases: a last frontier for beta-lactams? *Lancet Infect Dis.* 11: 381–393.
4. Kitchel B, et al. 2009. Molecular epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in the United States: Clonal expansion of MLST sequence type 258. *Antimicrob Agents Chemother.* 53:3365–3370.
5. Schwaber MJ, et al. 2011. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clin Infect Dis.* 52: 848–855.
6. Kumarasamy KK, et al. 2010. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* 10: 597–602.
7. Cuzon G, et al. 2008. Plasmid-encoded carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase OXA-48 in an imipenem-susceptible *Klebsiella pneumoniae* strain from Belgium. *Antimicrob Agents Chemother.* 52: 3463–3464.
8. Nordmann P, et al. 2011. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* 17: 1791–1798.
9. Grundmann H, et al. 2010. Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts. *Euro Surveill.* 15.
10. Centers for Disease Control and Prevention. 2012. Guidance for Control of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE)—2012 CRE Tool kit. Edited by Department of Health and Human Services, <http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-toolkit/index.html>.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (refer to latest edition). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
12. 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).
13. CLSI M100-S23. 2013. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-third informational supplement, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA.
14. CLSI M7-A9. 2012. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically; Ninth Edition, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA.
15. CLSI M2-A11. 2012. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard. Eleventh Edition, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA.

18 Localisation des sièges de Cepheid

Siège social	Siège européen
Cepheid 904 Caribbean Drive Sunnyvale, CA 94089-1189 États-Unis	Cepheid Europe SAS Vira Solelh 81470 Maurens-Scopont France
Téléphone : +1 408.541.4191	Téléphone : +33 563 825 300
Fax : +1 408.541.4192	Fax : +33 563 825 301
www.cepheid.com	www.cepheidinternational.com

19 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.

20 Tableau des symboles

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



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
Téléphone : +33 563 825 300
Fax : +33 563 825 301



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



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

