

# Xpert MTB/XDR<sup>®</sup>

**REF** GXMTB/XDR-10

Mode d'emploi

**IVD** CE

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

Cepheid<sup>®</sup>, the Cepheid logo, GeneXpert<sup>®</sup>, and Xpert<sup>®</sup> are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries. All other trademarks are the property of their respective owners.

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

© 2020–2023 Cepheid.

Cepheid<sup>®</sup>, le logo Cepheid, GeneXpert<sup>®</sup> et Xpert<sup>®</sup> sont des marques commerciales de Cepheid enregistrées aux États-Unis et dans d'autres pays.

Toutes les autres marques commerciales sont la propriété de leurs détenteurs respectifs.

L'ACHAT DE CE PRODUIT CONCÈDE À L'ACHETEUR LE DROIT NON TRANSFÉRABLE DE L'UTILISER CONFORMÉMENT À CETTE NOTICE D'UTILISATION. 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.

© 2020–2023 Cepheid.

Voir Section 25 Historique des révisions pour une description des modifications.

# Xpert<sup>®</sup> MTB/XDR

---

Réservé au diagnostic In Vitro

## 1 Nom de marque déposée

Xpert<sup>®</sup> MTB/XDR

## 2 Nom commun ou usuel

Xpert MTB/XDR

## 3 But prévu

### 3.1 Utilisation prévue

Le test Xpert MTB/XDR, utilisé sur les systèmes GeneXpert, est un test de diagnostic *in vitro* qualitatif qui s'appuie sur une réaction de polymérisation en chaîne (PCR) en temps réel nichée pour la détection de l'ADN du complexe tuberculeux (MTB) ultrarésistant (UR) dans des échantillons de crachat non traité, des dépôts concentrés préparés à partir de crachat ou des cultures en tube avec indicateur de croissance mycobactérienne BD<sup>™</sup> (MGIT<sup>™</sup>). Dans les échantillons où le MTB est détecté, le test Xpert MTB/XDR peut également détecter les mutations associées à la résistance à l'isoniazide (INH) dans les gènes *katG* et *fabG1*, la région intergénique *oxyR-ahpC* et le promoteur du gène *inhA* ; la résistance à l'éthionamide (ETH) associée aux mutations du promoteur du gène *inhA* uniquement ; les mutations associées à la résistance aux fluoroquinolones (FLQ) dans les régions déterminant la résistance aux quinolones (QRDR) des gènes *gyrA* et *gyrB* ; et les mutations associées à la résistance aux antibiotiques injectables de deuxième ligne (MIDL) dans le gène *rrs* et la région du promoteur du gène *eis*.

Le test Xpert MTB/XDR est destiné à être utilisé comme test réflexe pour un échantillon (crachat non traité, dépôts concentrés de crachat ou culture MGIT) considéré comme MTB positif. Ce test est destiné à faciliter le diagnostic de la tuberculose (TB) ultrarésistante, lorsqu'il est utilisé conjointement avec des observations cliniques et d'autres résultats de laboratoire.

### 3.2 Utilisateur/environnement prévu

Le test Xpert MTB/XDR doit être réalisé par des utilisateurs qualifiés en laboratoire.

## 4 Synthèse et description

La tuberculose (TB) est causée par *Mycobacterium tuberculosis* ; c'est l'une des maladies les plus mortelles au monde. En 2018, on estimait à 10 millions le nombre de nouveaux cas de tuberculose et à un demi-million le nombre de nouveaux cas de tuberculose résistante à la rifampicine (TB-RR), dont 78 % étaient des cas de tuberculose multirésistante (MDR-TB)<sup>1</sup>. La MDR-TB, définie comme une résistance à l'isoniazide et à la rifampicine (deux des antibiotiques de<sup>2</sup> première intention les plus efficaces), reste à ce jour une menace de santé publique et les nouvelles lignes directrices de traitement publiées par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) prônent l'utilisation de tests rapides de sensibilité aux antibiotiques.<sup>3</sup> Néanmoins, en 2018, le nombre global des cas notifiés de TB-MDR/RR représentait seulement 39 % des nouveaux cas estimés et le nombre de personnes sous traitement était équivalent à 32 %<sup>1</sup>. De même, les cas non diagnostiqués et non traités de tuberculose résistante à l'isoniazide et sensible à la rifampicine (TB-Hr) constituent une inquiétude croissante. Si l'accès au dépistage de la résistance à l'isoniazide est limité, il est difficile pour les pays d'identifier les patients et de mettre en œuvre les recommandations thérapeutiques publiées par l'OMS en 2018

pour la TB-Hr<sup>4</sup>. Les cas les plus préoccupants de tuberculose sont causés par des souches de MTB multirésistantes qui ont développé une résistance supplémentaire aux fluoroquinolones ainsi qu'à l'une des antibiotiques injectables de deuxième intention, c'est-à-dire l'amikacine (AMK), la kanamycine (KAN) et la capréomycine (CAP). Ces souches très résistantes sont appelées « ultrarésistantes » (TB-UR). La TB-UR est très difficile à traiter et peut conduire à des taux de mortalité élevés, surtout en cas d'échec du diagnostic et de retard du traitement<sup>5</sup>.

Pour MTB, la culture et les tests phénotypiques de sensibilité aux antibiotiques prennent beaucoup de temps, exigent beaucoup de main-d'œuvre et présentent un risque biologique sérieux pour les laborantins, ce qui réduit le nombre d'installations accréditées dans les pays endémiques pour MTB<sup>2</sup>. Même lorsqu'ils sont disponibles, les cultures de sensibilité prennent de quelques semaines à plusieurs mois. La résistance de MTB aux antibiotiques peut également être déterminée à l'aide de tests génotypiques rapides, sensibles et plus sûrs, qui sont capables d'identifier les mutations connues pour conférer une résistance aux antibiotiques de première et de deuxième intention dans une majorité des souches cliniques<sup>2</sup>. Les approches génotypiques qui peuvent être réduites à quelques étapes manuelles sont plus adaptées aux soins à proximité des patients, ce qui peut considérablement augmenter leur disponibilité pour les populations médicalement mal desservies dans les contextes d'endémie faible et élevée<sup>5</sup>.

## 5 Principe de la procédure

Le test Xpert MTB/XDR est un test de diagnostic *in vitro* pour la détection de l'ADN du complexe MTB UR et des mutations associées à la résistance. Le test est effectué sur le de Cepheid équipé de modules GeneXpert à 10 couleurs.

Le intègre et automatise le traitement de l'échantillon, l'amplification de l'acide nucléique et la détection des séquences cibles dans des échantillons, en utilisant la PCR en temps réel nichée et la détection du pic de fusion. Le est composé d'un instrument, d'un ordinateur personnel, d'un lecteur de code-barres et d'un logiciel préchargé pour effectuer des tests sur des échantillons prélevés et afficher les résultats. Le système nécessite l'utilisation de cartouches Xpert jetables à usage unique contenant les réactifs de réaction en chaîne de la polymérase (PCR) spécifiques de la cible, qui hébergent aussi le processus de PCR et de détection du pic de fusion. Les cartouches Xpert étant closes, le risque de contamination croisée entre les échantillons est réduit au minimum. Pour une description complète du système, voir le *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

La cartouche de test Xpert MTB/XDR comprend les réactifs nécessaires pour la détection du profil MTB UR ainsi que pour le contrôle du traitement de l'échantillon (CTE), pour confirmer le traitement adéquat de la bactérie cible et surveiller la présence d'inhibiteur(s) lors de la réaction PCR. Le contrôle de vérification des sondes (CVS) consiste à vérifier la réhydratation du réactif, le remplissage du tube de PCR dans la cartouche, l'intégrité des sondes et la stabilité du fluorochrome.

La cartouche de test Xpert MTB/XDR contient tous les réactifs, à l'exception du réactif d'inactivation de l'échantillon (SR) qui doit être ajouté à l'échantillon par l'utilisateur avant de charger l'échantillon traité dans la cartouche. Le test est destiné à être exécuté comme un test réflexe pour les échantillons positifs pour MTB.

Les résultats sont interprétés par le logiciel GeneXpert à partir des signaux fluorescents mesurés et des algorithmes de calcul intégrés, puis ils sont affichés dans la fenêtre Afficher les résultats (View Results) sous forme de tableau et de graphe. Il indique également si le test est non valide, si une erreur est survenue ou si le test ne donne pas de résultat. Le Xpert MTB/XDR détecte en moins de 90 minutes les souches de MTB UR résistantes à l'INH, à l'ETH, aux FLQ et aux MIDL, directement à partir de crachat non traité ou de dépôt concentré de crachat.

## 6 Matériel fourni

Le kit Xpert MTB/XDR contient suffisamment de réactifs pour traiter les échantillons de 10 échantillons patients ou contrôles qualité. Le kit contient les éléments suivants :

### Xpert MTB/XDR Cartouches avec tubes réactionnels intégrés

- Bille 1, Bille 2, Bille 3, Bille 4 et Bille 5 (lyophilisées)
- Bille de contrôle du traitement de l'échantillon (lyophilisée)
- Réactif 1
- Réactif 2

### 10 par kit

1 de chaque par  
cartouche  
1 de chaque par  
cartouche  
4,0 ml par cartouche  
4,0 ml par cartouche

### Pipettes de transfert jetables

### 1 sachet de 12 par kit

**Réactif d'inactivation de l'échantillon****10 x 8 ml par flacon****CD****1 par kit**

- Fichiers de définition du test (Assay Definition Files, ADF)
- Instructions pour l'importation du fichier de définition du test dans le logiciel GeneXpert
- Mode d'emploi (fiche technique)

**Remarque**

Le réactif échantillon (Sample Reagent, SR) peut être incolore, ou jaune à ambré. La couleur peut s'intensifier avec le temps, mais n'a aucun effet sur les performances.

**Remarque**

Des fiches de données de sécurité (FDS) sont disponibles à l'adresse [www.cephheid.com](http://www.cephheid.com) ou [www.cephheidinternational.com](http://www.cephheidinternational.com), **dans l'onglet ASSISTANCE (SUPPORT)**.

**Remarque**

La sérum-albumine bovine (bovine serum albumin, BSA) des billes de ce produit a été produite et fabriquée exclusivement à partir de plasma bovin provenant 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.

**Remarque**

Les pipettes de transfert disposent d'un repère unique représentant le volume minimal d'échantillon traité à transférer dans la cartouche. Elles sont exclusivement réservées à cet usage. Toutes les autres pipettes doivent être fournies par le laboratoire.

## 7 Conservation et manipulation

- Conserver le contenu du kit Xpert MTB/XDR à une température comprise entre 2 °C et 28 °C jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette.
- Ne pas ouvrir le couvercle de la cartouche avant d'être en mesure de réaliser le test.
- Démarrer le test dans un délai de 2,5 heures après avoir ajouté le SR à l'échantillon, ou dans les 4 heures si la cartouche est conservée entre 2 °C et 8 °C.
- Ne pas utiliser les réactifs ou les cartouches après leur date de péremption.
- Ne pas utiliser une cartouche qui a fui.

## 8 Matériel requis mais non fourni

- GeneXpert Dx System : instrument GeneXpert équipé de modules à 10 couleurs, ordinateur, lecteur de codes-barres et manuel d'utilisation
  - Pour GeneXpert Dx System: logiciel version 6.2 ou ultérieure
  - Imprimante : si une imprimante est nécessaire, contacter le représentant commercial de Cepheid pour convenir de l'achat d'une imprimante recommandée.
- Conteneur à échantillon, stérile, avec couvercle à visser
- Gants jetables
- Étiquettes et/ou marqueur d'étiquetage indélébile
- Pipettes stériles pour le traitement des échantillons

## 9 Avertissements et mises en garde

### 9.1 Général

- *Réservé au diagnostic In Vitro*
- 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 respectant les précautions standard puisqu'il est souvent impossible de déterminer ceux qui pourraient être infectieux.

- Les Centers for Disease Control and Prevention (Centres américains pour le contrôle et la prévention des maladies)<sup>3</sup> et le Clinical and Laboratory Standards Institute (Institut des normes cliniques et de laboratoire) tiennent à disposition des directives concernant la manipulation des échantillons.<sup>6,7,8</sup>
- Respecter les procédures de sécurité de l'établissement pour la manipulation de produits chimiques et d'échantillons biologiques.
- Porter des gants de protection jetables, une blouse de laboratoire et des lunettes de protection pour manipuler les échantillons et les réactifs. Se laver soigneusement les mains après avoir manipulé les échantillons et les réactifs du test.
- 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 procédures environnementales d'élimination des déchets de l'établissement pour l'élimination appropriée des cartouches usagées et des réactifs inutilisés. 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]<sup>9</sup>.
- Le réactif d'inactivation de l'échantillon contient de l'hydroxyde de sodium (pH > 12,5) et de l'isopropanol. Nocif en cas d'ingestion (H302), provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves. (H314). Liquide et vapeurs inflammables (H226).
- Les caractéristiques des performances de ce test ont été établies uniquement avec les types d'échantillons indiqués dans la section Utilisation prévue. Les performances de ce test n'ont pas été évaluées sur d'autres types de spécimens ou d'échantillons.
- Respecter les procédures de sécurité de l'établissement pour la manipulation de produits chimiques et d'échantillons biologiques.

## 9.2 Échantillon

- Les procédures de prélèvement et de manipulation des échantillons nécessitent une formation et des conseils spécifiques.
- Maintenir des conditions de conservation correctes au cours du transport des échantillons afin d'assurer leur intégrité (voir la Section 12. Procédure). La stabilité des échantillons n'a pas été évaluée dans d'autres conditions d'expédition que celles qui sont recommandées.
- Ne pas accepter les échantillons comportant visiblement des morceaux d'aliments ou d'autres particules solides.
- Le prélèvement, la conservation et le transport appropriés de l'échantillon sont essentiels pour obtenir des résultats corrects.
- La culture issue d'un flacon de culture positive en MGIT peut être utilisée non diluée ou être diluée au 1/100e avec du milieu PBS ou de Middlebrook 7H9. Le test peut également être effectué sur des cultures inactivées à la chaleur. Pour l'inactivation à la chaleur, il est recommandé de commencer par diluer la culture au 1/100e avec du milieu PBS ou de Middlebrook 7H9 puis de la chauffer à 100 °C pendant 20 minutes.

## 9.3 Test/Réactif

- Ne pas remplacer les réactifs du test Xpert MTB/XDR par d'autres réactifs.
- Ne pas ouvrir le couvercle de la cartouche de test Xpert MTB/XDR, sauf pour l'ajout de l'échantillon et du réactif.
- Ne pas utiliser une cartouche qui est tombée après son retrait du kit ou qui a été agitée après ouverture du couvercle de la cartouche. L'utilisation d'une cartouche agitée ou d'une cartouche qui est tombée après ouverture de son couvercle peut entraîner des résultats faux ou indéterminés.
- Ne pas placer l'étiquette du n° Id de l'échantillon sur le couvercle de la cartouche ou sur l'étiquette à code-barres.
- Ne pas utiliser une cartouche dont le tube réactionnel est endommagé.
- Chaque cartouche de test Xpert MTB/XDR à usage unique est utilisée pour traiter un seul échantillon. Ne pas réutiliser des cartouches usagées.
- Une pipette jetable à usage unique est utilisée pour transférer un seul échantillon. Ne pas réutiliser les pipettes jetables usagées.
- Ne pas utiliser une cartouche si elle semble humide ou si son couvercle semble avoir été descellé.
- Il est recommandé de respecter les bonnes pratiques de laboratoire et de changer de gants après la manipulation de chaque échantillon de patient pour éviter la contamination des échantillons ou des réactifs.
- En cas de renversement d'échantillons ou de contrôles, porter des gants et absorber le produit à l'aide de papier absorbant. Puis nettoyer minutieusement la zone contaminée avec une dilution au 1/10e d'eau de Javel domestique fraîchement préparée. La concentration finale en chlore actif doit être de 0,5 %, quelle que soit la concentration de l'eau de Javel domestique dans le pays concerné. Laisser en contact pendant deux minutes au minimum. S'assurer que la

zone de travail est sèche avant d'utiliser de l'éthanol dénaturé à 70 % pour éliminer les résidus d'eau de Javel. Laisser complètement sécher la surface avant de continuer. Ou suivre les procédures standard de l'établissement en cas de contamination ou de renversement. Pour le matériel, suivre les recommandations du fabricant pour la décontamination.

- Le test Xpert MTB/XDR a été validé en utilisant la version 6.2 ou une version ultérieure du logiciel Cepheid.

## 10 Risques chimiques<sup>9,10</sup>

### Réactif d'inactivation de l'échantillon :

- Contient de l'alcool isopropylique
- Contient de l'hydroxyde de sodium
- Mention d'avertissement : DANGER
- Pictogrammes de danger SGH ONU: 
- **Mentions de danger SGH ONU**
  - Liquide et vapeur inflammables.
  - Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves.
  - Provoque de graves lésions oculaires.
  - Susceptible d'induire des anomalies génétiques.
  - Susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus.
  - Risque présumé d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée.
- **Conseils de prudence SGH ONU**
- **Prévention**
  - Se procurer les instructions avant utilisation.
  - Ne pas manipuler avant d'avoir lu et compris toutes les précautions de sécurité.
  - Tenir à l'écart de la chaleur, des étincelles, des flammes nues et/ou des surfaces chaudes. - Ne pas fumer.
  - Maintenir le récipient fermé de manière étanche.
  - Ne pas respirer les brouillards, les vapeurs et/ou les aérosols.
  - Se laver soigneusement après manipulation.
  - 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'incendie : utiliser les moyens appropriés pour l'extinction.
  - EN CAS D'INHALATION : transporter la victime à l'extérieur et la maintenir au repos dans une position où elle peut confortablement respirer.
  - appeler immédiatement un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin.
  - EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU (ou les cheveux) : enlever immédiatement tous les vêtements contaminés. Rincer la peau à l'eau/se doucher.
  - Laver les vêtements contaminés avant réutilisation.
  - Traitement spécifique, voir les instructions supplémentaires de premiers secours.
  - 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.
  - EN CAS D'INGESTION : Rincer la bouche. NE PAS faire vomir.
  - EN CAS d'exposition prouvée ou suspectée : consulter un médecin.
  - Consulter un médecin en cas de malaise.
- **Stockage/Mise au rebut**
  - Éliminer le contenu et/ou le récipient conformément aux réglementations locales, régionales, nationales, et/ou internationales.

## 11 Prélèvement, transport et conservation des échantillons

Les échantillons peuvent être prélevés en suivant les procédures habituelles de l'établissement.

Le prélèvement, la conservation et le transport appropriés de l'échantillon sont essentiels pour les performances de ce test. La stabilité des échantillons dans des conditions de transport et de conservation autres que celles indiquées ci-dessous n'a pas été évaluée avec le test Xpert MTB/XDR

### 11.1 Transport des dépôts de crachat

Transporter les échantillons de dépôts à 2–8 °C.

### 11.2 Transport des crachats non traités

Transporter les échantillons de crachat non traité à une température comprise entre 2 °C et 35 °C.

### 11.3 Conservation des échantillons

Les échantillons de crachat non traité peuvent être conservés à une température comprise entre 2 °C et 35 °C pendant 7 jours (durée d'expédition comprise)

Les dépôts de crachat décontaminé/concentré et remis en suspension peuvent être conservés à une température comprise entre 2 °C et 8 °C pendant 7 jours au maximum, jusqu'à la réalisation de l'analyse sur le GeneXpert.

Lors de l'analyse des crachats non traités ou des dépôts de crachat décontaminé/concentré, se référer au Tableau 1 ci-dessous pour déterminer le volume adéquat d'échantillon.

**Tableau 1. Volume d'échantillon requis**

Type d'échantillon	Volume minimum pour un test	Volume d'échantillon maximum	Rapport échantillon/réactif d'inactivation de l'échantillon (SR)
Culot de crachat	0,5 ml	2,5 ml	Le rapport échantillon/SR de 1:3 <sup>a</sup>
Crachat non traité	1,0 ml	4,0 ml	1:2

<sup>a</sup> 1:2 doit être utilisé avec un volume d'échantillon minimum de 0,7 ml pour un test.

### 11.4 Restes d'échantillons traités avec le SR

Le test Xpert MTB/XDR peut être utilisé pour tester un reste d'échantillon traité avec le SR après le test Xpert MTB/RIF ou Xpert MTB/RIF Ultra. Cependant, dans de tels cas, le volume restant d'échantillon traité avec le SR doit être  $\geq 2$  ml et le mélange doit être conservé entre 2 °C et 8 °C pendant une durée ne dépassant pas 4 heures ou à une température maximale de 35 °C pendant une durée ne dépassant pas 2,5 heures.

### 11.5 Isolats de culture en BD Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT)

Le test Xpert MTB/XDR a produit des résultats valides dans l'étude clinique avec des cultures en BD Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT) positives pour le MTB. Pour analyser les isolats de MTB à partir de flacons de culture positive en MGIT, utiliser au moins 1,0 ml de culture.

#### Remarque

Les cultures de mycobactéries issues d'échantillons cliniques doivent être manipulées en utilisant des mesures appropriées de confinement de sécurité biologique.

Avant de démarrer le test, diluer l'échantillon selon un ratio de 1:2 entre l'échantillon et le SR, puis incubé pendant 15 minutes avec une agitation au vortex de 10 secondes toutes les 5 minutes pour éviter la décantation ou agiter en continu. Lancer la série de test GeneXpert dans les 30 minutes qui suivent l'ajout de 2 ml de SR à la culture.

## 12 Procédure

### 12.1 Procédure pour le crachat non traité

**Important** Démarrer le test dans un délai de 2,5 heures après avoir ajouté le SR à l'échantillon, ou dans les 4 heures si la cartouche est conservée entre 2 °C et 8 °C.

**Remarque** Ne pas accepter les échantillons comportant visiblement des morceaux d'aliments ou d'autres particules solides.

*Volumes requis* :  $\geq 1$  ml de crachat non traité est requis.

1. Ouvrir avec précaution le couvercle du récipient de prélèvement de crachat étanche. Voir Figure 1.



**Figure 1. Ouverture du récipient de prélèvement de crachat**

2. Verser environ 2 fois le volume de SR sur le crachat (dilution 2:1, SR:crachat). Voir Figure 2 et Figure 3.



**Figure 2. Exemple de dilutions à 2:1 (8 ml de SR:4 ml de crachat)**



Figure 3. Exemple de dilution à 2:1 (2 ml de SR:1 ml de crachat)

**Remarque** Jeter le SR restant et le flacon dans un conteneur à déchets approprié selon les pratiques habituelles de l'établissement.

3. Bien fixer le couvercle sur le récipient de l'échantillon.
4. Agiter énergiquement 10 à 20 fois ou passer au vortex pendant au moins 10 secondes.

**Remarque** Un mouvement de va-et-vient compte pour une seule agitation.

5. Incuber pendant 10 minutes à température ambiante, puis agiter énergiquement l'échantillon 10 à 20 fois ou le passer au vortex pendant au moins 10 secondes.
6. Incuber l'échantillon à température ambiante pendant 5 minutes supplémentaires.

## 12.2 Procédure pour les dépôts de crachat concentré décontaminés

**Important** Démarrer le test dans un délai de 2,5 heures après avoir ajouté le SR à l'échantillon, ou dans les 4 heures si la cartouche est conservée entre 2 °C et 8 °C.

**Remarque** Ne pas accepter les échantillons comportant visiblement des morceaux d'aliments ou d'autres particules solides.

**Volumes requis** : les dépôts de crachat préparés conformément à la méthode de Kent et Kubica<sup>11</sup> (procédure de digestion-décontamination avec du NALC-NaOH et remise en suspension dans du tampon phosphate/H<sub>2</sub>O à 67 mM) peuvent être utilisés avec le test Xpert MTB/XDR. Après la remise en suspension, conserver au moins 0,5 ml de dépôt remis en suspension pour le test Xpert MTB/XDR. Pour tous les volumes inférieurs à 0,7 ml, effectuer les étapes 1 à 5 pour préparer les échantillons. Ces étapes nécessitent 3 parts de SR pour 1 part de dépôt afin d'obtenir le volume adéquat assurant les performances optimales du test. Si le volume d'échantillon est égal ou supérieur à 0,7 ml, le volume de test adéquat peut être obtenu en ajoutant 2 parties de SR à 1 partie de dépôt. Dans cet exemple, 1,4 ml de SR serait ajouté à 0,7 ml de dépôt. Ces volumes peuvent être mis à l'échelle au rapport de 2 parties de SR pour 1 partie de dépôt.

1. À l'aide d'une pipette de transfert, transférer 0,5 ml de la pastille totale remise en suspension dans un tube conique avec capuchon à vis étiqueté avec le n° Id de l'échantillon et/ou du patient.

**Remarque** Conserver les dépôts remis en suspension entre 2 °C et 8 °C s'ils ne sont pas traités immédiatement. Ne pas les conserver plus de 7 jours.

2. Ajouter 1,5 ml de réactif d'inactivation de l'échantillon (SR) à 0,5 ml de dépôt remis en suspension.
3. Agiter énergiquement 10 à 20 fois ou passer au vortex pendant au moins 10 secondes.

**Remarque** Un mouvement de va-et-vient compte pour une seule agitation.

4. Incuber pendant 10 minutes à température ambiante, puis agiter énergiquement l'échantillon 10 à 20 fois ou le passer au vortex pendant au moins 10 secondes.
5. Incuber l'échantillon à température ambiante pendant 5 minutes supplémentaires.

### 12.3 Préparation de la cartouche

**Important** Vérifier qu'un module est prêt à accepter une cartouche. Démarrer le test dès que possible et dans les 2,5 heures qui suivent l'ajout de l'échantillon traité avec le réactif d'inactivation de l'échantillon à la cartouche ou dans les 4 heures en cas de conservation entre 2 °C et 8 °C.

Se procurer les éléments suivants : une cartouche Xpert, une pipette de transfert (fournie) et un échantillon à tester prélevé et étiqueté de manière appropriée.

1. Sortir une cartouche du coffret.
2. Examiner la cartouche pour vérifier qu'elle n'est pas endommagée. Si elle est endommagée, ne pas l'utiliser.
3. Laisser la cartouche s'équilibrer à température ambiante. Noter le numéro d'identification de l'échantillon sur chaque cartouche Xpert MTB/XDR. Voir Figure 4.



Figure 4. Écrire sur le côté de la cartouche.

**Remarque** Écrire sur le côté de la cartouche ou apposer une étiquette d'identification. Ne pas placer l'étiquette sur le couvercle de la cartouche et ne pas couvrir le code-barres 2D présent sur la cartouche.

4. Ouvrir le couvercle de la cartouche, puis ouvrir le récipient d'échantillon.
5. À l'aide de la pipette de transfert fournie, aspirer l'échantillon liquéfié jusqu'au repère sur la pipette. Ne pas poursuivre le traitement de l'échantillon si le volume est insuffisant. Voir Figure 5.



Figure 5. Aspiration jusqu'au repère sur la pipette

6. Distribuer lentement l'échantillon afin de réduire le risque de formation d'aérosol. Voir Figure 6.



Figure 6. Cartouche Xpert MTB/XDR

7. Fermer le couvercle de la cartouche.

## 12.4 Démarrage du test

**Important** Avant de démarrer le test, s'assurer que le fichier de définition du test Xpert MTB/XDR est importé dans le logiciel. 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*.

**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 GeneXpert sous tension :
  - Avec l'instrument GeneXpert Dx, commencer par mettre l'instrument sous tension, puis allumer l'ordinateur. Le logiciel GeneXpert Dx se lancera automatiquement ou nécessitera un double-clic sur l'icône de raccourci GeneXpert Dx sur le bureau Windows®.
2. Se connecter au logiciel du système GeneXpert en saisissant le nom d'utilisateur et le mot de passe.
3. Dans la fenêtre du système GeneXpert Dx, cliquer sur **Créer un test (Create Test)**. La fenêtre **Créer un test (Create Test)** s'affiche.
4. Scanner ou saisir le N° Id du patient (Patient ID) ou le N° Id de l'échantillon (Sample ID). S'assurer, le cas échéant, de saisir correctement le n° Id de l'échantillon (Sample ID). Le n° Id de l'échantillon (Sample ID) est affiché sur le côté gauche de la fenêtre **Afficher les résultats (View Results)** et est associé aux résultats du test.
5. Scanner le code-barres sur la cartouche Xpert MTB/XDR. Grâce aux informations du code-barres, le logiciel remplit automatiquement les cases des champs suivants : **N° du lot de réactif (Reagent Lot ID)**, **Numéro de série de la cartouche (Cartridge SN)** et **Date de péremption (Expiration Date)**. Voir la Figure 7.

**Remarque** S'il n'est pas possible de scanner le code-barres sur la cartouche Xpert MTB/XDR, refaire le test avec une nouvelle cartouche.

The screenshot shows a software window titled "Créer un test" with the following fields and controls:

- N° Id du patient:** John Smith
- N° Id de l'échantillon:** CPH123-01
- Nom:** Xpert MTB/XDR IVD
- Version:** 1
- Sélectionner un test:** Xpert MTB/XDR IVD
- Sélectionner un module:** A1
- N° du lot:** 00503
- Date d'expiration:** 2090/12/24
- Numéro de série de la cartouche:** 0384099858
- Type de test:** Échantillon
- Type d'échantillon:** Autre
- Autre type d'échantillon:** (empty text box)
- Remarques:** (empty text area)

Buttons at the bottom: Démarrer le test, Lire le code-barres de la cartouche, Annuler.

Figure 7. Fenêtre Créer un test (Create Test) de l'instrument GX Dx

6. Cliquer sur **Démarrer le test (Start Test)**. Saisir votre mot de passe dans la boîte de dialogue qui apparaît.
7. 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 démarre 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 et de retirer la cartouche.
8. Éliminer les cartouches usagées dans un conteneur à déchets pour échantillons approprié, conformément aux pratiques standard de l'établissement.

## 13 Affichage et impression des résultats

Cette section énumère les étapes de base pour l'affichage et l'impression des résultats. Pour des instructions plus détaillées sur l'affichage et l'impression des résultats, consulter le *manuel d'utilisation du système GeneXpert Dx* ou le *manuel d'utilisation du système GeneXpert Infinity*, selon le modèle utilisé.

1. Cliquer sur l'icône **Afficher les résultats (View Results)** pour afficher les résultats.
2. Une fois le test terminé, cliquer sur le bouton **Rapport (Report)** de la fenêtre Afficher les résultats (View Results) pour afficher et/ou créer un fichier de rapport au format pdf.

## 14 Contrôles qualité intégrés

Chaque test comprend un contrôle du traitement de l'échantillon (CTE) et un contrôle de vérification des sondes (CVS).

- **Contrôle du traitement de l'échantillon (CTE)**— Le CTE vérifie le traitement adéquat de l'échantillon. En outre, ce contrôle détecte l'inhibition de la PCR en temps réel associée à l'échantillon, 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 réussit s'il répond aux critères d'acceptation attribués.
- **Contrôle de vérification des sondes (CVS)** – Avant le début de la réaction PCR, le système GeneXpert 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. Le CVS réussit s'il répond aux critères d'acceptation attribués.
- **Contrôle d'adéquation du volume de l'échantillon (AVE)** – Avant le traitement de l'échantillon, le système GeneXpert mesure si le volume d'échantillon présent dans la chambre échantillon est adéquat. L'échec de la vérification de l'AVE implique que le volume adéquat d'échantillon requis pour l'analyse n'a pas été ajouté dans la chambre échantillon.

**Contrôles externes** – Des contrôles externes peuvent être utilisés conformément aux organisations d'accréditation locales, régionales et nationales, selon les besoins.

## 15 Interprétation des résultats

Le GeneXpert Instrument Systems génère les résultats à partir d'une combinaison de signaux de fluorescence mesurés et de valeurs de température de fusion ( $T_m$ ). Le système GeneXpert détecte les séquences des gènes mutés et de type sauvage à l'aide des valeurs de  $T_m$ . La sensibilité ou la résistance est déterminée selon que les valeurs de  $T_m$  se situent dans la fenêtre de détection respectivement du type sauvage ou des mutations pour un analyte donné. Les résultats positifs pour le test Xpert MTB/XDR peuvent être **MTB DÉTECTÉ (MTB DETECTED)** avec toutes les cibles de résistance **NON DÉTECTÉE (NOT DETECTED)** ou **MTB DÉTECTÉ (MTB DETECTED)** avec une ou plusieurs cibles de résistance **DÉTECTÉE (DETECTED)** et/ou **MTB DÉTECTÉ (MTB DETECTED)** et/ou une ou plusieurs des cibles de résistance **INDÉTERMINÉE (INDETERMINATE)**. Voir le Tableau 2 pour la liste des résultats possibles pour chaque cible.

Tableau 2. Résultats de test possibles pour chaque cible du test Xpert MTB/XDR

Classe d'antibiotiques	Identification du résultat
Sans objet	NON VALIDE (INVALID), ERREUR (ERROR), PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT)
	MTB DÉTECTÉ (MTB DETECTED)
	MTB NON DÉTECTÉ
Isoniazide	Résistance de bas niveau à l'INH DÉTECTÉE (Low INH Resistance DETECTED)
	Résistance à l'INH DÉTECTÉE (INH Resistance DETECTED)
	Résistance à l'INH NON DÉTECTÉE (INH Resistance NOT DETECTED)
	Résistance à l'INH INDÉTERMINÉE (INH Resistance INDETERMINATE)
Fluoroquinolones	Résistance de bas niveau aux FLQ DÉTECTÉE (Low FLQ Resistance DETECTED)
	Résistance aux FLQ DÉTECTÉE (FLQ Resistance DETECTED)
	Résistance aux FLQ NON DÉTECTÉE (FLQ Resistance NOT DETECTED)
	Résistance aux FLQ INDÉTERMINÉE (FLQ Resistance INDETERMINATE)
Amikacine	Résistance à l'AMK DÉTECTÉE (AMK Resistance DETECTED)
	Résistance à l'AMK NON DÉTECTÉE (AMK Resistance NOT DETECTED)
	Résistance à l'AMK INDÉTERMINÉE (AMK Resistance INDETERMINATE)
Kanamycine	Résistance à la KAN DÉTECTÉE (KAN Resistance DETECTED)
	Résistance à la KAN NON DÉTECTÉE (KAN Resistance NOT DETECTED)
	Résistance à la KAN INDÉTERMINÉE (KAN Resistance INDETERMINATE)
Capréomycine	Résistance à la CAP DÉTECTÉE (CAP Resistance DETECTED)
	Résistance à la CAP NON DÉTECTÉE (CAP Resistance NOT DETECTED)
	Résistance à la CAP INDÉTERMINÉE (CAP Resistance INDETERMINATE)
Éthionamide <sup>a</sup>	Résistance à l'ETH DÉTECTÉE (ETH Resistance DETECTED)
	Résistance à l'ETH NON DÉTECTÉE (ETH Resistance NOT DETECTED)

<sup>a</sup> Du fait de la conception du test, ce dernier ne produit pas de résultat « Indéterminé pour l'éthionamide ».

Le Tableau 3 résume les gènes ciblés par le test Xpert MTB/XDR et la région de codons ainsi que les nucléotides couverts pour chaque gène utilisé pour identifier ou déduire la résistance aux antibiotiques.

Tableau 3. Régions utilisées pour déterminer la résistance aux antibiotiques

Antibiotique	Gène cible	Régions de codon	Nucléotide
<b>Isoniazide</b>	Promoteur du gène <i>inhA</i>	S.O.	-1 à -32 intergénique
	<i>katG</i>	311-319	939-957
	<i>fabG1</i>	199-210	597-630
	Région intergénique <i>oxyR-ahpC</i>	S.O.	-5 à -50 intergénique (ou -47 à -92) <sup>12,13</sup>
<b>Éthionamide</b>	Promoteur du gène <i>inhA</i>	S.O.	-1 à -32 intergénique
<b>Fluoroquinolones</b>	<i>gyrA</i>	87-95	261-285
	<i>gyrB</i>	531-544 (ou 492-505) <sup>12,14</sup>	1596-1632
<b>Amikacine, kanamycine, capréomycine</b>	<i>rrs</i>	S.O.	1396-1417
	Promoteur du gène <i>eis</i>	S.O.	-6 à -42 intergénique

Voir le Tableau 4 pour des exemples de résultats possibles et l'interprétation correspondante. Les Figure 8 à Figure 16 sont des exemples de résultats possibles avec le test Xpert MTB/XDR.

Tableau 4. Exemples de résultats et d'interprétation du test Xpert MTB/XDR

Résultat	Interprétation
<b>MTB DÉTECTÉ (MTB DETECTED) ;</b> <b>Résistance à l'INH NON DÉTECTÉE (INH Resistance NOT DETECTED)</b> <b>Résistance aux FLQ NON DÉTECTÉE (FLQ Resistance NOT DETECTED)</b> <b>Résistance à l'AMK NON DÉTECTÉE (AMK Resistance NOT DETECTED)</b> <b>Résistance à la KAN NON DÉTECTÉE (KAN Resistance NOT DETECTED)</b> <b>Résistance à la CAP NON DÉTECTÉE (CAP Resistance NOT DETECTED)</b> <b>Résistance à l'ETH NON DÉTECTÉE (ETH Resistance NOT DETECTED)</b>	<p>La cible du MTB est présente dans l'échantillon :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les mutations induisant une résistance à l'INH, aux FLQ, à l'AMK, à la KAN, à la CAP ou à l'ETH n'ont pas été détectées.</li> <li>• CTE : SO (sans objet) (SPC: NA (not applicable)) Un signal du CTE n'est pas nécessaire car l'amplification du MTB peut entrer en concurrence avec ce contrôle.</li> <li>• Vérification des sondes : RÉUSSITE (PASS). Tous les résultats de vérification des sondes ont réussi.</li> </ul>
<b>MTB DÉTECTÉ (MTB DETECTED) ;</b> <b>Résistance à l'INH DÉTECTÉE (INH Resistance DETECTED)</b> <b>Résistance aux FLQ DÉTECTÉE (FLQ Resistance DETECTED)</b> <b>Résistance à l'AMK DÉTECTÉE (AMK Resistance DETECTED)</b> <b>Résistance à la KAN DÉTECTÉE (KAN Resistance DETECTED)</b> <b>Résistance à la CAP DÉTECTÉE (CAP Resistance DETECTED)</b> <b>Résistance à l'ETH DÉTECTÉE (ETH Resistance DETECTED)</b>	<p>La cible du MTB est présente dans l'échantillon :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Des mutations contribuant à la résistance à l'INH ont été détectées dans un ou plusieurs des gènes suivants : <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, région intergénique <i>oxyR-ahpC</i> et promoteur du gène <i>inhA</i></li> <li>• Des mutations contribuant à la résistance aux FLQ ont été détectées dans un ou plusieurs des gènes suivants : régions déterminant la résistance aux quinolones (QRDR) des gènes <i>gyrA</i> et <i>gyrB</i></li> <li>• Des mutations contribuant à la résistance à l'AMK ont été détectées dans un ou plusieurs des gènes suivants : gène <i>rrs</i> et promoteur du gène <i>eis</i></li> <li>• Des mutations contribuant à la résistance à la KAN ont été détectées dans un ou plusieurs des gènes suivants : gène <i>rrs</i> et promoteur du gène <i>eis</i></li> <li>• Des mutations contribuant à la résistance à la CAP ont été détectées dans un ou plusieurs des gènes suivants : gène <i>rrs</i></li> <li>• Des mutations contribuant à la résistance à l'ETH ont été détectées dans un ou plusieurs des gènes suivants : promoteur de <i>inhA</i></li> <li>• CTE : SO (sans objet) (SPC: NA (not applicable)) Un signal du CTE n'est pas nécessaire car l'amplification du MTB peut entrer en concurrence avec ce contrôle.</li> <li>• Vérification des sondes : RÉUSSITE (PASS). Tous les résultats de vérification des sondes ont réussi.</li> </ul>
<b>MTB DÉTECTÉ (MTB DETECTED) ;</b> <b>Résistance à l'INH DÉTECTÉE (INH Resistance DETECTED)</b> <b>Résistance aux FLQ NON DÉTECTÉE (FLQ Resistance NOT DETECTED)</b> <b>Résistance à l'AMK NON DÉTECTÉE (AMK Resistance NOT DETECTED)</b> <b>Résistance à la KAN NON DÉTECTÉE (KAN Resistance NOT DETECTED)</b> <b>Résistance à la CAP NON DÉTECTÉE (CAP Resistance NOT DETECTED)</b> <b>Résistance à l'ETH NON DÉTECTÉE (ETH Resistance NOT DETECTED)</b>	<p>La cible du MTB est présente dans l'échantillon :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les mutations induisant une résistance aux FLQ, à l'AMK, à la KAN, à la CAP et à l'ETH n'ont pas été détectées.</li> <li>• Des mutations contribuant à la résistance à l'INH ont été détectées dans un ou plusieurs des gènes suivants : <i>katG</i>, <i>fabG1</i> et région intergénique <i>oxyR-ahpC</i></li> <li>• CTE : SO (sans objet) (SPC: NA (not applicable)) Un signal du CTE n'est pas nécessaire car l'amplification du MTB peut entrer en concurrence avec ce contrôle.</li> <li>• Vérification des sondes : RÉUSSITE (PASS). Tous les résultats de vérification des sondes ont réussi.</li> </ul>

Résultat	Interprétation
<b>MTB DÉTECTÉ (MTB DETECTED) ;</b> <b>Résistance à l'INH DÉTECTÉE (INH Resistance DETECTED)</b> <b>Résistance aux FLQ INDÉTERMINÉE (FLQ Resistance INDETERMINATE)</b> <b>Résistance à l'AMK NON DÉTECTÉE (AMK Resistance NOT DETECTED)</b> <b>Résistance à la KAN NON DÉTECTÉE (KAN Resistance NOT DETECTED)</b> <b>Résistance à la CAP NON DÉTECTÉE (CAP Resistance NOT DETECTED)</b> <b>Résistance à l'ETH NON DÉTECTÉE (ETH Resistance NOT DETECTED)</b>	<p>La cible du MTB est présente dans l'échantillon :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les mutations induisant une résistance à l'AMK, à la KAN, à la CAP et à l'ETH n'ont pas été détectées.</li> <li>• Des mutations contribuant à la résistance à l'INH ont été détectées dans un ou plusieurs des gènes suivants : <i>katG</i>, <i>fabG1</i> et région intergénique <i>oxyR-ahpC</i></li> <li>• Les mutations contribuant à la résistance aux FLQ n'ont pas pu être déterminées en raison de la détection de Tm uniquement de type sauvage pour une ou plusieurs sondes et de valeurs manquantes de Tm pour une ou plusieurs sondes ciblant un ou plusieurs des gènes suivants : <i>gyrA</i> ou <i>gyrB</i>. « OU » aucune valeur de Tm pour les sondes ciblant les gènes <i>gyrA</i> et <i>gyrB</i>.</li> <li>• CTE : SO (sans objet) (SPC: NA (not applicable)) Un signal du CTE n'est pas nécessaire car l'amplification du MTB peut entrer en concurrence avec ce contrôle.</li> <li>• Vérification des sondes : RÉUSSITE (PASS). Tous les résultats de vérification des sondes ont réussi.</li> </ul>
<b>MTB DÉTECTÉ (MTB DETECTED) ;</b> <b>Résistance de bas niveau à l'INH DÉTECTÉE (Low INH Resistance DETECTED)</b> <b>Résistance aux FLQ NON DÉTECTÉE (FLQ Resistance NOT DETECTED)</b> <b>Résistance à l'AMK NON DÉTECTÉE (Resistance NOT DETECTED)</b> <b>Résistance à la KAN NON DÉTECTÉE (KAN Resistance NOT DETECTED)</b> <b>Résistance à la CAP NON DÉTECTÉE (CAP Resistance NOT DETECTED)</b> <b>Résistance à l'ETH détectée (ETH Resistance DETECTED)</b>	<p>La cible du MTB est présente dans l'échantillon :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les mutations induisant une résistance aux FLQ, à l'AMK, à la KAN et à la CAP ne sont pas détectées.</li> <li>• Des mutations contribuant à une résistance de bas niveau à l'INH ont été détectées dans la région du promoteur du gène <i>inhA</i></li> <li>• Des mutations contribuant à une résistance à l'ETH ont été détectées dans la région du promoteur du gène <i>inhA</i></li> <li>• CTE : SO (sans objet) (SPC: NA (not applicable)) Un signal du CTE n'est pas nécessaire car l'amplification du MTB peut entrer en concurrence avec ce contrôle.</li> <li>• Vérification des sondes : RÉUSSITE (PASS). Tous les résultats de vérification des sondes ont réussi.</li> </ul>
<b>MTB DÉTECTÉ (MTB DETECTED) ;</b> <b>Résistance à l'INH NON DÉTECTÉE (INH Resistance NOT DETECTED)</b> <b>Résistance de bas niveau aux FLQ DÉTECTÉE (Low FLQ Resistance DETECTED)</b> <b>Résistance à l'AMK NON DÉTECTÉE (AMK Resistance NOT DETECTED)</b> <b>Résistance à la KAN NON DÉTECTÉE (KAN Resistance NOT DETECTED)</b> <b>Résistance à la CAP NON DÉTECTÉE (CAP Resistance NOT DETECTED)</b> <b>Résistance à l'ETH NON DÉTECTÉE (ETH Resistance NOT DETECTED)</b>	<p>La cible MTB est présente dans l'échantillon ; une résistance de bas niveau aux FLQ a été détectée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les mutations induisant une résistance à l'INH, à l'AMK, à la KAN, à la CAP et à l'ETH n'ont pas été détectées.</li> <li>• Des mutations contribuant à une résistance de bas niveau aux FLQ ont été détectées dans les gènes suivants : <i>gyrA</i></li> <li>• CTE : SO (sans objet) (SPC: NA (not applicable)) Un signal du CTE n'est pas nécessaire car l'amplification du MTB peut entrer en concurrence avec ce contrôle.</li> <li>• Vérification des sondes : RÉUSSITE (PASS). Tous les résultats de vérification des sondes ont réussi.</li> </ul>

Résultat	Interprétation
<b>MTB DÉTECTÉ (MTB DETECTED) ;</b> <b>Résistance à l'INH DÉTECTÉE (INH Resistance DETECTED)</b> <b>Résistance aux FLQ NON DÉTECTÉE (FLQ Resistance NOT DETECTED)</b> <b>Résistance à l'AMK DÉTECTÉE (AMK Resistance DETECTED)</b> <b>Résistance à la KAN DÉTECTÉE (KAN Resistance DETECTED)</b> <b>Résistance à la CAP DÉTECTÉE (CAP Resistance DETECTED)</b> <b>Résistance à l'ETH NON DÉTECTÉE (ETH Resistance NOT DETECTED)</b>	<p>La cible du MTB est présente dans l'échantillon :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les mutations induisant une résistance aux FLQ et à l'ETH n'ont pas été détectées.</li> <li>• Des mutations contribuant à la résistance à l'INH ont été détectées dans un ou plusieurs des gènes suivants : <i>katG</i>, <i>fabG1</i> et <i>oxyR-ahpC</i></li> <li>• Des mutations contribuant à la résistance à l'AMK ont été détectées dans un ou plusieurs des gènes suivants : gène <i>rrs</i> ; promoteur du gène <i>eis</i></li> <li>• Des mutations contribuant à la résistance à la KAN ont été détectées dans un ou plusieurs des gènes suivants : gène <i>rrs</i> ; promoteur du gène <i>eis</i></li> <li>• Des mutations contribuant à la résistance à la CAP ont été détectées dans un ou plusieurs des gènes suivants : gène <i>rrs</i></li> <li>• CTE : SO (sans objet) (SPC: NA (not applicable)) Un signal du CTE n'est pas nécessaire car l'amplification du MTB peut entrer en concurrence avec ce contrôle.</li> <li>• Vérification des sondes : RÉUSSITE (PASS). Tous les résultats de vérification des sondes ont réussi.</li> </ul>
<b>MTB DÉTECTÉ (MTB DETECTED) ;</b> <b>Résistance à l'INH DÉTECTÉE (INH Resistance DETECTED)</b> <b>Résistance de bas niveau aux FLQ DÉTECTÉE (Low FLQ Resistance DETECTED)</b> <b>Résistance à l'AMK NON DÉTECTÉE (AMK Resistance NOT DETECTED)</b> <b>Résistance à la KAN DÉTECTÉE (KAN Resistance DETECTED)</b> <b>Résistance à la CAP NON DÉTECTÉE (CAP Resistance NOT DETECTED)</b> <b>Résistance à l'ETH NON DÉTECTÉE (ETH Resistance NOT DETECTED)</b>	<p>La cible du MTB est présente dans l'échantillon :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les mutations induisant une résistance à l'AMK, à la CAP et à l'ETH n'ont pas été détectées.</li> <li>• Des mutations contribuant à la résistance à l'INH ont été détectées dans un ou plusieurs des gènes suivants : <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, région intergénique <i>oxyR-ahpC</i> et promoteur du gène <i>inhA</i></li> <li>• Des mutations contribuant à une résistance de bas niveau aux FLQ ont été détectées dans le gène suivant : <i>gyrA</i></li> <li>• Des mutations contribuant une résistance à la KAN ont été détectées dans la région du promoteur du gène <i>eis</i></li> <li>• CTE : SO (sans objet) (SPC: NA (not applicable)) Un signal du CTE n'est pas nécessaire car l'amplification du MTB peut entrer en concurrence avec ce contrôle.</li> <li>• Vérification des sondes : RÉUSSITE (PASS). Tous les résultats de vérification des sondes ont réussi.</li> </ul>
<b>MTB NON DÉTECTÉ</b>	<p>La cible du MTB n'a pas été détectée dans l'échantillon :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CTE : RÉUSSITE (PASS). Le CTE satisfait aux critères d'acceptation.</li> <li>• Vérification des sondes : RÉUSSITE (PASS). Tous les résultats de vérification des sondes ont réussi.</li> </ul>
<b>NON VALIDE (INVALID)</b>	<p>La présence ou l'absence du MTB n'a pas pu être déterminée. Le CTE ne satisfait pas aux critères d'acceptation, l'échantillon n'a pas été traité correctement ou la PCR a été inhibée. Répéter le test. Voir la section Section 16.2. Procédure de répétition du test de ce document.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MTB : NON VALIDE (INVALID) La présence ou l'absence de l'ADN du MTB n'a pas pu être déterminée.</li> <li>• CTE : ÉCHEC (FAIL). Le résultat de la cible MTB est négatif et la valeur de cycle seuil (Ct) du CTE n'est pas comprise dans la plage de validation.</li> <li>• Vérification des sondes : RÉUSSITE (PASS). Tous les résultats de vérification des sondes ont réussi.</li> </ul>

Résultat	Interprétation
<b>ERREUR (ERROR)</b>	<p>La présence ou l'absence du MTB n'a pas pu être déterminée. Répéter le test. Voir la section Section 16.2. Procédure de répétition du test de ce document.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MTB : PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT)</li> <li>• CTE : PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT)</li> <li>• Vérification des sondes : ÉCHEC (FAIL). Un ou tous les résultats de vérification des sondes n'ont pas réussi.</li> </ul> <p><b>Remarque</b> si la vérification des sondes a réussi, l'erreur peut être due à la défaillance d'un composant du système, à l'erreur d'un opérateur ou à un problème d'intégrité de la cartouche.</p>
<b>PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT)</b>	<p>La présence ou l'absence du MTB n'a pas pu être déterminée. Répéter le test. Voir la section Section 16.2. Procédure de répétition du test de ce document. Un résultat <b>PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT)</b> indique que les données recueillies étaient insuffisantes. Par exemple, l'opérateur a interrompu un test en cours.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MTB : PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT)</li> <li>• CTE : PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT)</li> <li>• Vérification des sondes : S.O. (sans objet)</li> </ul>

**Remarque** Les figures suivantes présentent des résultats représentatifs avec l'onglet des pics de fusion pouvant être attendus avec le test Xpert MTB/XDR sur l'écran utilisateur détaillé du GeneXpert Dx. Les combinaisons possibles de résultats ne sont pas toutes présentées.

Résultat du test	Résultat de l'analyte	Détail	Pics de fusion	Erreurs	Historique	Assistance
Nom du test	MTB-XDR	Version	3			
Résultat du test	<b>MTB DÉTECTÉ:</b> INH Resistance NON DÉTECTÉ; FLO Resistance NON DÉTECTÉ; AMK Resistance NON DÉTECTÉ; KAN Resistance NON DÉTECTÉ; CAP Resistance NON DÉTECTÉ; ETH Resistance NON DÉTECTÉ					
Résultat du test	Résultat de l'analyte	Détail	Pics de fusion	Erreurs	Historique	Assistance
Nom de l'analyte	Température pic de fusion	Hauteur pic fusion				
inhA-melt	76,3	76,3	292,5			
katG-melt	73,8	73,8	107,0			
fabG1-melt	71,5	71,5	242,0			
ahpC-melt	68,7	68,7	41,3			
gyrA1-melt	76,2	76,2	73,9			
gyrA2-melt	70,4	70,4	75,8			
gyrA3-melt	71,0	71,0	129,8			
gyrB2-melt	69,5	69,5	77,8			
rrs-melt	75,0	75,0	188,7			
eis-melt	68,5	68,5	145,3			
inhA-mut melt						
katG-mut melt						
fabG1-mut melt						
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt						
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt						
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt						
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt						
eis-mutB melt						

**Figure 8. MTB DÉTECTÉ ; résistance à l'INH, aux FLQ, à l'AMK, à la KAN, à la CAP et à l'ETH NON DÉTECTÉE**

Résultat du test	Résultat de l'analyte	Détail	Pics de fusion	Erreurs	Historique	Assistance
Nom du test	MTB-XDR	Version	3			
Résultat du test	<b>MTB DÉTECTÉ;</b> <b>INH Resistance DÉTECTÉ;</b> <b>FLQ Resistance DÉTECTÉ;</b> <b>AMK Resistance DÉTECTÉ;</b> <b>KAN Resistance DÉTECTÉ;</b> <b>CAP Resistance DÉTECTÉ;</b> <b>ETH Resistance DÉTECTÉ</b>					
Résultat du test	Résultat de l'analyte	Détail	Pics de fusion	Erreurs	Historique	Assistance
	Nom de l'analyte		Température pic de fusion			Hauteur pic fusion
	inhA-melt					
	katG-melt					
	fabG1-melt					
	ahpC-melt					
	gyrA1-melt		76,1			90,0
	gyrA2-melt		69,6			39,7
	gyrA3-melt					
	gyrB2-melt					
	rrs-melt					
	eis-melt					
	inhA-mut melt		70,9			259,6
	katG-mut melt		68,4			214,0
	fabG1-mut melt		75,9			181,1
	ahpC-mut melt		66,2			68,2
	gyrA1-mutA melt					
	gyrA1-mutB melt					
	gyrA1-mutC melt					
	gyrA2-mutA melt					
	gyrA2-mutB melt					
	gyrA3-mutA melt					
	gyrA3-mutB melt		76,0			125,0
	gyrA3-mutC melt					
	gyrB2-mut melt		66,0			103,2
	rrs-mut melt		71,0			125,7
	eis-mutA melt		71,4			163,9
	eis-mutB melt					

Figure 9. MTB DÉTECTÉ ; résistance à l'INH, aux FLQ, à l'AMK, à la KAN, à la CAP et à l'ETH DÉTECTÉE

Résultat du test	Résultat de l'analyte	Détail	Pics de fusion	Erreurs	Historique	Assistance
Nom du test	MTB-XDR	Version 3				
Résultat du test	<b>MTB DÉTECTÉ;</b> <b>INH Resistance DÉTECTÉ;</b> FLQ Resistance NON DÉTECTÉ; AMK Resistance NON DÉTECTÉ; KAN Resistance NON DÉTECTÉ; CAP Resistance NON DÉTECTÉ; ETH Resistance NON DÉTECTÉ					
Résultat du test	Résultat de l'analyte	Détail	Pics de fusion	Erreurs	Historique	Assistance
	Nom de l'analyte		Température pic de fusion			Hauteur pic fusion
	inhA-melt		76,6			284,9
	katG-melt		74,0			105,2
	fabG1-melt					
	ahpC-melt		69,0			35,4
	gyrA1-melt		76,6			65,2
	gyrA2-melt		70,4			64,9
	gyrA3-melt		71,4			92,2
	gyrB2-melt		69,7			84,7
	rrs-melt		75,3			146,8
	eis-melt		68,7			124,2
	inhA-mut melt					
	katG-mut melt					
	fabG1-mut melt		75,9			178,0
	ahpC-mut melt					
	gyrA1-mutA melt					
	gyrA1-mutB melt					
	gyrA1-mutC melt					
	gyrA2-mutA melt					
	gyrA2-mutB melt					
	gyrA3-mutA melt					
	gyrA3-mutB melt					
	gyrA3-mutC melt					
	gyrB2-mut melt					
	rrs-mut melt					
	eis-mutA melt					
	eis-mutB melt					

Figure 10. MTB DÉTECTÉ, résistance à l'INH DÉTECTÉE

Résultat du test	Résultat de l'analyte	Détail	Pics de fusion	Erreurs	Historique	Assistance
Nom du test	MTB-XDR	Version	4			
Résultat du test	<b>MTB DÉTECTÉ;</b> <b>INH Resistance DÉTECTÉ;</b> <b>FLQ Resistance NON DÉTECTÉ;</b> <b>AMK Resistance INDÉTERMINÉ;</b> <b>KAN Resistance DÉTECTÉ;</b> <b>CAP Resistance INDÉTERMINÉ;</b> <b>ETH Resistance DÉTECTÉ</b>					
Résultat du test	Résultat de l'analyte	Détail	Pics de fusion	Erreurs	Historique	Assistance
	Nom de l'analyte		Température pic de fusion			Hauteur pic fusion
	inhA-melt					
	katG-melt					
	fabG1-melt		71,5			254,6
	ahpC-melt		68,7			49,4
	gyrA1-melt		76,3			62,9
	gyrA2-melt		70,2			59,8
	gyrA3-melt		71,5			56,5
	gyrB2-melt		69,4			74,8
	rrs-melt					
	eis-melt					
	inhA-mut melt		70,9			277,7
	katG-mut melt		68,2			157,7
	fabG1-mut melt					
	ahpC-mut melt					
	gyrA1-mutA melt					
	gyrA1-mutB melt					
	gyrA1-mutC melt					
	gyrA2-mutA melt					
	gyrA2-mutB melt					
	gyrA3-mutA melt					
	gyrA3-mutB melt					
	gyrA3-mutC melt					
	gyrB2-mut melt					
	rrs-mut melt					
	eis-mutA melt					
	eis-mutB melt		62,6			46,5

Figure 11. MTB DÉTECTÉ ; résistance à l'INH et à la KAN DÉTECTÉE ; AMK et CAP INDÉTERMINÉE

Résultat du test	Résultat de l'analyte	Détail	Pics de fusion	Erreurs	Historique	Assistance
Nom du test	MTB-XDR	Version	3			
Résultat du test	<b>MTB DÉTECTÉ;</b> <b>INH Resistance DÉTECTÉ;</b> <b>Low FLQ Resistance DÉTECTÉ;</b> <b>AMK Resistance NON DÉTECTÉ;</b> <b>KAN Resistance NON DÉTECTÉ;</b> <b>CAP Resistance NON DÉTECTÉ;</b> <b>ETH Resistance NON DÉTECTÉ</b>					
Résultat du test	Résultat de l'analyte	Détail	Pics de fusion	Erreurs	Historique	Assistance
Nom de l'analyte	Température pic de fusion	Hauteur pic fusion				
inhA-melt	76,5	313,1				
katG-melt						
fabG1-melt	71,7	211,5				
ahpC-melt	69,0	47,2				
gyrA1-melt						
gyrA2-melt						
gyrA3-melt						
gyrB2-melt	69,6	81,1				
rrs-melt	75,2	248,1				
eis-melt	68,8	158,2				
inhA-mut melt						
katG-mut melt	68,4	184,6				
fabG1-mut melt						
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt	72,3	125,0				
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt	76,0	207,9				
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt	76,5	128,0				
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt						
eis-mutB melt						

Figure 12. MTB DÉTECTÉ, résistance à l'INH et de bas niveau aux FLQ DÉTECTÉE

Résultat du test	Résultat de l'analyte	Détail	Pics de fusion	Erreurs	Historique	Assistance
Nom du test	MTB-XDR	Version	3			
Résultat du test	<b>MTB DÉTECTÉ;</b> <b>INH Resistance DÉTECTÉ;</b> <b>FLQ Resistance DÉTECTÉ;</b> <b>AMK Resistance DÉTECTÉ;</b> <b>KAN Resistance DÉTECTÉ;</b> <b>CAP Resistance NON DÉTECTÉ;</b> <b>ETH Resistance NON DÉTECTÉ</b>					

  

Résultat du test	Résultat de l'analyte	Détail	Pics de fusion	Erreurs	Historique	Assistance
	Nom de l'analyte		Température pic de fusion			Hauteur pic fusion
	inhA-melt		76,6			278,9
	katG-melt					
	fabG1-melt		71,7			226,6
	ahpC-melt		69,0			42,9
	gyrA1-melt					
	gyrA2-melt					
	gyrA3-melt					
	gyrB2-melt		69,8			68,7
	rrs-melt		75,3			198,7
	eis-melt					
	inhA-mut melt					
	katG-mut melt		68,5			204,1
	fabG1-mut melt					
	ahpC-mut melt					
	gyrA1-mutA melt					
	gyrA1-mutB melt		72,9			88,0
	gyrA1-mutC melt					
	gyrA2-mutA melt					
	gyrA2-mutB melt					
	gyrA3-mutA melt					
	gyrA3-mutB melt					
	gyrA3-mutC melt		69,1			113,4
	gyrB2-mut melt					
	rrs-mut melt					
	eis-mutA melt		71,6			183,4
	eis-mutB melt					

Figure 13. MTB DÉTECTÉ ; résistance à l'INH, aux FLQ, à l'AMK et à la KAN DÉTECTÉE

Résultat du test	Résultat de l'analyte	Détail	Pics de fusion	Erreurs	Historique	Assistance
Nom du test	MTB-XDR	Version	3			
Résultat du test	<b>MTB NON DÉTECTÉ</b>					

  

Résultat du test	Résultat de l'analyte	Détail	Pics de fusion	Erreurs	Historique	Assistance
	Nom de l'analyte		Température pic de fusion			Hauteur pic fusion
	inhA-melt					
	katG-melt					
	fabG1-melt					
	ahpC-melt					
	gyrA1-melt					
	gyrA2-melt					
	gyrA3-melt					
	gyrB2-melt					
	rrs-melt					
	eis-melt					
	inhA-mut melt					
	katG-mut melt					
	fabG1-mut melt					
	ahpC-mut melt					
	gyrA1-mutA melt					
	gyrA1-mutB melt					
	gyrA1-mutC melt					
	gyrA2-mutA melt					
	gyrA2-mutB melt					
	gyrA3-mutA melt					
	gyrA3-mutB melt					
	gyrA3-mutC melt					
	gyrB2-mut melt					
	rrs-mut melt					
	eis-mutA melt					
	eis-mutB melt					

Figure 14. MTB NON DÉTECTÉ

Résultat du test	Résultat de l'analyte	Détail	Pics de fusion	Erreurs	Historique	Assistance
Nom du test	MTB-XDR	Version	3			
Résultat du test	NON VALIDE					
Résultat du test	Résultat de l'analyte	Détail	Pics de fusion	Erreurs	Historique	Assistance
	Nom de l'analyte		Température pic de fusion			Hauteur pic fusion
	inhA-melt		76,8			102,1
	katG-melt					
	fabG1-melt		71,7			53,1
	ahpC-melt		69,1			34,9
	gyrA1-melt		76,6			71,4
	gyrA2-melt					
	gyrA3-melt		71,5			40,7
	gyrB2-melt		70,2			38,9
	rrs-melt					
	eis-melt		68,6			109,4
	inhA-mut melt					
	katG-mut melt		68,5			49,4
	fabG1-mut melt					
	ahpC-mut melt					
	gyrA1-mutA melt					
	gyrA1-mutB melt					
	gyrA1-mutC melt					
	gyrA2-mutA melt					
	gyrA2-mutB melt					
	gyrA3-mutA melt					
	gyrA3-mutB melt					
	gyrA3-mutC melt					
	gyrB2-mut melt					
	rrs-mut melt					
	eis-mutA melt					
	eis-mutB melt					

Figure 15. NON VALIDE (INVALID)

Résultat du test	Résultat de l'analyte	Détail	Pics de fusion	Erreurs	Historique	Assistance
Nom du test	MTB-XDR	Version	3			
Résultat du test	<b>ERREUR</b>					
Résultat du test	Résultat de l'analyte	Détail	Pics de fusion	Erreurs	Historique	Assistance
	Nom de l'analyte		Température pic de fusion			Hauteur pic fusion
	inhA-melt					
	katG-melt					
	fabG1-melt					
	ahpC-melt					
	gyrA1-melt					
	gyrA2-melt					
	gyrA3-melt					
	gyrB2-melt					
	rrs-melt					
	eis-melt					
	inhA-mut melt					
	katG-mut melt					
	fabG1-mut melt					
	ahpC-mut melt					
	gyrA1-mutA melt					
	gyrA1-mutB melt					
	gyrA1-mutC melt					
	gyrA2-mutA melt					
	gyrA2-mutB melt					
	gyrA3-mutA melt					
	gyrA3-mutB melt					
	gyrA3-mutC melt					
	gyrB2-mut melt					
	rrs-mut melt					
	eis-mutA melt					
	eis-mutB melt					

Figure 16. ERREUR (ERROR)

## 16 Répétitions du test

### 16.1 Raisons pour lesquelles le test doit être répété

Si l'un des résultats de test cités ci-dessous se produit, répéter le test conformément aux instructions données dans la Section 16.2. Procédure de répétition du test.

- Un résultat **NON VALIDE (INVALID)** indique que le CTE a échoué. L'échantillon n'a pas été traité correctement, la PCR a été inhibée ou l'échantillon n'a pas été prélevé correctement.
- Un résultat **ERREUR (ERROR)** peut être dû, entre autres, à un échec du contrôle de vérification des sondes ou au dépassement des limites de pression maximales.
- Un résultat **PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT)** 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.
- Un résultat **INDÉTERMINÉ (INDETERMINATE)** indique qu'une résistance à un antibiotique donné n'a pas pu être formellement déterminée d'après l'algorithme du test (voir la section Section 17. Limites pour plus d'explications). La répétition du test avec un autre échantillon peut ou non conduire à un résultat différent.

## 16.2 Procédure de répétition du test

Pour répéter un test, utiliser une nouvelle cartouche (ne pas réutiliser la cartouche). S'il reste du crachat (le volume doit être  $\geq 1,0$  ml) ou du dépôt reconstitué (le volume doit être  $\geq 0,5$  ml), toujours utiliser un nouveau SR afin de décontaminer et liquéfier le crachat avant de réaliser le test. Suivre les instructions de traitement de l'échantillon dans la Section 12.1. Procédure pour le crachat non traité ou la Section 12.2. Procédure pour les dépôts de crachat concentré décontaminés.

Si le volume restant d'échantillon traité par le SR est suffisant et n'a pas été conservé pendant plus de 2,5 heures à une température ne dépassant pas 35 °C ou plus de 4 heures entre 2 °C et 8 °C après l'ajout initial du SR dans l'échantillon, l'échantillon traité par le SR restant peut être traité en utilisant une nouvelle cartouche. Lors de la répétition du test, toujours utiliser une nouvelle cartouche et démarrer le test dans les 30 minutes suivant l'ajout de l'échantillon dans la cartouche. Voir Section 12.3. Préparation de la cartouche.

## 17 Limites

- Les performances du test Xpert MTB/XDR ont été validées en utilisant uniquement les procédures indiquées dans cette fiche technique. Les modifications apportées à la procédure du test XDR doivent être interprétées conjointement avec d'autres données biologiques et cliniques à la disposition du clinicien.
- Les performances du test Xpert MTB/XDR dépendent des compétences de l'opérateur et de son respect des procédures de test. Les erreurs liées aux procédures de test peuvent entraîner des résultats faux positifs ou faux négatifs. Tous les utilisateurs de l'automate doivent recevoir une formation appropriée à son utilisation et à la manipulation du test.
- Un professionnel de santé qualifié doit interpréter les résultats du test conjointement avec les antécédents médicaux, les signes et les symptômes cliniques du patient et doit s'appuyer sur des résultats issus d'autres tests diagnostiques.
- La fiabilité des résultats du test dépend de l'adéquation du prélèvement, de la manipulation et de la conservation de l'échantillon car la détection de l'ADN du complexe MTB repose sur le nombre de microorganismes présents dans celui-ci. Des résultats de test erronés peuvent résulter d'un prélèvement d'échantillon, d'une manipulation ou d'un stockage inadéquats (non conformes aux recommandations), d'une erreur technique, d'un mélange des échantillons ou d'une concentration insuffisante dans le matériel de départ. Il est nécessaire de respecter scrupuleusement les instructions de cette notice afin d'éviter des résultats erronés.
- Les résultats du test peuvent être affectés par une antibiothérapie antérieure ou concomitante. Par conséquent, le succès ou l'échec thérapeutique ne peut pas être évalué en utilisant ce test car l'ADN peut persister suite à un traitement de la tuberculose.
- Un résultat de test positif n'indique pas forcément la présence de microorganismes viables. Il permet cependant de présumer de la présence d'ADN du complexe MTB et de mutations associées à la résistance à l'INH, aux FLQ, à l'AMK, à la KAN, à la CAP et à l'ETH.
- Des mutations ou des polymorphismes dans les régions de liaison de l'amorce ou de la sonde peuvent affecter la détection de souches XDR-MTB nouvelles ou inconnues et produire un résultat erroné de sensibilité aux antibiotiques.
- Le test Xpert MTB/XDR ne confirme pas la sensibilité à l'INH, aux FLQ, à l'AMK, à la KAN, à la CAP et à l'ETH puisqu'il est possible que des mécanismes de résistance autres que ceux détectés par le test existent et qu'ils soient associés à une absence de réponse clinique au traitement.
- L'analyse de sang, de liquide céphalo-rachidien, d'aspiration gastrique, de selles, de tissu et d'urine n'a pas été évaluée avec le test Xpert MTB/XDR.
- L'évaluation des performances cliniques du test Xpert MTB/XDR n'a pas testé d'échantillons de crachat induit, mais des solutions isotoniques ou hypertoniques, des bronchodilatateurs et des bronchodilatateurs inhalés fréquemment utilisés pour le prélèvement des crachats induits ont été testés et n'interfèrent pas avec le test. L'induction par une solution saline peut entraîner la récupération d'un nombre insuffisant de microorganismes et pourrait affecter la détection de *M. tuberculosis*.
- Les dépôts de crachat concentré utilisés dans l'évaluation des performances du test Xpert MTB/XDR ont été préparés en suivant la méthode NALC-NaOH décrite dans Kent et Kubica<sup>11</sup>. L'utilisation d'autres méthodes de préparation des dépôts peut altérer les performances du test.
- Un résultat de test négatif n'exclut pas la possibilité d'isoler de l'ADN du complexe MTB dans l'échantillon de crachat. Le test Xpert MTB/XDR doit être utilisé conjointement à une culture mycobactérienne pour faire face au risque de résultats faux négatifs et pour récupérer les microorganismes en vue d'autres tests de caractérisation et d'antibiogramme.
- Les échantillons avec des résultats **Trace de MTB DÉTECTÉE (MTB Trace DETECTED)** obtenus avec le test Xpert MTB/RIF Ultra devraient se situer sous la limite de détection du test MTB/XDR et leur analyse avec le test Xpert MTB/XDR n'est pas recommandée.
- De par sa conception, le test Xpert MTB/XDR ne différencie pas les espèces du complexe MTB (c'est-à-dire *MTB*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. pinnipedi*, *M. mungi* et *M. orygis*). Par ailleurs, des cultures doivent également être réalisées pour déterminer si une souche de mycobactérie non tuberculeuse (MNT) est présente en plus du complexe MTB.

- Une sensibilité inférieure chez les patients pédiatriques a été rapportée dans la littérature en raison de la nature diffuse de l'infection MTB dans les poumons de ce groupe de patients et des difficultés rencontrées pour obtenir des échantillons adéquats<sup>16,17</sup>.
- Les infections mixtes par MTB et *M. marinum* peuvent produire des résultats **INDÉTERMINÉ (INDETERMINATE)** pour les FLQ à  $> 10^4$  UFC/ml de *M. marinum* en présence de  $\leq 408$  UFC/ml de MTB.
- Dans de rares cas, les amorces et les sondes pour le gène *rrs* peuvent présenter une réaction croisée avec des germes de l'environnement ou la microflore du crachat et entraîner des résultats **INDÉTERMINÉ (INDETERMINATE)** pour l'AMK, la KAN et la CAP.
- Le test Xpert MTB/XDR détermine la résistance à l'ETH associée exclusivement aux mutations présentes dans la région du promoteur du gène *inhA*. L'absence de mutations dans la région du promoteur du gène *inhA* n'exclut pas la résistance à l'ETH. Il existe des mutations qui confèrent une résistance à l'ETH dans des régions génomiques qui ne sont pas ciblées par le test Xpert MTB/XDR.<sup>15</sup>
- L'association des mutations dans la région intergénique *oxyR-ahpC* et dans le gène *gyrB* avec la résistance respectivement à l'INH et aux FLQ n'a pas encore été établie de manière formelle ; cependant des études publiées ont indiqué que ces mutations sont présentes dans des souches résistantes à l'INH et aux FLQ.<sup>18,19</sup>
- La présence de délétions ou de mutations rares dans l'un des gènes cibles pourrait entraîner des résultats **INDÉTERMINÉ (INDETERMINATE)** pour l'antibiotique donné.
- Il est possible que le test Xpert MTB/XDR ne puisse pas détecter une mutation dans des échantillons contenant une population mixte de souches sensibles et de souches résistantes si la population résistante est présente à des niveaux indétectables pour le test.
- Dans les échantillons contenant une très faible charge bactérienne ou un mélange de souches sensibles et de souches résistantes, le test Xpert MTB/XDR pourrait ne pas faire la distinction de manière fiable entre la résistance de bas niveau et de haut niveau aux FLQ.

## 18 Performances cliniques

Two clinical studies were performed. Les performances cliniques du test Xpert MTB/XDR ont été estimées sur des échantillons archivés congelés de crachat non traité et de dépôt de crachat concentré prélevés rétrospectivement dans l'étude clinique 1 et sur des échantillons prospectifs de crachat et des cultures en MGIT dans l'étude clinique 2.

### 18.1 Échantillons de crachat

Une étude clinique en aveugle a été réalisée pour évaluer les performances du test Xpert MTB/XDR par rapport aux méthodes microbiologiques et moléculaires de référence, c'est-à-dire respectivement l'antibiogramme phénotypique et le séquençage pour la détection de la résistance à l'INH, à l'ETH, aux FLQ et aux MIDL (AMK, KAN et CAP). En outre, les performances cliniques du test Xpert MTB/XDR pour la détection de MTB ont été comparées à celles du test Xpert MTB/RIF ou du test Xpert MTB/RIF Ultra. Deux sites avec une prévalence élevée connue pour la TB MDR et UR ont fourni des échantillons de crachat non traité ou des échantillons de dépôt concentré de crachat congelés archivés, connus pour être positifs ou négatifs grâce à une culture de MTB.

Le Tableau 5 montre la sensibilité et la spécificité du test Xpert MTB/XDR par rapport à la DST phénotypique pour la résistance aux médicaments. La sensibilité était  $> 90\%$  pour l'INH, les FLQ et l'AMK,  $> 85\%$  pour la KAN et la CAP et  $> 64\%$  pour l'ETH. La spécificité était  $> 98\%$  pour tous les antibiotiques.

**Tableau 5. Xpert MTB/XDR versus DST phénotypique pour la résistance aux médicaments (échantillons rétrospectifs)**

Antibiotiques	N	VP	FN	VN	FP	Sensibilité (%)	IC à 95 %	Spécificité (%)	95% IC à
INH	478	244	23	209	2	91,4	87,4 – 94,2	99,1	96,6 – 99,7
FLQ	417	148	11	254	4	93,1	88,0 – 96,1	98,5	96,1 – 99,4
AMK	405	79	7	317	2	91,9	84,1 – 96,0	99,4	97,7 – 99,8
KAN	343	58	8	276	1	87,9	77,9 – 93,7	99,6	98,0 – 99,9
CAP	167	21	4	142	0	84,0	65,3 – 93,6	100,0	97,4 – 100,0

Antibiotiques	N	VP	FN	VN	FP	Sensibilité (%)	IC à 95 %	Spécificité (%)	95% IC à
ETH	230	75	41	112	2	64,7 <sup>a</sup>	55,6 – 72,8	98,3	93,8 – 99,5

<sup>a</sup> Le rapport de la résistance à l'ETH se base uniquement sur la détection des mutations du promoteur du gène inhA, entraînant une sensibilité inférieure.

Le Tableau 6 présente la sensibilité et la spécificité du test Xpert MTB/XDR par rapport au séquençage pour la résistance aux antibiotiques. La sensibilité était > 93 % pour les FLQ et supérieure à 96 % pour l'INH, l'AMK, la KAN, la CAP et l'ETH. La spécificité était de 100,0 % pour tous les antibiotiques indiqués dans le tableau, sauf pour l'INH pour lequel elle était de 98,7 %.

**Tableau 6. Xpert MTB/XDR versus séquençage pour la résistance aux médicaments (échantillons rétrospectifs)**

Antibiotiques	N	VP	FN	VN	FP	Sensibilité (%)	IC à 95 %	Spécificité (%)	95% IC à
INH	471	241	3	224	3	98,8	96,5 – 99,6	98,7	96,2 – 99,5
FLQ	469	152	11	306	0	93,3	88,3 – 96,2	100,0	98,8 – 100,0
AMK	463	81	3	379	0	96,4	90,0 – 98,8	100,0	99,0 – 100,0
KAN	463	88	3	372	0	96,7	90,8 – 98,9	100,0	99,0 – 100,0
CAP	463	78	3	382	0	96,3	89,7 – 98,7	100,0	99,0 – 100,0
ETH	473	104	3	366	0	97,2	92,1 – 99,0	100,0	99,0 – 100,0

Le Tableau 7 montre que le pourcentage de concordance positive (PCP) et le pourcentage de concordance négative (PCN) du test Xpert MTB/XDR par rapport au test Xpert MTB/RIF pour la détection de MTB sont respectivement de 98,9 % et de 93,8 %.

**Tableau 7. Xpert MTB/XDR versus Xpert MTB/RIF test de détection de MTB**

		Xpert MTB/RIF Test		
		MTB détecté (MTB detected)	MTB non détecté (MTB not detected)	Total
Xpert MTB/XDR	MTB détecté (MTB detected)	273	2 <sup>a</sup>	275
	MTB non détecté (MTB not detected)	3 <sup>b</sup>	30	33
	Total	276	32	308
PCP		98,9 % (IC à 95 % : 96,9 - 99,6)		
PCN		93,8% (IC à 95 % : 79,9 - 98,3)		

<sup>a</sup> Les sujets étaient sous traitement antituberculeux prolongé au moment du prélèvement de l'échantillon.

<sup>b</sup> Les échantillons ont été détectés en dessous de la limite de détection pour le test Xpert MTB/XDR.

Le Tableau 8 montre que le PCP et le PCN du test Xpert MTB/XDR par rapport au test Xpert MTB/RIF Ultra pour la détection de MTB sont de 99,5 % et 100,0 %, respectivement.

Tableau 8. Xpert MTB/XDR versus Xpert MTB/RIF Ultra pour la détection de MTB

		Xpert MTB/RIF Ultra		
		MTB détecté (MTB detected)	MTB non détecté (MTB not detected)	Total
Xpert MTB/XDR	MTB détecté (MTB detected)	207	0	207
	MTB non détecté (MTB not detected)	1 <sup>a</sup>	14	15
	Total	208	14	222
		PCP	99,5% (IC à 95 % : 97,3 - 99,9)	
		PCN	100,0 % (IC à 95 % : 78,5 - 100,0)	

<sup>a</sup> Le résultat du test Xpert MTB/RIF Ultra était **Trace de MTB détectée (MTB Trace Detected)**.

Sur les 531 séries réalisées avec le test Xpert MTB/XDR conjointement avec cette étude, 15 ont fourni des résultats indéterminés (**ERREUR [ERROR]**, **INVALIDE [INVALID]** ou **PAS DE RÉSULTAT [NO RESULT]**) lors de la première tentative. Lors de la répétition du test réalisée sur ces 15 échantillons, l'un des résultats est resté indéterminé. Le taux initial de résultats indéterminés était de 2,8 % (15/531) et le taux de résultats indéterminés lors du test final était de 0,2 % (1/531).

Une étude clinique multicentrique (étude clinique 2) a été réalisée pour évaluer les performances du test Xpert MTB/XDR par rapport à l'antibiogramme phénotypique et le séquençage pour la détection de la résistance à l'INH, à l'ETH, aux FLQ et aux MIDL (AMK, KAN et CAP) dans des échantillons de crachat. Des échantillons de crachat prélevés de manière prospective dans quatre sites présentant une prévalence élevée connue de TB multirésistante ont été analysés. Les échantillons de crachat non traité et les isolats de culture en MGIT connus pour être positifs par culture de MTB ont été analysés pour déterminer la résistance aux antibiotiques.

Le Tableau 9 montre la sensibilité et la spécificité du test Xpert MTB/XDR par rapport à la DST phénotypique pour la résistance à tous les médicaments dans les échantillons de crachat. La sensibilité était > 90 % pour l'INH, les FLQ et la KAN, > 85 % pour l'AMK, > 70 % pour la CAP et > 50 % pour l'ETH. La spécificité était ≥ 92 % pour tous les antibiotiques.

Tableau 9. Xpert MTB/XDR versus DST phénotypique pour la résistance aux médicaments (échantillons prospectifs)

Antibiotiques	N	VP	FN	VN	FP	Sensibilité (%)	95% IC à	Spécificité (%)	95% IC à
INH	587	452	24	106	5	95,0	92,6 – 96,6	95,5	89,9 – 98,1
FLQ	583	203	13	347	20	94,0	90,0 – 96,4	94,6 <sup>a</sup>	91,7 – 96,4
AMK	571	54	9	500	8	85,7	75,0 – 92,3	98,4	96,9 – 99,2
KAN	573	155	14	372	32	91,7	86,6 – 95,0	92,1 <sup>b</sup>	89,0 – 94,3
CAP	573	50	17	503	3	74,6	63,1 – 83,5	99,4	98,3 – 99,8
ETH	588	169	148	258	13	53,3 <sup>c</sup>	47,8 – 58,7	95,2	92,0 – 97,2

<sup>a</sup> Plusieurs échantillons avec les mutations A90V/S91P/D94A du gène *gyrA* ont été détectés comme étant sensibles par DST phénotypique et résistants par le reste, entraînant une spécificité inférieure.

<sup>b</sup> Plusieurs échantillons avec des mutations du promoteur du gène *eis* et un gène *rrs* de type sauvage ont été détectés comme étant sensibles par DST phénotypique et résistants par le reste, entraînant une spécificité inférieure.

<sup>c</sup> Le rapport de la résistance à l'ETH se base uniquement sur la détection des mutations du promoteur du gène *inhA*, entraînant une sensibilité inférieure.

Le Tableau 10 montre la sensibilité et la spécificité du test Xpert MTB/XDR par rapport au séquençage pour la résistance à tous les médicaments dans les échantillons de crachat. La sensibilité était > 90 % pour l'INH, les FLQ et la KAN (valeur de 89,5 % arrondie), > 70 % pour l'AMK, > 65 % pour la CAP et > 95 % pour l'ETH. La spécificité était ≥ 98 % pour tous les antibiotiques.

**Tableau 10. Xpert MTB/XDR versus séquençage pour la résistance aux médicaments (échantillons prospectifs)**

Antibiotiques	N	VP	FN	VN	FP	Sensibilité (%)	95% IC à	Spécificité (%)	95% IC à
INH	515	411	17	85	2	96,0	93,7 – 97,5	97,7	92 – 99,4
FLQ	513	201	6	303	3	97,1	93,8 – 98,7	99,0	97,2 – 99,7
AMK	501	50	18	430	3	73,5	62 – 82,5	99,3	98 – 99,8
KAN	503	170	20	308	5	89,5	84,3 – 93,1	98,4	96,3 – 99,3
CAP	504	45	23	435	1	66,2	54,3 – 76,3	99,8	98,7 – 100
ETH	517	160	6	347	4	96,4	92,3 – 98,3	98,9	97,1 – 99,6

## 18.2 Échantillons en MGIT

L'étude clinique multicentrique (étude clinique 2) a été réalisée pour évaluer également les performances du test Xpert MTB/XDR par rapport à l'antibiogramme phénotypique et au séquençage pour la détection de la résistance à l'INH, à l'ETH, aux FLQ et aux MIDL (AMK, KAN et CAP) dans des échantillons positifs pour le MTB. Des échantillons de crachat prélevés de manière prospective dans quatre sites présentant une prévalence élevée connue de TB multirésistante ont été analysés. Les échantillons de crachat non traité et les isolats de culture de chaque sujet ont été testés avec le test Xpert MTB/XDR. À la suite de l'analyse directe à l'aide du test Xpert MTB/XDR, les échantillons de crachat décontaminés et concentrés ont été inoculés dans du milieu de culture MGIT et incubés pour une croissance MTB positive. Les isolats de culture MGIT positifs ont été testés à l'aide du test Xpert MTB/XDR. Les isolats de culture MGIT ont été conservés entre 2 °C et 8 °C avant l'analyse et la majorité des échantillons (96,9 %) ont été testés dans les 2 mois suivant une culture positive en MGIT.

Le Tableau 11 montre la sensibilité et la spécificité du test Xpert MTB/XDR par rapport à la DST phénotypique pour la résistance à tous les médicaments. La sensibilité était > 90 % pour l'INH, les FLQ et la KAN, > 85 % pour l'AMK, > 75 % pour la CAP et de 55 % pour l'ETH. La spécificité était ≥ 92 % pour tous les antibiotiques.

**Tableau 11. Xpert MTB/XDR versus DST phénotypique pour la résistance aux médicaments (culture positive en MGIT)**

Antibiotiques	N	VP	FN	VN	FP	Sensibilité (%)	95% IC à	Spécificité (%)	95% IC à
INH	596	459	23	109	5	95,2	92,9 – 96,8	95,6	90,1 – 98,1
FLQ	594	208	12	356	18	94,5	90,7 – 96,9	95,2	92,5 – 96,9
AMK	593	57	8	520	8	87,7	77,5 – 93,6	98,5	97,0 – 99,2
KAN	594	163	11	388	32	93,7	89,0 – 96,4	92,4 <sup>a</sup>	89,4 – 94,6
CAP	595	52	17	524	2	75,4	64,0 – 84,0	99,6	98,6 – 99,9
ETH	597	177	145	258	17	55,0	49,5 – 60,3	93,8	90,3 – 96,1

<sup>a</sup> Plusieurs échantillons avec des mutations du promoteur du gène eis et un gène rrs de type sauvage ont été détectés comme étant sensibles par DST phénotypique et résistants par le reste, entraînant une spécificité inférieure.

Le Tableau 12 présente la sensibilité et la spécificité du test Xpert MTB/XDR par rapport au séquençage pour la résistance aux antibiotiques. La sensibilité était > 96 % pour l'INH, les FLQ et l'ETH, > 85 % pour la KAN, > 70 % pour l'AMK et > 62 % pour la CAP. La spécificité était ≥ 97 % pour tous les antibiotiques.

**Tableau 12. Xpert MTB/XDR versus séquençage pour la résistance aux médicaments (culture positive en MGIT)**

Antibiotiques	N	VP	FN	VN	FP	Sensibilité (%)	95% IC à	Spécificité (%)	95% IC à
INH	522	418	15	88	1	96,5	94,4 – 97,9	98,9	93,9 – 99,8
FLQ	521	205	5	309	2	97,6	94,5 – 99,0	99,4	97,7 – 99,8
AMK	520	52	20	446	2	72,2	61,0 – 81,2	99,6	98,4 – 99,9
KAN	520	177	20	319	4	89,8	84,8 – 93,3	98,8	96,9 – 99,5
CAP	522	45	27	450	0	62,5	51,0 – 72,8	100,0	99,2 – 100,0
ETH	523	167	4	344	8	97,7	94,1 – 99,1	97,7	95,6 – 98,8

Parmi les 1 211 séries de test Xpert MTB/XDR réalisées dans cette étude (606 sur des échantillons de crachat, 605 sur des échantillons en MGIT), 35 ont donné des résultats indéterminés lors du test initial. Lors de la répétition du test réalisée sur ces 35 échantillons, deux sont restés indéterminés. Le taux initial de résultats indéterminés était de 2,9 % (35/1 211) et le taux de résultats indéterminés lors du test final était de 0,2 % (2/1 211).

## 19 Performances analytiques

### 19.1 Sensibilité analytique (limite de détection)

Des études ont été réalisées pour déterminer la limite de détection (LDD) analytique du test Xpert MTB/XDR avec deux lots de réactifs pendant trois jours d'analyse. Un résultat positif pour MTB correspond à la détection d'une seule copie de la cible *inhA*. La valeur la plus élevée de LDD observée par souche et par lot telle que déterminée par l'analyse de la probabilité a été retenue pour la vérification. La vérification de la revendication de LDD estimée a été réalisée avec un lot de réactif sur un minimum de trois jours d'analyse. La LDD a été établie *en utilisant un échantillon représentatif du complexe tuberculeux (MTBC), Mycobacterium bovis BCG (bacille de Calmette et Guérin)* ensemencé dans un crachat non traité négatif pour MTB et dans un dépôt de crachat concentré négatif pour MTB.

La LDD constitue la plus faible concentration rapportée en UFC/ml pouvant être différenciée de manière reproductible des échantillons négatifs avec un niveau de confiance  $\geq 95\%$ . Des répliqués de 20 ont été évalués à cinq à huit concentrations avec deux lots de réactifs différents sur 3 jours, et la LDD a été déterminée au moyen du modèle probit.

La valeur la plus élevée de LDD observée pour chaque type d'échantillon et pour chaque lot, déterminée au moyen du modèle probit, a été retenue pour la vérification. La revendication de LDD estimée a été vérifiée avec un lot de réactif sur un minimum de trois jours d'analyse avec une revendication basée sur au moins 19 répliqués positifs sur 20. Les estimations ponctuelles de LDD en UFC/ml sont présentées dans le Tableau 13.

**Tableau 13. Sensibilité analytique (limite de détection)**

Type d'échantillon	Estimation ponctuelle de la LDD, UFC/ml
Crachat non traité	136
Dépôt	86

### 19.2 Spécificité analytique (exclusivité)

La spécificité analytique du test Xpert MTB/XDR a été évaluée en analysant un panel de 57 microorganismes dont 21 bactéries, 1 fungi, 7 virus et 28 mycobactéries non tuberculeuses (MNT), représentant des pathogènes respiratoires fréquents ou susceptibles d'être présents dans la flore des voies respiratoires et/ou de l'oropharynx. Trois répliqués de chaque souche bactérienne et de levure ont été testés à des concentrations  $\geq 1 \times 10^6$  UFC/ml. Tous les virus ont été testés à  $\geq 1 \times 10^5$  DICT (dose infectieuse en culture tissulaire)<sub>50</sub>/ml. L'ADN ou l'ARN a été testé pour 2 souches bactériennes et 1 souche fongique à des concentrations  $\geq 10^6$  copies/ml car les microorganismes complets n'étaient pas disponibles ou n'ont pas pu être obtenus en raison de restrictions pour des raisons de sécurité biologique. Trois répliqués de chaque virus ont été testés à des concentrations  $\geq 1 \times 10^5$  DICT<sub>50</sub>/ml. La spécificité analytique était de 100 %. Les microorganismes testés sont

répertoriés dans le Tableau 1, le Tableau 2 et le Tableau 3. Aucun des microorganismes testés n'a entraîné une réactivité croisée avec la sonde de détection de MTB et un résultat **MTB NON DÉTECTÉ (MTB NOT DETECTED)** a été obtenu pour l'ensemble des microorganismes et des réplicats testés. Les tableaux ci-dessous répertorient les microorganismes testés dans l'analyse de la spécificité analytique. *Aspergillus fumigatus* a été testé de manière analytique et n'a montré aucune interférence ni réactivité croisée. La réactivité croisée avec d'autres espèces fongiques n'est pas claire avec une analyse *in silico*.

**Tableau 14. Spécificité analytique du test Xpert MTB/XDR (bactéries/fungi)**

Micro-organisme
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <sup>a</sup>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Neisseria mucosa</i>
<i>Nocardia asteroides</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i>

<sup>a</sup> ADN génomique

**Tableau 15. Spécificité analytique du test Xpert MTB/XDR (virus)**

Micro-organisme
Coronavirus 229E
Métapneumovirus humain (hMPV) 16 de type A1
Virus parainfluenza de type 1
Virus parainfluenza de type 2
Virus parainfluenza de type 3

Micro-organisme
Virus respiratoire syncytial
Rhinovirus 1A

Tableau 16. Spécificité analytique du test Xpert MTB/XDR (MNT)

Micro-organisme
<i>Mycobacterium asiaticum</i>
<i>Mycobacterium avium</i> NJH
<i>Mycobacterium celatum</i>
<i>Mycobacterium chelonae</i>
<i>Mycobacterium flavescens</i>
<i>Mycobacterium fortuitum</i> ssp. <i>fortuitum</i>
<i>Mycobacterium gastrii</i>
<i>Mycobacterium gordonae</i> (3 souches. Voir Tableau 20.)
<i>Mycobacterium genavense</i>
<i>Mycobacterium haemophilum</i>
<i>Mycobacterium malmoeense</i>
<i>Mycobacterium marinum</i>
<i>Mycobacterium phlei</i>
<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
<i>Mycobacterium simiae</i>
<i>Mycobacterium szulgai</i>
<i>Mycobacterium terrae</i>
<i>Mycobacterium thermoresistibile</i>
<i>Mycobacterium triviale</i>
<i>Mycobacterium vaccae</i>
<i>Mycobacterium xenopi</i>
<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycobacterium intracellulare</i>
<i>Mycobacterium abscessus</i>
<i>Mycobacterium marinum</i>
<i>Mycobacterium kansasii</i>

### 19.3 Réactivité analytique (inclusivité)

La réactivité analytique (inclusivité) du test Xpert MTB/XDR a été évaluée au moyen d'un panel varié sur le plan phylogénétique composé de souches de MTB sensibles et résistantes aux antibiotiques, afin d'évaluer l'exactitude des résultats d'antibiogramme du test. Le panel de vingt-deux (22) souches du complexe tuberculeux (MTBC) comprenait huit (8) souches sensibles aux antibiotiques avec des gènes cibles de type sauvage (Tableau 17) et quatorze (14) souches

résistantes aux antibiotiques bien caractérisées (Tableau 18). Toutes les souches ont été testées en triple, à des concentrations égales ou proches de 3 x LDD pour la cible du promoteur du gène *inhA*. Le nombre de copies testées pour les lysats d'ADN génomique était déterminé par un test de liaison avec un colorant fluorescent spécifique de l'ADN double-brin (ADNdb).

Des souches sensibles aux antibiotiques ont été testées et comprennent cinq souches de MTB (AR2, GD139, AH1, HR36, H37Rv) et trois espèces mycobactériennes du complexe MTB (*M. bovis*, *M. canetti* et *M. microti*). Les souches de MTB ont été sélectionnées pour représenter l'étendue globale de la diversité génétique et comprennent un représentant de chacune des principales lignées phylogénétiques basées sur les groupes de cluster pour les SNP (SNP-cluster group, SCG)<sup>20</sup>.

Les 14 souches de MTB résistantes aux antibiotiques ont été testées en utilisant les lysats d'ADN génomique d'échantillons bien caractérisés contenant 16 mutations canoniques cliniquement significatives avec au moins une de chacune des huit régions ciblées par le test. Ces mutations sont fréquemment présentes chez les souches multirésistantes ou ultrarésistantes de MTB dans le monde, à l'exception d'une mutation dans le gène *gyrB*.

Le Tableau 17 résume les résultats des souches sensibles aux antibiotiques avec le nombre de résultats corrects pour chacun des analytes individuels du test. Tous les échantillons du panel ont produit un résultat **MTB DÉTECTÉ ; RÉSISTANCE NON DÉTECTÉE** (MTB DETECTED; RESISTANCE NOT DETECTED). Le test Xpert MTB/XDR a identifié correctement tous les réplicats des souches testées à une concentration proche de la limite de détection, avec des résultats de type sauvage pour toutes les sondes sauf *oxyR-ahpC*. Comme la LDD de la cible *oxyR-ahpC* est supérieure à celle des autres cibles du test, certains réplicats testés n'ont pas obtenu de résultats de Tm.

Les résultats du Tableau 18 montrent que le test a également identifié correctement les mutations de résistance attendues dans les 14 souches résistantes à l'isoniazide, avec des mutations au niveau du promoteur du gène *inhA*, du gène *katG* et de la région intergénique *oxyR-ahpC*, la résistance aux MIDL avec des mutations du gène *rrs* et dans la région du promoteur du gène *eis* et la résistance aux FLQ avec des mutations dans le gène *gyrA*.

**Tableau 17. Réactivité analytique (inclusivité) pour les souches sensibles aux antibiotiques**

Échantillon	Lignée de la souche	<i>inhA</i>	<i>katG</i>	<i>fabG1</i>	<i>oxyR-ahpC</i> <sup>a</sup>	<i>gyrA1</i>	<i>gyrA2</i>	<i>gyrA3</i>	<i>gyrB2</i>	<i>rrs</i>	<i>eis</i>
( <i>M. bovis</i> (BCG))	Non attribué	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	ÉCHEC (FAIL)	RÉUSSITE (PASS)					
<i>M. bovis</i>	Non attribué	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	ÉCHEC (FAIL)	RÉUSSITE (PASS)					
MTB (AR2)	2	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)
MTB (GD139)	3	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)
MTB (AH1)	4	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)
MTB (HR36)	5	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)
MTB (HR37Rv)	4	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	ÉCHEC (FAIL)	RÉUSSITE (PASS)					
<i>M. canetti</i>	Non attribué	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	ÉCHEC (FAIL)	RÉUSSITE (PASS)					
<i>M. microti</i>	Non attribué	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)

<sup>a</sup> La LDD pour *oxyR-ahpC* est supérieure à celle de *inhA* utilisée pour la détermination de la positivité de MTB. Un résultat « RÉUSSITE (PASS) » indique que tous les réplicats testés ont obtenu la valeur de Tm de type sauvage attendue ; « ÉCHEC (FAIL) » indique qu'au moins un réplicat n'a produit aucune valeur de Tm.

**Tableau 18. Réactivité analytique (inclusivité) pour les souches résistantes aux antibiotiques (Nb de résultats positifs/total testé)**

ID de souche	Gène	Mutation attendue	MTB détecté (MTB detected)	Tm de sonde mutante détectée (Nb positifs/testés)	Identifications correctes de RÉSISTANCE DÉTECTÉE (RESISTANCE DETECTED) (Nb positifs/testés)
Clinique	gyrA	GAC 94 TAC	3 / 3	gyrA1-MutB (3/3) ; gyrA3-MutC (3/3)	FLQ [3/3]
	katG	AGC 315 ACC		katG Mut (3/3)	INH [3/3]
	fabG1	G609A		fabG1 Mut (3/3)	INH [3/3]
Clinique	gyrA	GGC 88 GCC, GCG 90 GTG, TCG 91 CCG	3 / 3	gyrA1-MutB (2/3), <sup>a</sup> gyrA1-MutC (2/3), gyrA2-MutA (3/3), gyrA3-MutB (1/3)	FLQ [3/3]
	katG	AGC 315 ACC		katG Mut (3/3)	INH [3/3]
	rrs	A1401G		rrs-Mut (3/3)	AMK, CAP, KAN [3/3]
Clinique	gyrA	GAC 94 GGC	3 / 3	gyrA3-MutB (3/3)	FLQ [3/3]
	katG	AGC 315 ACC		katG Mut (3/3)	INH [3/3]
	rrs	A1401G		rrs-Mut (3/3)	AMK, CAP, KAN [3/3]
14-14194	gyrA	GAC 94 GCC	3 / 3	gyrA1-MutA, gyrA2-MutA	FLQ [3/3]
	katG	AGC 315 ACC		katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA-Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]
15-14175	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	eis	-10G/A		eis-Mut (3/3)	KAN [3/3]
15-14191	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	eis	-10G/A		eis-Mut (3/3)	KAN [3/3]
16-05612	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA-Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]
	eis	-12C/T		eis-Mut (3/3)	KAN [3/3]
16-05613	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA-Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]
	eis	-12C/T		eis-Mut (3/3)	KAN [3/3]
14-13764	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	ahpC	-48G/A		ahpc-Mut (3/3)	INH [3/3]
14-13806	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	ahpC	-48G/A		ahpc-Mut (3/3)	INH [3/3]
Clinique	gyrA	GCG 90 GTG, GAC 94 GGC	3 / 3	gyrA3-MutB (3/3)	FLQ [3/3]

ID de souche	Gène	Mutation attendue	MTB détecté (MTB detected)	Tm de sonde mutante détectée (Nb positifs/testés)	Identifications correctes de RÉSISTANCE DÉTECTÉE (RESISTANCE DETECTED) (Nb positifs/testés)
	inhA	C -15 T		inhA-Mut (3/3)	INH [3/3]
	ahpC	G-6A		ahpC (2/3) <sup>b</sup>	INH [3/3]
Clinique	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG Mut (3/3)	INH [3/3]
Clinique	gyrB2	ACC 539 AAC	3 / 3	gyrB2 WT <sup>c</sup>	*Aucune résistance détectée [0/3]
	rrs	A1401G		rrs-Mut (3/3)	AMK, CAP, KAN [3/3]
	gyrA	GCG 90 GTG		gyrA1 MuB (3/3), gyrA2 MutA (3/3), gyrA3 MutB (3/3)	FLQ [3/3]
	ahpC	g -6 a		ahpC Mut (3/3)	INH [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]
Clinique	gyrA	TCG 91 CCG	3 / 3	gyrA1-MutB (3/3), gyrA2-MutA (3/3), gyrA3-MutC (3/3)	FLQ [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]

- <sup>a</sup> Cet échantillon contenant trois mutations différentes dans le gène *gyrA* n'a pas généré systématiquement de Tm mutantes pour l'ensemble des trois sondes *gyrA*. Cependant, pour pouvoir obtenir un résultat correct de résistance, l'une des sondes au moins doit générer une Tm mutante. Le résultat doit être correct pour tous les réplicats, si une sonde *gyrA* au moins a généré systématiquement au moins une Tm mutante lors des tests.
- <sup>b</sup> Cet échantillon est un double mutant katG / ahpC. Le réplicat avec une valeur de Tm mutante non détectée dans le gène ahpC a été identifié comme résistant à l'INH en raison de la présence de la mutation du gène katG détectée grâce au test.
- <sup>c</sup> Cette mutation spécifique n'est pas détectée par le test. Cependant, des preuves cliniques limitées indiquent que cette mutation peut en réalité contribuer à la résistance aux FLQ (mutation de confiance limitée pour la résistance aux FLQ).

## 19.4 Étude sur les substances interférentes

Les performances du test Xpert MTB/XDR ont été évaluées en présence de 35 substances potentiellement interférentes pouvant être présentes dans les crachats. Les classes de substances potentiellement interférentes comprennent des substances endogènes pouvant être présentes dans l'échantillon et des substances exogènes pouvant être introduites dans l'échantillon. Des solutions isotoniques ou hypertoniques, des bronchodilatateurs et des bronchodilatateurs inhalés fréquemment utilisés pour le prélèvement de crachats induits ont été testés et n'interfèrent pas avec le test. L'induction par une solution saline peut entraîner la récupération d'un nombre insuffisant de microorganismes et pourrait affecter la détection de *M. tuberculosis*.

Les substances testées figurent dans le Tableau 19 avec les principes actifs et les concentrations testées. Des échantillons négatifs (n = 8) ont été testés avec chaque substance pour déterminer l'effet sur les performances du contrôle du traitement de l'échantillon (CTE). Des échantillons positifs (n = 8) ensemencés avec *Mycobacterium bovis*, *bacille de Calmette et Guérin (BCG)* à 3 x la limite analytique de détection pour la positivité de la tuberculose ont été testés pour chaque substance. Toutes les substances ont été testées dans une matrice de fond de crachats humains regroupés négatifs pour le MTB inclus dans cette étude. Tous les réplicats positifs et négatifs ont été identifiés correctement avec le test Xpert MTB/XDR à l'exception du gel Zicam (50 % m/v ; résultat **MTB NON DÉTECTÉ (MTB NOT DETECTED)** dans 11,1 % des réplicats testés).

Tableau 19. Substances potentiellement interférentes dans le test Xpert MTB/XDR

Substance/Classe	Description/Principe actif	Concentration testée
Sang (humain)	Sang 5 % (v/v)	5 % (v/v)
ADN/cellules humains	Lignée cellulaire HELA 229	10 <sup>6</sup> cellules/ml
Globules blancs sanguins (humains)	Matrice GB/pus (30 % de couche leuco-plaquettaire ; 30 % de plasma ; 40 % de PBS) <sup>^</sup>	100 % (v/v)
Antimycosique ; antibiotique	Nystatine 500 kU (100 %)	20 % (v/v)
Bain de bouche germicide	Gluconate de chlorhexidine (0,12 %), rinçage buccal, USP	20 % (v/v)
Réactifs de traitement de l'échantillon	Chlorure de cétylpyridinium, 1 % dans du NaCl à 2 %	0,5 % (v/v) dans du NaCl à 1 %
Réactifs de traitement de l'échantillon	Chlorure de cétylpyridinium, 1 % dans de la NALC à 2 %	0,5 % (v/v) dans de la NALC à 1 %
Réactifs de traitement de l'échantillon	Chlorure de cétylpyridinium, 1 % dans de la NALC à 2 % plus 25 mM de citrate	0,5 % (v/v) dans de la NALC à 1 % plus 12,5 mM de citrate
Acide gastrique	Solution de pH 3 à 4 dans de l'eau, neutralisée par du bicarbonate de sodium	100 % (v/v)
Anesthésiques (intubation endotrachéale)	HCl de lidocaïne à 4 %	4 % (v/v)
Solutions de nébulisation	NaCl à 5 % (m/v)	5 % (m/v)
Mucine	Mucine à 5 % (m/v)	5 % (m/v)
Antibactérien, systémique	Lévofloxacine 25 mg/ml	5 mg/ml
Corticostéroïdes par voie nasale	Fluticasone 500 µg/pulvérisation	5 µg/ml ;
Bronchodilatateurs en inhalation	Sulfate d'albutérol (2 mg/5 ml)	100 µg/ml
Anesthésiques oraux	Orajel (benzocaïne à 20 %)	5 % (m/v)
Médicaments antiviraux	Aciclovir	50 µg/ml
Antibiotique, onguent nasal	Neosporin (400 U de bacitracine, 3,5 mg de néomycine, 5 000 U de polymyxine B)	5 % (m/v)
Tabac	Nicogel, extrait de tabac à 40 %	0,5 %
Médicaments anti-tuberculeux	Streptomycine 1 mg/ml	25 µg/ml
Médicaments anti-tuberculeux	Éthambutol 1 mg/ml	50 µg/ml
Médicaments anti-tuberculeux	Isoniazide 50 mg/5 ml	50 µg/ml
Expectorants oraux	Guaïfénésine (400 mg/comprimé)	5 mg/ml
Médicaments anti-tuberculeux	Pyrazinamide (500 mg/comprimé)	100 µg/ml
Gel par voie nasale (homéopathique)	Gel Zicam	50 % (m/v)
		20 % (m/v)
Vaporisateur nasal	Phényléphrine, 1 %	0,5 % (v/v)
Médicaments anti-tuberculeux	Rifampicine (300 mg/comprimé)	25 µg/ml

Substance/Classe	Description/Principe actif	Concentration testée
Médicament pour soulager les allergies (homéopathique)	Huile pure d'arbre à thé à 100 % (<5% Cineole, >terpinine-4-ol 35 %)	0,5 % (v/v)
Solutions de nébulisation	Iséthionate de pentamidine	300 ng/ml
Médicaments anti-tuberculeux	Amoxicilline	25 µg/ml
Bronchodilatateur	Épinéphrine	1 mg/ml
Médicaments anti-tuberculeux	Amikacine	70 µg/ml
Médicaments anti-tuberculeux	Capréomycine	50 µg/ml
Médicaments anti-tuberculeux	Kanamycine	50 µg/ml
Médicaments anti-tuberculeux	Éthionamide	50 µg/ml
FluMist Qual Nasal	Vaccin antigrippal à virus vivant par voie nasale	5%

## 19.5 Étude de contamination par transfert

Une étude a été menée pour démontrer l'absence d'un éventuel transfert ou contamination croisée en cas d'utilisation des cartouches Xpert MTB/XDR closes à usage unique. L'étude consistait à traiter un échantillon négatif juste après le traitement d'un échantillon de crachat humain contenant une concentration élevée de *Mycobacterium bovis* bacille de Calmette et Guérin (BCG) à  $1 \times 10^{+6}$  UFC/ml dans le même module GeneXpert. Ce schéma d'analyse a été répété au moins 20 fois sur deux modules GeneXpert, pour un total de 41 séries, qui ont donné 20 échantillons positifs et 21 échantillons négatifs.

Les 20 échantillons positifs ont tous été correctement rendus en **MTB DÉTECTÉ (MTB DETECTED)** ; **Résistance à l'INH NON DÉTECTÉE (INH Resistance NOT DETECTED)** ; **Résistance aux FLQ NON DÉTECTÉE (FLQ Resistance NOT DETECTED)** ; **Résistance à l'AMK NON DÉTECTÉE (AMK Resistance NOT DETECTED)** ; **Résistance à la KAN NON DÉTECTÉE (KAN Resistance NOT DETECTED)** ; **Résistance à la CAP NON DÉTECTÉE (CAP Resistance NOT DETECTED)** ; **Résistance à l'ETH NON DÉTECTÉE (ETH Resistance NOT DETECTED)**. Les 21 échantillons négatifs ont tous été correctement rendus en **MTB NON DÉTECTÉ (MTB NOT DETECTED)**. Dans les conditions de cette étude, aucune preuve de contamination par transfert n'a été observée lors de l'analyse d'un échantillon très fortement positif de BCG à la concentration de  $1,0 \times 10^{+6}$  UFC/ml.

## 19.6 Étude d'interférence compétitive

L'interférence compétitive du test causée par la présence de concentrations élevées de Mycobactéries non tuberculeuses (MNT) sur la détection de faibles concentrations de MTB dans le test Xpert MTB/XDR a été évaluée en analysant l'échantillon représentatif du complexe tuberculeux (MTBC), BCG à environ  $3 \times \text{LDD}$  (411 UFC/ml) en présence de différentes souches de MNT à une concentration de  $1 \times 10^{+6}$  UFC/ml dans une matrice de fond de tampon de contrôle négatif. La positivité de MTB est basée sur la détection d'une hauteur de pic de fusion et d'une température du pic de fusion valides du promoteur du gène *inhA*. La détection de la résistance est basée sur la hauteur de pic de fusion et la température du pic de fusion de mutant valides pour les analytes individuels (*inhA*, *katG*, *gyrA1*, *gyrA2*, *gyrA3*, *gyrB2* et *eis*). Les analytes *oxyR-ahpC* et *fabG1* ont été exclus en raison de leur moindre sensibilité et *rrs* a été exclu en raison d'une interférence connue avec la microflore. Tous les échantillons contenant le BCG devaient obtenir des résultats **MTB DÉTECTÉ (MTB DETECTED)** ; **Résistance à l'INH NON DÉTECTÉE (INH Resistance NOT DETECTED)** ; **Résistance aux FLQ NON DÉTECTÉE (FLQ Resistance NOT DETECTED)** ; **Résistance à l'AMK NON DÉTECTÉE (AMK Resistance NOT DETECTED)** ; **Résistance à la KAN NON DÉTECTÉE (KAN Resistance NOT DETECTED)** ; **Résistance à la CAP NON DÉTECTÉE (CAP Resistance NOT DETECTED)** ; **Résistance à l'ETH NON DÉTECTÉE (ETH Resistance NOT DETECTED)**.

Quatre répliqués de chaque condition de test du mélange compétitif de MNT et de BCG ainsi que d'une condition de contrôle positif avec uniquement le BCG à environ  $3 \times \text{LDD}$  ont été testés. Aucune des souches de MNT testées n'a interféré avec la détection de 411 UFC/ml de BCG et les résultats corrects mentionnés ci-dessus ont été obtenus. Toutefois, dans les conditions de cette étude, des effets inhibiteurs compétitifs ont été observés uniquement en présence d'une des deux souches

de *M. marinum* (ATCC 0927) testées. Une interférence avec les sondes gyrA2 a été observée uniquement aux concentrations de test > 10<sup>4</sup> UFC/ml et a généré des identifications de la résistance aux FLQ INDÉTERMINÉE (INDETERMINATE) à ces concentrations élevées de test. Consulter la Section 17. Limites pour de plus amples informations.

**Tableau 20. Interférence compétitive des MNT sur la détection de MTB et la détection de la sensibilité aux antibiotiques**

Condition de test / ID de la souche de MNT	MNT UFC/ml	MTB détecté (MTB detected)	INH	FLQ	AMK	KAN	CAP	ETH
<i>MTB + M. avium</i> / (NJH)	10E+06	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)
<i>MTB + M. gastir</i> / (ATCC 15754)	10E+06	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)
<i>MTB + M. gordonae</i> / (NJH)	10E+06	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)
<i>MTB + M. gordonae</i> / (ATCC 14470)	10E+06	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)
<i>MTB + M. gordonae</i> / (ATCC 35760)	10E+06	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)
<i>MTB + M. marinum</i> / (NJH)	10E+06	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)
<i>MTB + M. marinum</i> / (ATCC 0927)	10E+06	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	ÉCHEC (FAIL)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)
	10E+05	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	ÉCHEC (FAIL)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)
	10E+04	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)
	10E+03	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)
<i>MTB + M. xenopi</i> / (ATCC 700084)	10E+06	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)
<i>MTB + M. avium</i> / (ATCC 15769)	10E+06	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)
<i>MTB + M. intracellulare</i> / (ATCC 35771)	10E+06	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)
<i>MTB + M. abscessus</i> / (ATCC 19977)	10E+06	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)
<i>MTB + M. kansasii</i> / (ATCC 12478)	10E+06	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)	RÉUSSITE (PASS)
<p>La mention «RÉUSSITE (PASS)» indique que tous les réplicats testés ont produit le résultat attendu «RÉSISTANCE NON DÉTECTÉE (RESISTANCE NOT DETECTED)» pour les antibiotiques correspondants ;</p> <p>la mention «ÉCHEC (FAIL)» indique qu'au moins un réplicat a produit un résultat «RÉSISTANCE INDÉTERMINÉE (RESISTANCE INDETERMINATE)» pour l'antibiotique donné.</p>								

## 19.7 Équivalence entre crachat frais et congelé

L'équivalence entre crachat frais et congelé avec le test Xpert MTB/XDR a été évaluée en testant des cellules de *M. bovis* bacille de Calmette et Guérin (BCG) dans une matrice de fond de crachats non traités regroupés négatifs pour le MTB à deux concentrations, représentant 3 x LDD (400 UFC/ml) et 1 000 x LDD (1,3 x 10<sup>5</sup> UFC/ml). Des échantillons répliqués de chaque concentration ont été congelés et conservés à -80 °C et au moins 8 répliqués ont été décongelés et testés après une conservation de 1 semaine, 2 semaines, 1 mois, 3 mois, 6 mois et 9 mois. Les résultats ont été comparés aux crachats non traités ensemencés avec les mêmes concentrations et testés au point temporel zéro avant la congélation.

La performance du test n'a pas été affectée et des résultats corrects ont été obtenus pour tous les résultats testés à 3 x LDD après une conservation à -80 °C pendant 2 semaines, 3 mois et 6 mois. Un seul répliquat au point temporel de la semaine 1 a obtenu un résultat **Résistance à l'INH indéterminée (INH Resistance Indeterminate)** en raison d'une défaillance de la sonde *katG* et un seul répliquat à 1 mois a présenté une défaillance de *ahpC*, mais des résultats corrects ont été observés pour tous les répliqués à 3 et à 6 mois. Des résultats corrects ont été obtenus au point temporel de 9 mois à 3 x LDD dans 8 des 9 répliqués (89 %). Aucun effet n'a été observé sur les performances du test lorsque le crachat à 1 000 x LDD était conservé à -80 °C à tous les points temporels jusqu'à 9 mois. Les résultats de cette étude sont en faveur de la conservation des crachats non traités congelés à -80 °C jusqu'à 6 mois.

## 19.8 Inactivation des mycobactéries dans les échantillons de crachat

Les propriétés de désinfection du réactif d'inactivation de l'échantillon Xpert MTB ont été déterminées à l'aide d'une méthode de culture tuberculocide quantitative standardisée.<sup>21</sup> Des échantillons de crachat ont été ensemencés avec une concentration élevée de *M. bovis* viable, ont été mélangés au réactif d'inactivation de l'échantillon selon un rapport de 2:1 et ont été incubés pendant 15 minutes. Après l'incubation, le mélange de réactif d'inactivation de l'échantillon et de crachat a été neutralisé par dilution et filtration, puis mis en culture. La viabilité des microorganismes *M. bovis* provenant du crachat traité était réduite d'au moins 6 logs par rapport au contrôle non traité.

Chaque laboratoire doit déterminer l'efficacité des propriétés de désinfection du réactif d'inactivation de l'échantillon à l'aide de ses propres méthodes standardisées et doit respecter les réglementations de biosécurité recommandées.

## 20 Précision et reproductibilité

La précision et la reproductibilité du test Xpert MTB/XDR ont été établies au cours d'une étude multicentrique (trois sites) en aveugle, utilisant une conception multifactorielle nichée. L'étude portait sur un panel de cinq échantillons et chaque échantillon du panel était préparé en ensemencant une souche de MTB de type sauvage (wild type, WT) et une souche mutante de MTB (MUT) dans une matrice de crachat artificiel. Les souches WT et MUT ont été obtenues à partir de plasmides portant les séquences de type sauvage ou mutante de MTB UR pour les gènes ciblés par le test, encapsulés dans des bactéries *E. coli* tuées, fixées chimiquement.

Les échantillons du panel ont été préparés à ~1 x LDD et ~3 x LDD en utilisant les températures de fusion (T<sub>m</sub>) du promoteur de *inhA* ciblé dans le test Xpert MTB/XDR, qui produit le résultat **MTB DÉTECTÉ/MTB NON DÉTECTÉ (MTB DETECTED/NOT DETECTED)** en fonction de la présence ou de l'absence de la T<sub>m</sub> spécifique du promoteur de type sauvage ou mutant de *inhA*. Les tests ont été effectués pendant six jours avec trois lots de cartouches Xpert MTB/XDR. Dans chaque site, deux opérateurs (OP 1 et OP 2) ont effectué deux séries chacun avec deux répliqués/série chaque jour. Un répliquat correspondait au test réalisé avec une seule cartouche. Le pourcentage de concordance pour chaque échantillon du panel est présenté dans le Tableau 21.

**Tableau 21. Pourcentage de concordance du test Xpert MTB/XDR pour la détection de MTB et de inhA**

Échantillon	Site 1			Site 2			Site 3			Concordance totale par échantillon
	OP 1	OP 2	Sous-total	OP 1	OP 2	Sous-total	OP 1	OP 2	Sous-total	
<b>MTB MUT 1 x LDD</b>	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	97,9 % (47/48)	91,7 % (22/24)	91,7 % (22/24)	91,7 % (44/48)	96,5 % (139/144)
<b>MTB MUT 3 x LDD</b>	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,92 % (47/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	99,3 % (143/144)
<b>MTB WT 1 x LDD</b>	100 % (24/24)	91,67 % (22/24)	95,8 % (46/48)	91,7 % (22/24)	91,7 % (22/24)	91,7 % (44/48)	91,7 % (22/24)	100 % (24/24)	95,8 % (46/48)	94,4 % (136/144)

Échantillon	Site 1			Site 2			Site 3			Concordance totale par échantillon
	OP 1	OP 2	Sous-total	OP 1	OP 2	Sous-total	OP 1	OP 2	Sous-total	
<b>MTB WT 3 x LDD</b>	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100% (144/144)
<b>NÉG</b>	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	97,9 % (47/48)	99,3 % (143/144)

Les performances du test Xpert MTB/XDR pour les souches MTB WT et MUT avec des échantillons du panel à LDD faible (~1 x) et modérée (~3 x) pour chaque gène cible, dans lesquels MTB a été détecté sont présentées dans le Tableau 22.

**Tableau 22. Pourcentage de concordance du test Xpert MTB/XDR pour les types MUT et WT d'échantillons de MTB**

Antibiotique	Pourcentage de concordance			
	MTB MUT 1x LDD (95% IC à) [n concordants/ n total]	MTB MUT 3x LDD (95% IC à) [n concordants/ n total]	MTB WT 1x LDD (95% IC à) [n concordants/ n total]	MTB WT 3x LDD (95% IC à) [n concordants/ n total]
INH	100,00 % (97,3 – 100) [139/139]	100,00 % (97,4 – 100,0) [143/143]	89,1 % (82,6 – 93,4) [115/129]	99,3 % (96,2 – 99,9) [143/144]
FLQ	87,80 % (81,3 – 92,2) [122/139]	100,00 % (97,4 – 100,0) [143/143]	81,4 % (73,8 – 87,2) [105/129]	95,8 % (91,2 – 98,1) [138/144]
ETH	100,00 % (97,3 – 100) [139/139]	100,00 % (97,4 – 100,0) [143/143]	99,2 % (95,7 – 99,9) [128/129]	100,0 % (97,4 – 100,0) [144/144]
AMK	100,00 % (97,3 – 100) [139/139]	100,00 % (97,4 – 100,0) [143/143]	91,5 % (85,4 – 95,2) [118/129]	98,6 % (95,1 – 99,6) [142/144]
CAP	99,30 % (96,3 – 99,0) [138/139]	100,00 % (97,4 – 100,0) [143/143]	98,4 % (94,5 – 99,6) [127/129]	99,3 % (96,2 – 99,9) [143/144]
KAN	100,00 % (97,3 – 100) [139/139]	100,00 % (97,4 – 100,0) [143/143]	91,5 % (85,4 – 95,2) [118/129]	98,6 % (95,1 – 99,6) [142/144]

## 21 Bibliographie

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2019. [www.who.int/tb/publications/global\\_report](http://www.who.int/tb/publications/global_report)
2. WHO. 2018, Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis.

3. WHO, 2019, Rapid Communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis
4. Sulis G, Pai M (2020) Isoniazid-resistant tuberculosis: A problem we can no longer ignore. *PLoS Med* 17(1): e1003023
5. Soumitesh Chakravorty, Sandy S. Roh, et al Department of Medicine, New Jersey Medical School, Newark, New Jersey, USA Detection of Isoniazid-, Fluoroquinolone-, Amikacin-, and Kanamycin-Resistant Tuberculosis in an Automated, Multiplexed 10-Color Assay Suitable for Point-of-Care Use *J Clin Microbiol* Jan 2017 Volume 55 Issue 1.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Chosewood, LC and Wilson, DE (eds) (2009). HHS Publication number (CDC) 21-1112.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (consulter l'édition la plus récente).
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly National Committee for Clinical Laboratory Standards). Laboratory Detection and Identification of Mycobacteria; Document M48A; (consulter l'édition la plus récente).
9. RÈGLEMENT (CE) n° 1272/2008 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL DU 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, liste des conseils de prudence, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE (modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006).
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
11. Kent PT, Kubica GP 1985. Public Health Mycobacteriology—A Guide for Level III Laboratory, Centers of Disease Control, Atlanta, Publication no. PB 86-216546
12. Camus JC, et al. 2002. Re-annotation of the genome sequence of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. *Microbiology* 148:2967–73.)
13. Zhang et al. 1996. Molecular basis for the exquisite sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* to isoniazid. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(23):13212–13216
14. Maruri et al. 2012. A systematic review of gyrase mutations associated with fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and a proposed gyrase numbering system. *J Antimicrob Chemother*.
15. Vadwai V, Ajbani K, Jose M, Vineeth VP, Nikam C, Deshmukh M, Shetty A, Soman R, Rodrigues C. Can inhA mutation predict ethionamide resistance? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013 Jan;17(1):129-30. doi: 10.5588/ijtld.12.0511. Epub 2012 Nov 8. PubMed PMID: 23146620
16. Dunn JJ, Starke JR, Revell PA. 2016. Laboratory diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in children. *J Clin Microbiol* 54:1434–1441. doi:10.1128/JCM.03043
17. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children, *Am J Respir Crit Care Med* Vol 161. pp 1376–1395, 2000.
18. Seifert M, Catanzaro D, Catanzaro A, Rodwell TC (2015) Genetic Mutations Associated with Isoniazid Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: A Systematic Review. *PLoS ONE* 10(3): e0119628. doi:10.1371/journal.pone.0119628
19. Farhat MR, Jacobson KR, Franke MF, Kaur D, Sloutsky A, Mitnick CD, Murray M. 2016. Gyrase mutations are associated with variable levels of fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 54:727–733. doi:10.1128/JCM.02775-15.
20. Gagneux S, Small PM. Global phylogeography of *Mycobacterium tuberculosis* and implications for tuberculosis product development. *Lancet Infect Dis*. 2007 May;7(5):328-37.
21. Banada, P. et al. Containment of Bioaerosol Infection Risk by the Xpert MTB/RIF Assay and Its Applicability to Point of Care Settings. *Journal of Clinical Microbiology*. 2010.48:10. 3551-3557.

## 22 Emplacements des sièges de Cepheid

### Siège social

Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

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

## 23 Assistance technique

### Avant de nous contacter

Recueillir les informations suivantes avant de contacter le Support Technique de Cepheid :

- 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)

### 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 support technique de Cepheid sont disponibles sur notre site Internet à l'adresse suivante : [www.cepheid.com/en/support/contact-us](http://www.cepheid.com/en/support/contact-us)

## 24 Tableau des symboles

Symbole	Signification
	Numéro de référence
	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>
	Marquage CE – Conformité européenne
	Ne pas réutiliser
	Numéro de lot
	Consulter la notice d'utilisation
	Fabricant
	Quantité suffisante pour $n$ tests
	Contrôle
	Date de péremption
	Limites de température
	Risques biologiques
	Mise en garde
	Liquides inflammables
	Corrosion cutanée
	Toxicité pour la reproduction et pour les organes
	Pays de fabrication
	Mandataire en Suisse
	Importateur



Cepheid AB  
Röntgenvägen 5  
SE-171 54 Solna,  
Sweden



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



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



## 25 Historique des révisions

Section	Description des modifications
Tableau des symboles	Ajout des symboles CH REP et importateur et de leurs définitions dans le Tableau des symboles. Ajout des informations CH REP et importateur avec l'adresse en Suisse.
Historique des révisions	Mise à jour du tableau Historique des révisions.