

Aptima HPV Assay

À usage diagnostique *in vitro*.
 Réservé à l'exportation américaine.

Informations générales – Tigris DTS System et Panther System	2
Usage prévu	2
Résumé et explication du test	2
Principes de la procédure	3
Avertissements et précautions	4
Conditions de conservation et de manipulation des réactifs	6
Prélèvement et conservation des échantillons	7
Procédures de contrôle de qualité – Tigris DTS System et Panther System	21
Interprétation du test – Tigris DTS System et Panther System	23
Limites – Tigris DTS System et Panther System	24
Résultats attendus avec le Tigris DTS System : Prévalence de l'ARNm du VPH à haut risque	26
Plan de l'étude clinique portant sur le test Aptima HPV avec les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep	27
Performances du test avec le Tigris DTS System	27
Résultats attendus avec le Panther System : Prévalence de l'ARNm du VPH à haut risque	55
Plan de l'étude clinique portant sur le test Aptima HPV avec les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep	56
Plan de l'étude clinique portant sur le test Aptima HPV avec les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep	56
Bibliographie	81

Tigris™ DTS™ System

Tigris DTS System	9
Réactifs et matériels fournis	9
Matériel requis, mais vendu séparément	10
Matériel optionnel	11
Procédure de test pour le Tigris DTS System	11
Remarques concernant la procédure	13

Panther™ System

Panther System	15
Réactifs et matériels fournis	15
Matériel requis, mais vendu séparément	16
Procédure de test pour le Panther System	17
Remarques concernant la procédure	19

Informations générales – Tigris DTS System et Panther System

Usage prévu

Le test Aptima HPV est un test d'amplification d'acides nucléiques cibles dédié à la détection qualitative *in vitro* de l'ARN messager viral E6/E7 (ARNm) de 14 types à haut risque du virus du papillome humain (VPH) (16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68). Le test Aptima HPV ne fait pas la différence entre les 14 types à haut risque. Le test Aptima HPV peut être utilisé pour tester des échantillons cervicaux prélevés dans des flacons de Test Pap ThinPrep™ contenant de la solution PreservCyt™, avant ou après le traitement du Test Pap, ainsi que des échantillons cervicaux prélevés avec la trousse de prélèvement et de transport d'échantillons cervicaux Aptima. Le test est utilisé avec le Tigris DTS System et le Panther System.

L'utilisation du test est indiquée dans les cas suivants :

1. Dépistage des femmes de 21 ans et plus présentant un résultat cytologique cervical d'atypie cytologique des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US, *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*) afin de décider d'une possible orientation vers une colposcopie. Conjointement à l'évaluation des antécédents cytologiques par le médecin, aux autres facteurs de risque et aux directives professionnelles, ces informations peuvent être utilisées pour guider la prise en charge de la patiente. Les résultats de ce test ne doivent pas empêcher de procéder à la colposcopie sur les femmes.
2. Chez les femmes âgées de 30 ans et plus, le test Aptima HPV peut être utilisé conjointement à la cytologie cervicale pour le dépistage complémentaire de la présence ou de l'absence des types de souches du VPH à haut risque. Conjointement à l'évaluation des antécédents cytologiques par le médecin, aux autres facteurs de risque et aux directives professionnelles, ces informations peuvent être utilisées pour guider la prise en charge de la patiente.
3. Test à utiliser en dépistage primaire, avec ou sans cytologie cervicale, pour identifier les femmes à risque de développer un cancer du col de l'utérus ou la présence d'une pathologie du col de l'utérus de grade élevé. Conjointement à l'évaluation des antécédents de dépistage par le médecin, aux autres facteurs de risque et aux directives professionnelles, ces informations peuvent être utilisées pour guider la prise en charge de la patiente.

Résumé et explication du test

Le cancer du col de l'utérus représente à l'échelle mondiale l'un des cancers féminins les plus courants. Le VPH est l'agent étiologique responsable de plus de 99 % de tous les cancers du col de l'utérus.^{1, 2, 3} Le VPH est un virus à ADN sexuellement transmissible courant qui comprend plus de 100 génotypes.⁴

Le génome viral du VPH est un ADN circulaire à double brin long d'environ 7 900 paires de bases. Ce génome présente huit cadres de lecture ouverts qui se chevauchent. On dénombre six gènes précoces (E), deux gènes tardifs (L) et une longue région de contrôle non traduite. Les protéines majeure et mineure de la capsid sont codées par les gènes L1 et L2. Les gènes précoces régulent la réplication virale du VPH. Les gènes E6 et E7 des génotypes de VPH à haut risque sont des oncogènes connus. Les protéines exprimées par l'ARNm polycistronique E6/E7 altèrent les fonctions de la protéine du rétinoblastome et de la p53 cellulaire, ce qui entraîne une perturbation des points de contrôle du cycle cellulaire et une instabilité du génome cellulaire.^{5, 6}

Quatorze génotypes du VPH sont considérés comme pathogènes ou à haut risque de pathologie cervicale.⁷ Plusieurs études ont associé les génotypes 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68 à la progression de la maladie.^{2, 5, 8} Les femmes présentant une infection persistante par un de ces types ont un risque plus élevé de développement d'une dysplasie sévère ou de carcinome du col de l'utérus.^{7, 9}

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

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

Les performances cliniques du test Aptima HPV, utilisé à des fins de dépistage précoce, ont été évaluées dans de nombreuses études menées par des chercheurs indépendants. Treize publications avec comité de lecture^{11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23} relevant de dix études cliniques distinctes attestent des performances du test Aptima HPV dans le dépistage précoce de femmes inscrites dans neuf pays (Chine, Canada, France, Mexique, Angleterre, Danemark, Pays-Bas, États-Unis et Allemagne). Les données résultant de ces études démontrent que le test Aptima HPV présente des performances cliniques comparables à celles des tests du VPH validés sur le plan clinique pour le dépistage précoce de cellules précancéreuses ou du cancer du col de l'utérus.

Principes de la procédure

Le test Aptima HPV se compose de trois étapes principales qui se produisent en un seul tube : la capture de cible, l'amplification de cible par amplification médiée par la transcription (TMA, *Transcription-Mediated Amplification*)²⁴ et la détection des produits de l'amplification (amplicons) par test de protection de l'hybridation (HPA, *Hybridization Protection Assay*).²⁵ Le test incorpore un contrôle interne (IC, *Internal Control*) pour suivre la capture des acides nucléiques, leur amplification et leur détection, ainsi que les erreurs de l'opérateur ou de l'instrument.

Les échantillons sont prélevés ou transférés dans un tube contenant un milieu de transport d'échantillon qui lyse les cellules, libère l'ARNm et l'empêche de se dégrader pendant l'entreposage. Lors de la réalisation du test Aptima HPV, l'ARNm cible est isolé de l'échantillon au moyen d'oligomères de capture qui sont liés à des microparticules magnétiques. Les oligomères de capture contiennent les séquences complémentaires à certaines régions précises des molécules cibles de l'ARNm du VPH ainsi qu'une chaîne de résidus de désoxyadénosine. Lors de l'étape d'hybridation, les régions spécifiques de la séquence des oligomères de capture se fixent sur des régions précises des molécules cibles de l'ARNm du VPH. Le complexe oligomère de capture/cible est ensuite capturé hors de la solution en réduisant la température de la réaction à la température ambiante. Cette réduction de température permet à l'hybridation de se produire entre la région désoxyadénosine de l'oligomère de capture et les molécules poly-désoxythymidines liées par covalence aux particules magnétiques. Les microparticules, y compris les molécules cibles de l'ARNm du VPH capturées auxquelles elles sont liées, sont attirées sur la paroi du tube réactionnel à l'aide d'aimants, puis le surnageant est aspiré. Les particules sont lavées afin d'éliminer la matrice résiduelle de l'échantillon qui peut contenir des inhibiteurs d'amplification.

Une fois la capture de cible terminée, l'ARNm du VPH est amplifié via la TMA, une méthode d'amplification d'acides nucléiques basée sur la transcription qui utilise deux enzymes : la transcriptase inverse MMLV et l'ARN polymérase T7. La transcriptase inverse sert à générer une copie d'ADN de la séquence ARNm cible contenant une séquence promotrice pour l'ARN polymérase T7. L'ARN polymérase T7 produit de multiples copies d'amplicons d'ARN à partir d'une matrice d'ADN complémentaire.

La détection des amplicons s'effectue au moyen du test HPA avec des sondes d'acides nucléiques simple brin à marqueurs chimiluminescents qui sont complémentaires aux amplicons. Les sondes d'acides nucléiques marquées s'hybrident spécifiquement aux amplicons. Le réactif de sélection différencie les sondes hybridées de celles qui ne le sont pas en désactivant le marqueur sur les sondes non hybridées. Lors de l'étape de détection, la lumière émise par les hybrides ARN-ADN marqués est mesurée à l'aide d'un luminomètre, sous la forme de signaux de photons appelés unités relatives de luminescence (RLU, *Relative Light Units*). On interprète les résultats finaux du test en fonction du rapport échantillon/seuil (S/CO, *signal-to-cutoff*) de l'analyte.

Un contrôle interne (IC, *Internal control*) est ajouté à chaque réaction grâce au réactif de capture de cibles. Le IC surveille les étapes de capture de cibles, d'amplification et de détection du test. Pour chaque réaction, le signal du IC est discriminé de celui provenant des amplicons du VPH par la cinétique différentielle des émissions de lumière des différentes sondes au marquage spécifique.²⁶ Les amplicons spécifiques du IC sont détectés à l'aide d'une sonde présentant une émission de lumière rapide (signal éclair). Les amplicons spécifiques du VPH sont détectés à l'aide de sondes dont les cinétiques d'émission de lumière sont relativement plus longues (signal brillant). Le test à double cinétique (DKA, *Dual Kinetic Assay*) est la méthode utilisée pour différencier les signaux émis par les marqueurs éclairs de ceux de marqueurs brillants.²⁶

Avertissements et précautions

- A. À usage diagnostique *in vitro*.
- B. Pour des avertissements et précautions supplémentaires spécifiques aux instruments, consultez le *Tigris DTS System Operator's Manual* (Manuel de l'opérateur du Tigris DTS System) et le *Panther System Operator's Manual* (Manuel de l'opérateur du Panther System).

Recommandations concernant les laboratoires

- C. N'utilisez que le matériel de laboratoire jetable fourni ou recommandé.
- D. Adoptez les précautions de laboratoire habituelles. Il est interdit de manger, de boire ou de fumer dans les zones de travail désignées. Portez des gants jetables sans poudre, des lunettes de protection et des blouses de laboratoire pour manipuler les échantillons et les réactifs de la trousse. Lavez-vous bien les mains après avoir manipulé les échantillons et les réactifs de la trousse.
- E. **Avertissement : Irritant et corrosif** : Éviter tout contact du produit Auto Detect 2 avec la peau, les yeux et les muqueuses. En cas de contact de ce liquide avec la peau ou les yeux, laver la zone touchée à l'eau. En cas de déversement de ce liquide, diluer le produit répandu avec de l'eau avant de l'essuyer.
- F. Les plans de travail, pipettes et autres matériels doivent être régulièrement décontaminés avec une solution d'hypochlorite de sodium de 2,5 % à 3,5 % (0,35 à 0,5 M). Consultez le *Procédure de test pour le Tigris DTS System* ou le *Procédure de test pour le Panther System* pour de plus amples informations.

Recommandations concernant les échantillons

- G. Pour préserver l'intégrité des échantillons, maintenez des conditions de température adéquates pendant leur transport et leur conservation. La stabilité des échantillons n'a pas été évaluée dans des conditions de transport et de conservation autres que celles recommandées.
- H. Les dates de péremption figurant sur les trousse et les tubes de prélèvement ou de transfert d'échantillons correspondent au centre d'échantillonnage ou de transfert, et non à l'établissement effectuant les tests. Les échantillons prélevés ou transférés avant ces dates de péremption sont valides pour des tests dans la mesure où ils ont été transportés et conservés conformément à la notice du test correspondante, même si ces dates de péremption sont dépassées.
- I. Les échantillons peuvent être infectieux. Respectez les précautions universelles lors de la réalisation de ce test. Le responsable du laboratoire devra avoir adopté des méthodes de manipulation et d'élimination adéquates. Seul le personnel ayant reçu une formation adéquate pour manipuler des substances infectieuses devra être autorisé à effectuer cette procédure de diagnostic.
- J. Évitez toute contamination croisée lors des étapes de manipulation des échantillons. Veillez à éviter tout contact entre les différents récipients d'échantillons et à ne pas jeter le matériel usagé en passant au-dessus d'un récipient ouvert. Changez de gants en cas de contact avec l'échantillon.
- K. Dans certaines conditions, du liquide peut s'écouler des bouchons des tubes lors du perçage. Consultez le *Procédure de test pour le Tigris DTS System* ou le *Procédure de test pour le Panther System* pour de plus amples informations.
- L. Les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep et ceux prélevés avec la trousse de prélèvement et de transport pour échantillons cervicaux (CSCT, *Cervical Specimen Collection and Transport*) doivent être rejetés si un dispositif de prélèvement est resté dans le tube d'échantillon.

Recommandations concernant les tests

- M. Conservez les réactifs aux températures indiquées. L'utilisation de réactifs mal conservés risque de modifier les performances du test.
- N. Évitez de contaminer les réactifs par des microbes ou des ribonucléases.
- O. N'utilisez pas cette trousse après la date de péremption.
- P. N'échangez pas, ne mélangez pas et ne combinez pas les réactifs ou les calibrateurs provenant de trousse portant différents numéros de lots.
- Q. Les liquides du test Aptima, les réactifs Aptima Auto Detect, le conservateur de liquide système Aptima (Tigris DTS System uniquement) et les contrôles du test Aptima HPV (Tigris DTS System uniquement) ne font pas partie du lot de référence; n'importe quel lot peut être utilisé.
- R. Il est nécessaire de mélanger soigneusement les réactifs de test pour obtenir des résultats précis.
- S. Il faut utiliser des embouts de pipette à bouchon hydrophobe.
- T. L'étiquette de certains réactifs de cette trousse porte des symboles de risque et de sécurité.

Remarque : Pour des renseignements sur la communication des risques, consulter la bibliothèque de fiches signalétiques (Safety Data Sheet Library) à l'adresse www.hologicsds.com.

	<p>Réactif de sélection BORIC ACID 1 – 5 % AVERTISSEMENT H315 – Provoque une irritation cutanée H319 – Provoque une sévère irritation des yeux P264 – Se laver le visage, les mains et toute surface de peau exposée soigneusement après manipulation P280 – Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage P305 + P351 + P338 – EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX : rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes. Enlever les lentilles de contact si la victime en porte et si elles peuvent être facilement enlevées. Continuer à rincer P337 + P313 – Si l'irritation oculaire persiste : consulter un médecin P302 + P352 – EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU : laver abondamment à l'eau et au savon P332 + P313 – En cas d'irritation cutanée : consulter un médecin P362 – Enlever les vêtements contaminés et les laver avant réutilisation</p>
	<p>Réactif de capture de cible EDTA 1 – 5 % <i>Lithium Hydroxide, Monohydrate 1 – 5 %</i> H401 – Toxique pour les organismes aquatiques</p>

Conditions de conservation et de manipulation des réactifs

N'utilisez pas les réactifs au-delà de la date de péremption indiquée sur les flacons. Consultez les directives de conservation supplémentaires ci-dessous.

A. Les réactifs suivants se conservent entre 2 °C et 8 °C (réfrigérés) dès leur réception :

Réactif d'amplification VPH

Réactif enzymatique VPH

Réactif sonde VPH

Réactif de contrôle interne VPH

Calibrateurs VPH positifs et calibrateurs VPH négatifs

Contrôles VPH positifs et contrôles VPH négatifs (Tigris DTS System uniquement)

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

Solution de reconstitution pour amplification VPH

Solution de reconstitution de réactif enzymatique VPH

Solution de reconstitution de réactif sonde VPH

Réactif de capture de cible VPH

Réactif de sélection VPH

Solution de lavage

Réactif huileux

Tampon pour solution de désactivation

Réactif Auto Detect 1

Réactif Auto Detect 2

Conservateur de liquide Système Aptima (Tigris DTS System uniquement)

- C. Après reconstitution, les réactifs suivants restent stables pendant 30 jours lorsqu'ils sont conservés entre 2 °C et 8 °C :
- Réactif d'amplification VPH
 - Réactif enzymatique VPH
 - Réactif sonde VPH
- D. La solution de réactif de capture de cible (wTCR, *working Target Capture Reagent*) reste stable pendant 30 jours lorsqu'elle est conservée entre 15 °C et 30 °C. Ne réfrigérez pas.
- E. Jetez tous les réactifs reconstitués et le wTCR non utilisés après 30 jours ou après la date de péremption du lot de référence, la première échéance prévalant.
- F. Les réactifs du test Aptima HPV restent stables pendant un total de 48 heures lorsqu'ils sont conservés intégrés au Tigris DTS System.
- G. Les réactifs du test Aptima HPV restent stables pendant un total de 72 heures lorsqu'ils sont conservés intégrés au Panther System.
- H. Le réactif sonde et le réactif sonde reconstitué sont photosensibles. Conservez les réactifs à l'abri de la lumière.
- I. Ne congelez pas les réactifs.

Prélèvement et conservation des échantillons

- A. Prélèvement et traitement des échantillons :

Échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep

1. Prélevez les échantillons cervicaux dans des flacons de Test Pap ThinPrep contenant de la solution PreservCyt avec des dispositifs de prélèvement de types écouvillon, cytobrosse ou spatule, conformément aux directives du fabricant.
2. Avant ou après le traitement avec le Système ThinPrep 2000 ou le Système ThinPrep 3000, transférez 1 ml d'échantillon cytologique en milieu liquide ThinPrep dans un tube de transfert d'échantillons Aptima, conformément à la notice de la trousse de transfert d'échantillons Aptima.
3. Si l'échantillon est testé après le traitement avec le Système ThinPrep 2000 ou le Système ThinPrep 3000, traitez l'échantillon cytologique en milieu liquide ThinPrep conformément aux directives du fabricant et à la notice de la trousse de transfert d'échantillons Aptima. Transférez 1 ml du liquide restant dans le flacon du test Pap ThinPrep dans un tube de transfert d'échantillons Aptima, conformément à la notice de la trousse de transfert d'échantillons Aptima.

Échantillons prélevés avec la trousse de prélèvement et de transport pour échantillons cervicaux Aptima

Prélevez l'échantillon conformément au mode d'emploi de la trousse CSCT Aptima.

- B. Transport et conservation des échantillons avant les tests

Échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep

1. Transportez les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep entre 2 °C et 30 °C.
2. Les échantillons doivent être transférés dans un tube de transfert d'échantillons Aptima dans les 105 jours suivant le prélèvement.

3. Avant le transfert, les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep doivent être conservés entre 2 °C et 30 °C, sans dépasser 30 jours à des températures de plus de 8 °C.
4. Les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep transférés dans un tube de transfert d'échantillons Aptima peuvent être conservés entre 2 °C et 30 °C pendant 60 jours maximum.
5. Si une durée de conservation supérieure est nécessaire, l'échantillon cytologique en milieu liquide ThinPrep, ou l'échantillon cytologique en milieu liquide ThinPrep transféré dans le tube de transfert d'échantillons Aptima, peut être conservé entre -20 °C et -70 °C pendant 24 mois maximum.

Échantillons prélevés avec la trousse de prélèvement et de transport pour échantillons cervicaux Aptima

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

C. Conservation des échantillons après les tests

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

Remarque : *Le transport des échantillons doit s'effectuer conformément aux réglementations locales, nationales et internationales en vigueur en matière de transport.*

Tigris DTS System

Réactifs et matériels fournis

Trousse du test Aptima HPV, 250 tests, n° de réf. 303012 (4 boîtes)

Les calibrateurs et les contrôles peuvent être achetés séparément. Consultez les numéros de référence spécifiques ci-dessous.

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

Symbole	Composant	Quantité
A	Réactif d'amplification VPH <i>Acides nucléiques non infectieux déshydratés dans une solution tamponnée contenant < 5 % d'agent diluant.</i>	1 flacon
E	Réactif enzymatique VPH <i>Transcriptase inverse et ARN polymérase déshydratées dans une solution tamponnée HEPES contenant < 10 % d'agent diluant.</i>	1 flacon
P	Réactif sonde VPH <i>Sondes ADN chimiluminescentes non infectieuses (< 500 ng/flacon) déshydratées dans une solution tamponnée de succinate contenant < 5 % de détergent.</i>	1 flacon
IC	Réactif de contrôle interne VPH <i>Transcrit d'ARN non infectieux dans une solution tamponnée contenant < 5 % de détergent.</i>	1 flacon

Boîte à température ambiante du test Aptima HPV (conserver entre 15 °C et 30 °C dès réception)

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

Boîte de calibrateurs du test Aptima HPV (n° de réf. 303010)
(conserver entre 2 °C et 8 °C dès réception)

Symbole	Composant	Quantité
PCAL	Calibrateur VPH positif <i>Transcrit in vitro de VPH 16 non infectieux, à 1 000 copies par ml dans une solution tamponnée contenant < 5 % de détergent.</i>	5 flacon
NCAL	Calibrateur VPH négatif <i>Solution tamponnée contenant < 5 % de détergent.</i>	5 flacon

Boîte de contrôles du test Aptima HPV (n° de réf. 303011)
(conserver entre 2 °C et 8 °C dès réception)

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

Matériel requis, mais vendu séparément

Remarque : Les références du matériel vendu par Hologic sont indiquées, sauf indication contraire.

	<u>n° de réf.</u>
Tigris DTS System	105118
Trousse pour séries du Tigris DTS System	301191
Unités multi-tube (MTU, Multi-tube Units)	104772-02
Sac pour embouts MTU usagés	900907
Défecteurs de déchets pour MTU	900931
Couvre-déchets pour MTU	105523
Trousse de liquides du test Aptima	302382
(Solution de lavage Aptima, tampon pour solution de désactivation Aptima et réactif huileux Aptima)	
Trousse Aptima Auto Detect	301048
Trousse de conservateur de liquide Système Aptima	302380
Embouts, 1 000 µl conductifs, détecteur de liquide	10612513 (Tecan)
Trousse de transfert d'échantillons Aptima	301154C
Trousse de prélèvement et de transport pour échantillons cervicaux Aptima	302657
Bouchons pénétrables Aptima	105668
Bouchons non pénétrables de remplacement	103036A
Bouchons de rechange pour les solutions de reconstitution du réactif d'amplification et du réactif sonde	CL0041
Bouchons de rechange pour la solution de reconstitution du réactif enzymatique	501616
Bouchons de rechange pour le TCR et le réactif de sélection	CL0040
Eau de javel (solution d'hypochlorite de sodium à 5 % ou 0,7 M minimum)	—
Eau pour le Tigris DTS System	—
Consultez le Tigris DTS System Operator's Manual (Manuel de l'opérateur du Système Tigris DTS) pour les spécifications.	
Gants jetables	—

Matériel optionnel

	<u>n° de réf.</u>
Optimiseur d'eau de javel pour nettoyage	302101

Procédure de test pour le Tigris DTS System

Remarque : Consultez le *Tigris DTS System Operator's Manual (Manuel de l'opérateur du Tigris DTS System)* pour de plus amples informations sur la procédure avec ce système.

A. Préparation de la zone de travail

Nettoyez les plans de travail sur lesquels les réactifs seront préparés. Essuyez les plans de travail et les pipeteurs avec une solution d'hypochlorite de sodium de 2,5 % à 3,5 % (0,35 à 0,5 M). Laissez la solution d'hypochlorite de sodium au contact des surfaces et des pipeteurs pendant au moins une minute avant de rincer à l'eau. Ne laissez pas sécher la solution d'hypochlorite de sodium. Couvrez la surface de la paillasse sur laquelle les réactifs seront préparés avec des protections de laboratoire absorbantes propres à envers plastifié.

B. Préparation des réactifs d'une nouvelle trousse

Remarque : La reconstitution des réactifs doit être effectuée avant d'entreprendre toute tâche sur le Tigris DTS System.

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

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

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

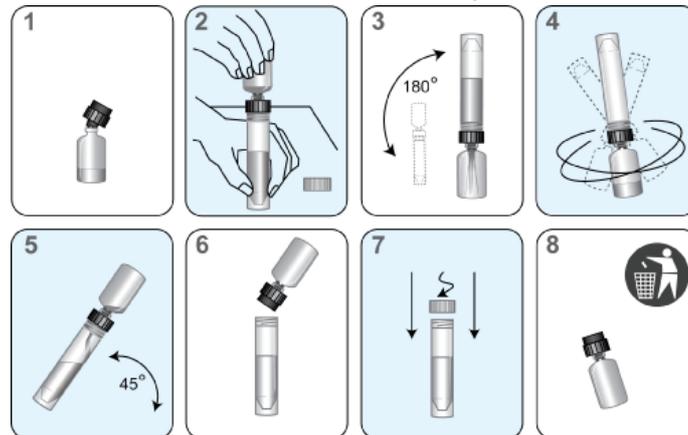


Figure 1. Procédure de reconstitution pour le Tigris DTS System

2. Préparation de la solution de réactif de capture de cible (wTCR, *working Target Capture Reagent*) :
 - a. Faites correspondre les flacons appropriés de TCR et de IC.
 - b. Vérifiez les numéros de lot des réactifs sur la fiche des codes-barres du lot de référence pour vous assurer du bon appariement des réactifs.
 - c. Ouvrez le flacon de TCR et posez le bouchon sur un plan de travail propre et couvert.
 - d. Ouvrez le flacon de IC et versez la totalité du contenu dans le flacon de TCR. Il est normal qu'une petite quantité de liquide reste dans le flacon de IC.
 - e. Rebouchez le flacon de TCR et faites tourner en douceur la solution pour mélanger le contenu. Évitez la formation de mousse pendant cette étape.
 - f. Enregistrez les initiales de l'opérateur ainsi que la date du jour sur l'étiquette.
 - g. Jetez le flacon de IC et son bouchon.
 - h. Un précipité peut se former dans le wTCR et produire des résultats non valides dus à des erreurs de vérifications du volume. Il est possible de dissoudre le précipité en chauffant le wTCR entre 42 °C et 60 °C jusqu'à 90 minutes maximum. Laissez le wTCR parvenir à température ambiante avant l'emploi. Ne l'utilisez pas tant que le précipité n'a pas disparu.
3. Préparation du réactif de sélection
 - a. Vérifiez le numéro de lot du réactif sur la fiche des codes-barres du lot de référence pour vous assurer qu'il appartient à la trousse.
 - b. Si le réactif de sélection contient un précipité, chauffez-le à 60 °C ± 1 °C pendant 45 minutes maximum pour faciliter la dissolution du précipité. Mélangez délicatement le flacon toutes les 5 à 10 minutes. Laissez le réactif de sélection parvenir à température ambiante avant l'emploi. Ne l'utilisez pas tant que le précipité ou la turbidité n'ont pas disparu.

Remarque : Mélangez bien les réactifs en les retournant doucement avant de les charger dans le système. Évitez la formation de mousse pendant le retournement des réactifs.

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

2. Si le réactif sonde reconstitué contient un précipité qui ne se dissout pas à température ambiante, chauffez-le à 60 °C maximum pendant 1 à 2 minutes. Ne l'utilisez pas en présence d'un précipité ou de turbidité.
3. Si le wTCR contient un précipité, chauffez-le à une température entre 42 °C et 60 °C pendant 90 minutes maximum. Laissez le wTCR parvenir à température ambiante avant l'emploi. Ne l'utilisez pas tant que le précipité n'a pas disparu.
4. Si le réactif de sélection contient un précipité, chauffez-le à 60 °C ± 1 °C pendant 45 minutes maximum pour faciliter la dissolution du précipité. Mélangez délicatement le flacon toutes les 5 à 10 minutes. Laissez le réactif de sélection parvenir à température ambiante avant l'emploi. Ne l'utilisez pas tant que le précipité ou la turbidité n'ont pas disparu.
5. Mélangez bien chaque réactif en le retournant doucement avant de le charger dans le système. Évitez la formation de mousse pendant le retournement des réactifs.
6. Ne rajoutez pas de réactif dans les flacons. Le Tigris DTS System reconnaît et rejette les flacons qui ont été remplis à nouveau.

D. Manipulation des échantillons

1. Laissez les échantillons (les calibrateurs, les contrôles, notamment les contrôles Aptima HPV, et tous les échantillons de contrôle de qualité externe fournis par l'utilisateur) et les prélèvements parvenir à température ambiante avant de procéder au traitement.
2. **Ne mélangez pas les échantillons au vortex.**
3. Inspectez les tubes d'échantillon avant de les charger dans les portoirs. Si un tube d'échantillon présente des bulles ou un volume inférieur à celui généralement observé, centrifugez le tube pendant 5 minutes à 420 FCR pour vous assurer qu'il n'y a pas de liquide dans le bouchon.

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

E. Préparation du système

Configurez le système et établissez la liste de travail en suivant les directives fournies dans le *Tigris DTS System Operator's Manual* (Manuel de l'opérateur du Tigris DTS System) et dans la section *Remarques concernant la procédure* ci-après.

Remarques concernant la procédure

A. Calibrateurs

1. Chaque liste de travail doit contenir trois répliqués du calibrateur négatif et du calibrateur positif. Pour fonctionner correctement avec le logiciel du test Aptima HPV, le calibrateur négatif doit se trouver dans le tube en première position du premier portoir de la liste de travail, et le calibrateur positif dans le tube en seconde position du premier portoir de la liste de travail.
2. Toute tentative de pipetter plus de trois répliqués d'un tube de calibrateur peut entraîner des erreurs d'insuffisance de volume.

B. Contrôles

1. Le logiciel de test Aptima HPV exige qu'un contrôle de série soit effectué au début et à la fin des séries. Le contrôle négatif doit se trouver dans le tube en troisième position du premier portoir et dans le tube en avant-dernière position du dernier portoir de la liste de travail. Le contrôle positif doit se trouver dans le tube en quatrième position du premier portoir et dans le tube en dernière position du dernier portoir de la liste de travail.
2. Toute tentative de pipetter plusieurs fois depuis un tube de contrôle peut entraîner des erreurs d'insuffisance de volume.

C. Température

La température ambiante est définie comme étant comprise entre 15 °C et 30 °C.

D. Gants poudrés

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

Panther System

Réactifs et matériels fournis

Trousse du test Aptima HPV, 250 tests, n° de réf. 303585 (3 boîtes)

Trousse du test Aptima HPV, 100 tests, n° de réf. 303570 (3 boîtes)

Les calibrateurs sont vendus séparément. Consultez les numéros de référence spécifiques ci-dessous.

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

Symbole	Composant	Quantité
A	Réactif d'amplification VPH <i>Acides nucléiques non infectieux déshydratés dans une solution tamponnée contenant < 5 % d'agent diluant.</i>	1 flacon
E	Réactif enzymatique VPH <i>Transcriptase inverse et ARN polymérase déshydratées dans une solution tamponnée HEPES contenant < 10 % d'agent diluant.</i>	1 flacon
P	Réactif sonde VPH <i>Sondes ADN chimiluminescentes non infectieuses (< 500 ng/flacon) déshydratées dans une solution tamponnée de succinate contenant < 5 % de détergent.</i>	1 flacon
IC	Réactif de contrôle interne VPH <i>Transcrit d'ARN non infectieux dans une solution tamponnée contenant < 5 % de détergent.</i>	1 flacon

Boîte à température ambiante du test Aptima HPV (conserver à température ambiante, entre 15 °C et 30 °C dès réception)

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

**Boîte de calibrateurs du test Aptima HPV (n° de réf. 303010)
(conserver entre 2 °C et 8 °C dès réception)**

Symbole	Composant	Quantité
PCAL	Calibrateur VPH positif <i>Transcrit in vitro de VPH 16 non infectieux, à 1 000 copies par ml dans une solution tamponnée contenant < 5 % de détergent.</i>	5 flacon
NCAL	Calibrateur VPH négatif <i>Solution tamponnée contenant < 5 % de détergent.</i>	5 flacon

Matériel requis, mais vendu séparément

Remarque : Les références du matériel vendu par Hologic sont précisées, sauf indication contraire.

	<u>n° de réf.</u>
Panther System	303095
Trousse pour séries Panther	303096
<i>Trousse de liquides pour test Aptima</i>	303014
<i>(Solution de lavage Aptima, tampon pour solution de désactivation Aptima et réactif huileux Aptima)</i>	
<i>Trousse Aptima Auto Detect</i>	303013
<i>Unités multi-tube (MTU, Multi-tube Units)</i>	104772-02
<i>Assortiment de sacs pour déchets Panther</i>	902731
<i>Couvre-déchets Panther</i>	504405
Embouts, 1 000 µl conductifs, détecteur de liquide	10612513 (Tecan)
Trousse de transfert d'échantillons Aptima	301154C
Trousse de prélèvement et de transport pour échantillons cervicaux Aptima	302657
Bouchons pénétrables Aptima	105668
Bouchons non pénétrables de remplacement	103036A
Bouchons de rechange pour trousse de 250 tests :	
<i>Solutions de reconstitution pour réactif d'amplification et réactif sonde</i>	CL0041
<i>Solution de reconstitution pour réactif enzymatique</i>	501616
<i>TCR et réactif de sélection</i>	CL0040
Bouchons de rechange pour trousse de 100 tests :	
<i>Solutions de reconstitution pour réactif d'amplification et réactif sonde</i>	CL0041
<i>Solution de reconstitution pour réactif enzymatique</i>	CL0041
<i>TCR et réactif de sélection</i>	501604
Eau de javel (solution d'hypochlorite de sodium à 5 % ou 0,7 M minimum)	—
Gants jetables	—

Procédure de test pour le Panther System

Remarque : Consultez le *Panther System Operator's Manual (Manuel de l'opérateur du Panther System)* pour de plus amples informations sur la procédure à suivre.

A. Préparation de la zone de travail

Nettoyez les plans de travail sur lesquels les réactifs et les échantillons seront préparés.

Essuyez les plans de travail avec une solution d'hypochlorite de sodium de 2,5 % à 3,5 % (0,35 M à 0,5 M). Laissez la solution d'hypochlorite de sodium au contact des surfaces pendant au moins une minute avant de rincer à l'eau. Ne laissez pas sécher la solution d'hypochlorite de sodium. Couvrez la surface de la paillasse sur laquelle les réactifs et les échantillons seront préparés avec des protections de laboratoire absorbantes propres à envers plastifiées.

B. Préparation des réactifs d'une nouvelle trousse

Remarque : La reconstitution des réactifs doit être effectuée avant d'entreprendre toute tâche sur le Panther System.

1. Afin de reconstituer le réactif d'amplification, le réactif enzymatique et le réactif sonde, combinez les flacons de réactif lyophilisé à la solution de reconstitution. Si les solutions de reconstitution sont réfrigérées, laissez parvenir à température ambiante avant de les utiliser.
 - a. Faites correspondre chaque solution de reconstitution avec son réactif lyophilisé. Vérifiez que la solution de reconstitution et le réactif ont des couleurs d'étiquettes correspondantes avant de mettre en place le collet de reconstitution.
 - b. Vérifiez les numéros de lot sur la fiche des codes-barres du lot de référence pour vous assurer du bon appariement des réactifs.
 - c. Ouvrez le flacon de réactif lyophilisé et insérez fermement l'extrémité à encoche du collet de reconstitution dans l'ouverture du flacon (Figure 2, étape 1).
 - d. Ouvrez la solution de reconstitution correspondante et posez le bouchon sur un plan de travail propre et couvert.
 - e. Tout en tenant le flacon de solution sur la paillasse, insérez fermement l'autre extrémité du collet de reconstitution dans l'ouverture du flacon (Figure 2, étape 2).
 - f. Retournez délicatement les flacons assemblés. Laissez la solution s'écouler depuis le flacon dans le flacon en verre (Figure 2, étape 3).
 - g. Faites tourner en douceur la solution dans le flacon pour bien la mélanger. Évitez la formation de mousse en tournoyant le flacon (Figure 2, étape 4).
 - h. Attendez que le réactif lyophilisé se dissolve, puis retournez à nouveau les flacons assemblés en inclinant à un angle de 45 ° pour minimiser la formation de mousse (Figure 2, étape 5). Laissez la totalité du liquide retourner dans le flacon en plastique.
 - i. Retirez le collet de reconstitution et le flacon en verre (Figure 2, étape 6).
 - j. Rebouchez le flacon en plastique. Enregistrez les initiales de l'opérateur ainsi que la date de reconstitution sur l'étiquette (Figure 2, étape 7).
 - k. Jetez le collet de reconstitution et le flacon (Figure 2, étape 8).

Avertissement : Évitez la formation de mousse lors de la reconstitution des réactifs. La mousse interfère avec le détecteur de niveau du Panther System.

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

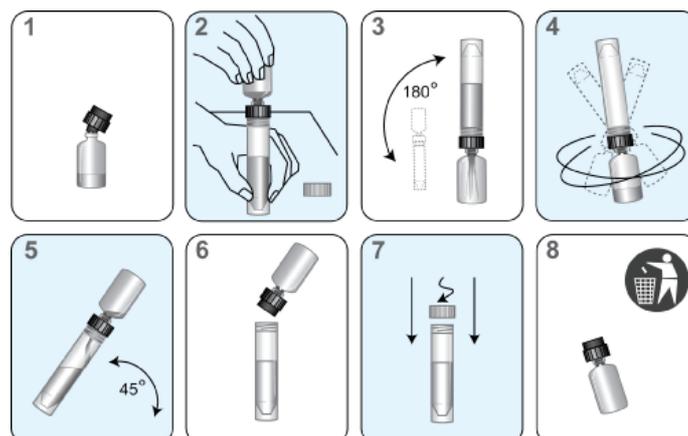


Figure 2. Procédure de reconstitution pour le Panther System

2. Préparation de la solution de réactif de capture de cible (wTCR, *working Target Capture Reagent*) :
 - a. Faites correspondre les flacons appropriés de TCR et de IC.
 - b. Vérifiez les numéros de lot des réactifs sur la fiche des codes-barres du lot de référence pour vous assurer que les réactifs appropriés de la trousse sont appariés.
 - c. Ouvrez le flacon de TCR et posez le bouchon sur un plan de travail propre et couvert.
 - d. Ouvrez le flacon de IC et versez la totalité du contenu dans le flacon de TCR. Il est normal qu'une petite quantité de liquide reste dans le flacon de IC.
 - e. Rebouchez le flacon de TCR et faites tourner en douceur la solution pour mélanger le contenu. Évitez la formation de mousse pendant cette étape.
 - f. Enregistrez les initiales de l'opérateur ainsi que la date du jour sur l'étiquette.
 - g. Jetez le flacon de IC et son bouchon.
 - h. Un précipité peut se former dans le wTCR et produire des résultats non valides dus à des erreurs de vérifications du volume. Il est possible de dissoudre le précipité en chauffant le wTCR entre 42 °C et 60 °C jusqu'à 90 minutes maximum. Laissez le wTCR parvenir à température ambiante avant l'emploi. Ne l'utilisez pas tant que le précipité n'a pas disparu.
3. Préparation du réactif de sélection
 - a. Vérifiez le numéro de lot du réactif sur la fiche des codes-barres du lot de référence pour vous assurer qu'il appartient à la trousse.
 - b. Si le réactif de sélection contient un précipité, chauffez-le à 60 °C ± 1 °C pendant 45 minutes maximum pour faciliter la dissolution du précipité. Mélangez délicatement le flacon toutes les 5 à 10 minutes. Laissez le réactif de sélection parvenir à température ambiante avant l'emploi. Ne l'utilisez pas tant que le précipité ou la turbidité n'ont pas disparu.

Remarque : *Mélangez bien les réactifs en les retournant doucement avant de les charger dans le système. Évitez la formation de mousse pendant le retournement des réactifs.*

C. Préparation des réactifs précédemment reconstitués

1. Les réactifs-sonde, d'amplification et enzymatiques précédemment reconstitués doivent parvenir à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) avant le début du test.
2. Si le réactif sonde reconstitué contient un précipité qui ne se dissout pas à température ambiante, chauffez-le à 60 °C maximum pendant 1 à 2 minutes. Ne l'utilisez pas en présence d'un précipité ou de turbidité.
3. Si le wTCR contient un précipité, chauffez-le à une température entre 42 °C et 60 °C pendant 90 minutes maximum. Laissez le wTCR parvenir à température ambiante avant l'emploi. Ne l'utilisez pas tant que le précipité n'a pas disparu.
4. Si le réactif de sélection contient un précipité, chauffez-le à 60 °C ± 1 °C pendant 45 minutes maximum pour faciliter la dissolution du précipité. Mélangez délicatement le flacon toutes les 5 à 10 minutes. Laissez le réactif de sélection parvenir à température ambiante avant l'emploi. Ne l'utilisez pas tant que le précipité ou la turbidité n'ont pas disparu.
5. Mélangez bien chaque réactif en le retournant doucement avant de le charger dans le système. Évitez la formation de mousse pendant le retournement des réactifs.
6. Ne rajoutez pas de réactif dans les flacons. Le Panther System reconnaît et rejette les flacons qui ont été remplis à nouveau.

D. Manipulation des échantillons

1. Laissez les échantillons (calibrateurs, échantillons et tout échantillon externe de contrôle de qualité fourni par l'utilisateur) parvenir à température ambiante avant de les traiter.
2. **Ne mélangez pas les échantillons au vortex.**
3. Inspectez les tubes d'échantillon avant de les charger dans le portoir. Si un tube d'échantillon présente des bulles ou un volume inférieur à celui généralement observé, centrifugez le tube pendant 5 minutes à 420 FCR pour vous assurer qu'il n'y a pas de liquide dans le bouchon.

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

E. Préparation du système

Configurez le système en suivant les directives fournies dans le *Panther System Operator's Manual* (Manuel de l'opérateur du Panther System) et dans la *Remarques concernant la procédure* section ci-après. Vérifiez que des portoirs de réactifs et des adaptateurs TCR de taille appropriée sont utilisés.

Remarques concernant la procédure

A. Calibrateurs

1. Pour fonctionner correctement avec le logiciel du test Aptima HPV sur le Panther System, trois réplicats du calibrateur négatif et trois réplicats du calibrateur positif sont nécessaires. Un tube de chaque calibrateur peut être chargé dans une position de portoir quelconque de n'importe quelle rangée du compartiment des échantillons du Panther System. Le pipetage des échantillons commence quand l'une des deux conditions suivantes est satisfaite :
 - a. Un calibrateur positif et un calibrateur négatif sont en cours de traitement par le système.
 - b. Des résultats valides pour les calibrateurs sont enregistrés dans le système.

2. Une fois que les tubes de calibrateur ont été pipetés et qu'ils sont en cours de traitement pour une trousse de réactifs spécifique, il est possible de traiter les échantillons avec la trousse de réactifs du test associé pendant 24 heures maximum, sauf si :
 - a. Les calibrateurs sont non valides.
 - b. La trousse de réactifs du test associée est retirée du système.
 - c. La trousse de réactifs du test associé a dépassé ses limites de stabilité.
 3. Toute tentative de pipetter plus de trois réplicats d'un tube de calibrateur peut entraîner des erreurs d'insuffisance de volume.
- B. Température
La température ambiante est définie comme étant comprise entre 15 °C et 30 °C.
- C. Gants poudrés
Comme avec tout système de réactif, l'excès de poudre sur certains gants peut entraîner la contamination des tubes ouverts. Il est recommandé d'utiliser des gants sans poudre.

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

A. Critères de validité de la série

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

- Plus d'un réplicat non valide du calibrateur négatif.
- Plus d'un réplicat non valide du calibrateur positif.
- Un contrôle négatif non valide (Tigris DTS System uniquement).
- Un contrôle positif non valide (Tigris DTS System uniquement).

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

Toute série non valide doit être répétée. Toute série annulée doit être répétée.

Remarque : L'obtention de résultats non valides avec les calibrateurs négatifs, les calibrateurs positifs et/ou le contrôle interne peut indiquer un échec des réactifs et une contamination du système significatifs. Suivez les directives de la section *Interprétation du test – Tigris DTS System et Panther System* pour retester les résultats non valides.

Remarque : Les échantillons de contrôle de qualité externe (non fournis) doivent être testés conformément aux réglementations locales, provinciales ou fédérales ainsi qu'aux exigences d'homologation et aux protocoles validés de contrôle de qualité de chaque laboratoire.

Les échantillons de contrôle de qualité externe peuvent être préparés en ajoutant des cellules de culture infectées par VPH (c.-à-d., SiHa, HeLa ou MS751) au milieu de transport d'échantillon d'un tube de transfert d'échantillon Aptima ou à une matrice composée d'un échantillon (ou groupe d'échantillons) cytologique en milieu liquide ThinPrep négatif au VPH dilué au 1:2,9 avec du milieu de transport d'échantillon. Des cellules ajoutées à la concentration de 25 cellules/ml (10 cellules par réaction) surveillent les échecs significatifs de réactif, mais ne surveillent pas nécessairement les performances au seuil du test. Il revient aux laboratoires d'établir des critères d'acceptation (p. ex., le pourcentage de positivité) pour les échantillons de contrôle de qualité externe.

B. Critères d'acceptation des calibrateurs

Le tableau ci-dessous définit les critères URL des réplicats des calibrateurs négatif et positif.

Calibrateur négatif	
Analyte	≥ 0 et $\leq 45\ 000$ URL
IC	$\geq 75\ 000$ et $\leq 400\ 000$ URL
Calibrateur positif	
Analyte	$\geq 480\ 000$ et $\leq 1\ 850\ 000$ URL
IC	$\leq 450\ 000$ URL

C. Seuil du CI

Le seuil du IC est déterminé par le signal IC (signal éclair) produit par les réplicats valides du calibrateur négatif.

$$\text{Seuil du IC} = 0,5 \times [\text{URL IC moyen pour les réplicats valides du calibrateur négatif}]$$

D. Seuil d'analyte

Le seuil d'analyte est déterminé par le signal d'analyte (signal brillant) produit par les répliqués valides du calibrateur négatif de même que le signal d'analyte produit par les répliqués valides du calibrateur positif.

$$\text{Seuil d'analyte} = \frac{[\text{URL d'analyte moyen pour les répliqués valides du calibrateur négatif}] + [0,09 \times \text{URL d'analyte moyen pour les répliqués valides du calibrateur positif}]$$

E. Signal/seuil (S/CO) d'analyte

Le S/CO d'analyte est déterminé à partir de l'URL d'analyte de l'échantillon de test et du seuil d'analyte pour la série.

$$\text{S/CO d'analyte} = \frac{\text{URL d'analyte pour l'échantillon de test}}{\text{seuil d'analyte}}$$

F. Critères d'acceptation des contrôles (Tigris DTS System uniquement)

Le contrôle négatif doit produire un résultat négatif valide (URL du IC \geq seuil du IC et S/CO d'analyte $< 0,50$). Le contrôle positif doit produire un résultat positif valide (S/CO d'analyte $\geq 0,50$).

Interprétation du test – Tigris DTS System et Panther System

Les résultats des tests sont automatiquement déterminés par le logiciel de test. Un résultat de test peut être négatif, positif ou non valide tel que déterminé par la valeur URL du IC et le rapport S/CO de l'analyte. Un résultat de test peut aussi être non valide en raison d'autres paramètres (forme anormale de la courbe cinétique) qui se situent en dehors des seuils normalement attendus. Si les résultats d'un test ne sont pas valides, le test doit être répété.

Les échantillons prélevés avec la trousse CSCT Aptima peuvent être dilués afin de contrecarrer les substances potentiellement inhibitrices. Diluer 1 volume de l'échantillon non valide dans 8 volumes de milieu de transport d'échantillon (il s'agit de la solution dans les tubes de la trousse CSCT); c'est-à-dire 560 µl d'échantillon dans un nouveau tube de la trousse CSCT, ce tube contenant 4,5 ml du milieu de transport d'échantillon. Retournez doucement l'échantillon dilué pour le mélanger; évitez la formation de mousse. Testez l'échantillon dilué selon la procédure de test standard.

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

Résultat du test Aptima HPV	Critères
Négatif	S/CO d'analyte < 0,50 IC ≥ seuil du IC IC ≤ 2 000 000 URL
Positif	S/CO d'analyte ≥ 0,50 IC ≤ 2 000 000 URL Analyte ≤ 13 000 000 URL
Non valide	S/CO d'analyte < 0,50 et IC < seuil de IC ou IC > 2 000 000 URL ou Analyte > 13 000 000 URL

Remarque : Les résultats négatifs ne doivent pas empêcher les femmes de procéder avec la colposcopie.

Remarque : Les résultats négatifs indiquent que l'ARNm E6/E7 de VPH n'a pas été détecté.

Remarque : Des résultats négatifs peuvent se produire avec des concentrations d'ARNm E6/E7 de VPH qui sont inférieures au seuil prédéfini.

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

Remarque : Les résultats de ce test doivent uniquement être interprétés conjointement aux informations disponibles relatives à l'évaluation clinique de la patiente et aux antécédents de la patiente.

Remarque : Les résultats des échantillons de contrôle de qualité externe fournis par l'utilisateur doivent être surveillés et évalués par le personnel du laboratoire conformément aux protocoles du laboratoire.

Limites – Tigris DTS System et Panther System

- A. Les types d'échantillons autres que ceux qui sont identifiés dans l'usage prévu n'ont pas été évalués.
- B. Les performances du test Aptima HPV n'ont pas été évaluées pour les personnes vaccinées contre le VPH.
- C. Le test Aptima HPV n'a pas été évalué dans les cas d'abus sexuel soupçonné.
- D. La prévalence de l'infection au VPH dans une population donnée peut influencer sur les performances. Les coefficients de prévision positifs diminuent quand la population testée a un taux de prévalence bas ou que les individus n'ont pas de risque d'infection.
- E. Les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep contenant moins de 1 ml après la préparation de la lame du test Pap ThinPrep sont considérés comme inadéquats pour le test Aptima HPV.
- F. Le prélèvement, la conservation ou le traitement incorrects des échantillons risquent d'influer sur les résultats du test.
- G. Le contrôle interne vérifie les étapes de capture de cible, d'amplification et de détection du test. Il n'est pas prévu pour contrôler l'adéquation de l'échantillonnage cervical.
- H. Un résultat négatif avec le test Aptima HPV n'exclut pas la possibilité d'anomalies cytologiques ou d'une lésion CIN 2, CIN 3 ni un cancer sous-jacents ou futurs.
- I. Les lubrifiants personnels contenant du Polyquaternium-15 peuvent interférer avec la performance du test si celui-ci est présent à des concentrations supérieures à 0,025 % (v/v ou m/v) dans l'échantillon à tester.
- J. Les médicaments antifongiques contenant du tioconazole peuvent interférer avec les performances du test si celui-ci est présent à des concentrations supérieures à 0,075 % (m/v) dans l'échantillon à tester.
- K. Le test Aptima HPV produit des résultats qualitatifs. Les niveaux d'analytes ne sont pas nécessairement associés aux valeurs S/CO (c.-à-d., le niveau d'expression de l'ARNm d'un échantillon n'est pas nécessairement en corrélation avec l'ampleur d'un signal de test positif). Des valeurs de S/CO élevées peuvent être constatées dans les échantillons qui sont proches de la limite de détection du test, et des valeurs de S/CO faibles peuvent être constatées dans les échantillons qui dépassent la limite de détection. La réalisation de plusieurs tests sur un échantillon peut produire des valeurs S/CO différentes.
- L. Le test Aptima HPV détecte l'ARN messenger (ARNm) viral E6/E7 des types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68 du VPH à haut risque. Ce test ne détecte pas l'ARNm E6/E7 des types de VPH à faible risque (p. ex., 6, 11, 42, 43 et 44) car leur détection ne présente aucune utilité clinique pour le dépistage du cancer du col de l'utérus.²⁷
- M. La détection de l'ARNm du VPH à haut risque dépend du nombre de copies présentes dans l'échantillon, et peut être perturbée par les méthodes de prélèvement des échantillons, les facteurs relatifs à la patiente, le stade de l'infection et la présence de substances interférentes.
- N. L'infection au VPH n'est pas indicative d'une lésion intraépithéliale épidermoïde de haut grade (LIEHG) cytologique ni d'une néoplasie cervicale intra-épithéliale, ou CIN, sous-jacente de haut grade, et n'implique pas le développement ultérieur d'une lésion CIN 2 ou CIN 3 ou d'un cancer. La plupart des femmes infectées par un ou plusieurs types de VPH à haut risque ne développent pas de lésions CIN 2, CIN 3 ni de cancer.

- O. Les effets d'autres variables potentielles, telles que les écoulements vaginaux, l'utilisation de tampons, de douches vaginales, etc., et des variables de prélèvement des échantillons, n'ont pas été évalués.
- P. L'utilisation de ce dispositif doit être réservée au personnel formé à l'utilisation du test Aptima HPV.
- Q. La contamination croisée des échantillons peut produire des résultats faussement positifs. Le taux de contamination de transfert du test Aptima HPV sur le Tigris DTS System et le Panther System a été estimé respectivement, dans des études non cliniques, à 0,7 % et à 0,4 %.
- R. L'interprétation des résultats du test Aptima HPV doit être effectuée en relation avec les autres données cliniques et d'analyse dont dispose le clinicien.
- S. Des faux positifs peuvent se produire avec ce test. Les transcrits *in vitro* provenant des génotypes 26, 67, 70 et 82 du VPH à faible risque ont présenté une réactivité croisée avec le test Aptima HPV.
- T. Le matériel de contrôle positif (Tigris DTS System uniquement) n'est pas prévu pour surveiller les performances au seuil du test.

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

La prévalence de l'infection au VPH à haut risque varie fortement et dépend de plusieurs facteurs, parmi lesquels l'âge est le plus important.^{28, 29} De nombreuses études ont été conduites sur la prévalence du VPH par évaluation de la détection de l'ADN du VPH. Quelques études, néanmoins, ont fourni des données sur la prévalence par détection de l'ARNm du VPH oncogène. Des femmes provenant de divers centres cliniques (n = 18), ce qui représente une large distribution géographique et une population diversifiée (10 États aux États-Unis), ont été inscrites à une étude clinique prospective connue sous le nom d'essai CLEAR.³⁰ La prévalence des échantillons positifs pour l'ARNm du VPH observée dans cette étude clinique a été classée de manière globale, par tranche d'âge et centre de test. Les résultats sont indiqués dans le Tableau 1 pour les populations avec un résultat d'atypie cytologique des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US, *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*) et les populations avec un résultat négatif pour une lésion intra-épithéliale ou maligne (NILM, *Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy*).

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

	Taux de positivité en % (x/n)	
	Population ASC-US (≥ 21 ans)	Population NILM (≥ 30 ans)
Tous	41,8 (400/958)	5,0 (540/10 871)
Tranche d'âge (en années)		
21 à 29	60,3 (252/418)	S.O.
30 à 39	36,8 (98/266)	6,9 (289/4199)
≥ 40	18,2 (50/274)	3,8 (251/6672)
Centre de test		
1	41,6 (134/322)	4,7 (172/3682)
2	41,4 (150/362)	5,2 (194/3702)
3	42,3 (116/274)	5,0 (174/3487)

S.O. = Sans objet

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

Une étude clinique multicentrique, prospective et menée aux États-Unis, intitulée essai CLEAR, a été conduite pour établir les performances cliniques du test Aptima HPV dans la détection des néoplasies cervicales intra-épithéliales de grade 2 ou de pathologies cervicales plus graves (\geq CIN 2).³⁰ L'essai CLEAR comportait une évaluation initiale (de référence) et une évaluation de suivi sur trois ans.

Essai CLEAR – évaluation initiale

Lors de l'évaluation initiale de l'essai CLEAR (phase initiale), des femmes ont été inscrites soit dans l'étude ASC-US, soit dans l'étude NILM en fonction des résultats cytologiques obtenus dans le cadre de dépistages de routine du cancer du col de l'utérus. La population de l'étude ASC-US comprenait des femmes de 21 ans et plus, présentant des résultats cytologiques d'ASC-US, et la population de l'étude NILM incluait des femmes de 30 ans et plus, présentant des résultats cytologiques de NILM. L'étude NILM a été conçue pour étayer la revendication de dépistage supplémentaire pour les femmes âgées de 30 ans et plus, car les femmes dans cette tranche d'âge avec des résultats cytologiques supérieurs à un résultat d'ASC-US doivent subir une colposcopie indépendamment de leur état VPH.²⁷

Des femmes provenant de 18 centres cliniques, principalement des cliniques d'obstétrique et gynécologie, correspondant à une vaste distribution géographique et à une population diversifiée, ont été admises à participer. Les femmes admissibles ont été affectées à l'étude ASC-US ou à l'étude NILM en fonction de leur échantillon cytologique en milieu liquide ThinPrep de suivi. Lors de l'évaluation initiale, des échantillons de suivi résiduels prélevés chez des femmes participant à l'étude ASC-US ou à l'étude NILM ont été testés avec le test Aptima HPV et le test d'ADN du VPH offert sur le marché.

Lors de l'évaluation initiale, les femmes de l'étude ASC-US ont toutes été orientées vers une colposcopie, indépendamment des résultats de leur test VPH. Une biopsie par curetage endocervical (CEC) et des biopsies cervicales à l'emporte-pièce (une biopsie de chacun des quatre quadrants) ont été effectuées. Une biopsie à l'emporte-pièce a été réalisée (méthode dirigée; une biopsie par lésion) à chaque fois qu'une lésion était visible et les quadrants exempts de lésion visible ont été biopsiés à la jonction pavimento-cylindrique (méthode aléatoire).

Dans l'étude NILM, les femmes dont les résultats étaient positifs avec le test Aptima HPV ou avec le test d'ADN du VPH offert sur le marché, ainsi que les femmes sélectionnées aléatoirement et dont les résultats étaient négatifs pour les deux tests, ont été orientées vers une colposcopie pour l'évaluation initiale. Les femmes sélectionnées aléatoirement dont les résultats étaient négatifs pour les deux tests étaient incluses pour effectuer une correction pour le biais de vérification avec des estimations des performances corrigées au moyen d'une méthode d'imputation multiple. Une biopsie par CEC a été réalisée chez chacune des femmes ayant subi la colposcopie. Des biopsies à l'emporte-pièce ont été obtenues uniquement sur les lésions visibles (méthode dirigée; une biopsie par lésion).

L'état pathologique, établi lors d'un Comité de révision histologique consensuelle, se fonde sur l'accord d'au moins deux pathologistes experts. Les pathologistes experts ne connaissaient pas l'état VPH des femmes. L'état cytologique leur était également inconnu, tout comme les diagnostics histologiques réalisés par chacun d'entre eux. Si les trois pathologistes étaient tous en désaccord, ils examinaient tous trois les lames avec un microscope multitéte pour obtenir un consensus. Les chercheurs, les cliniciens et les femmes n'ont pas eu connaissance des résultats du test VPH jusqu'à la réalisation de la colposcopie, afin d'éviter les biais.

Lors de l'évaluation initiale, les performances cliniques du test Aptima HPV dans la détection des lésions \geq CIN 2 et des néoplasies cervicales intra-épithéliales de grade 3 ou de pathologies cervicales plus graves (\geq CIN 3) ont été évaluées en fonction de l'état pathologique du col de l'utérus établi lors de cette évaluation. Les performances cliniques du test d'ADN du VPH offert sur le marché ont également été établies à des fins de comparaison directe avec les résultats du test Aptima HPV.

Essai CLEAR — évaluation de suivi

Les femmes participant à l'étude NILM dans 14 sites cliniques étaient admissibles à participer à la phase de suivi de l'étude sur 3 ans si : i) elles avaient subi une colposcopie lors de l'évaluation initiale et ne présentaient pas de lésion \geq CIN 2 ou ii) elles n'avaient pas subi de colposcopie lors de l'évaluation initiale. La phase de suivi de l'étude consistait en des consultations annuelles. Lors de ces consultations, des échantillons de col utérin ont été prélevés chez chaque femme pour des analyses cytologiques, et certaines d'entre elles ont subi un test de dépistage de VPH offert sur le marché. Les femmes avec des résultats cytologiques d'ASC-US ou plus graves pendant la phase de suivi ont été orientées vers une colposcopie basée sur les mêmes procédures de biopsie et d'examen histologique que celles utilisées lors de l'évaluation initiale de l'étude NILM. Lors de la consultation de suivi, l'état pathologique du col de l'utérus était considéré « négatif » sur la base des résultats cytologiques de NILM ou, pour les femmes présentant des résultats d'analyses cytologiques anormaux, sur la base de résultats normaux ou CIN 1 au Comité de révision histologique consensuelle. Lors de la phase de suivi, il a été considéré que les femmes avec une détection de lésions \geq CIN 2 avaient effectué le suivi et elles ne se sont pas présentées aux consultations ultérieures après la détection de telles lésions. Lors de la phase de suivi, il a été considéré que les femmes ne présentant pas une détection de lésions \geq CIN 2, mais qui s'étaient présentées à une consultation d'étude lors du suivi de l'année 1 et/ou lors du suivi de l'année 2 et qui s'étaient présentées à la consultation d'étude lors du suivi de l'année 3 avaient effectué le suivi.

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

- État pathologique du col de l'utérus positif (\geq CIN 2 et/ou \geq CIN 3) — femmes avec une détection de lésions \geq CIN 2 lors de l'évaluation initiale ou du suivi.
- État pathologique du col de l'utérus négatif ($<$ CIN 2) – femmes ayant effectué le suivi sans détection de lésions \geq CIN 2 et qui n'étaient pas considérées présenter un état pathologique du col de l'utérus « indéterminé ».
- État pathologique du col de l'utérus indéterminé — femmes ayant obtenu des résultats d'analyses cytologiques anormaux pendant le suivi, mais pas de résultat au Comité de révision histologique consensuelle subséquent ou femmes avec des échantillons cytologiques inadéquats lors de leur dernière consultation.
- Perdues au suivi — femmes n'ayant pas effectué le suivi et dont l'état pathologique du col de l'utérus n'était pas considéré comme « indéterminé ».

Les performances cliniques du test Aptima HPV dans la détection des lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3 ont été évaluées sur la base de l'état pathologique du col de l'utérus sur trois ans.

Performances du test avec le Tigris DTS System

Population ASC-US ≥ 21 ans : Performances cliniques du test Aptima HPV avec les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep

Au total, 1 252 femmes âgées de 21 ans et plus, avec des résultats cytologiques d'ASC-US se sont inscrites à l'étude ASC-US. Parmi celles-ci, 294 femmes ont été retirées de l'étude et 19 avaient un diagnostic pathologique indéterminé; toutes ont été exclues de l'analyse. Les 939 femmes évaluables restantes avaient 21 ans et plus et des résultats cytologiques d'ASC-US ainsi que des résultats avec le test Aptima HPV et un état pathologique concluant. Quatre-vingt-onze (91) femmes avaient des lésions ≥ CIN 2 et quarante-et-une (41) avaient des lésions ≥ CIN 3. La prévalence des lésions ≥ CIN 2 et ≥ CIN 3 chez les femmes évaluables avec un résultat cytologique d'ASC-US s'élevait respectivement à 9,7 % et 4,4 %. Les résultats du test Aptima HPV d'après les diagnostics du Comité de révision histologique consensuelle sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2: Population ASC-US ≥ 21 ans : Résultats du test Aptima HPV d'après le diagnostic du Comité de révision histologique consensuelle

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

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

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

*** 77 femmes disposant de résultats avec le test Aptima HPV n'avaient pas de résultat de test d'ADN du VPH, principalement en raison d'un volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

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

Les estimations des performances cliniques du test Aptima HPV, notamment la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN), dans la détection des lésions ≥ CIN 2 et ≥ CIN 3 basée sur l'analyse de toutes les biopsies et incluant uniquement les biopsies dirigées, sont indiquées dans le Tableau 3 avec les estimations pour le test d'ADN du VPH offert sur le marché.

Tableau 3: Population ASC-US ≥ 21 ans : Performances du test Aptima HPV et d'un test d'ADN du VPH pour la détection des lésions ≥ CIN 2 et ≥ CIN 3

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

* 74 femmes disposant de résultats avec le test Aptima HPV n'avaient pas de résultat de test d'ADN du VPH, principalement en raison d'un volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

** Le résultat histologique consensuel a été dérivé des résultats de biopsies dirigées uniquement. Les femmes sans biopsies dirigées présentent une coloscopie normale et sont incluses dans ces analyses en tant que sujets sains (< CIN 2 ou < CIN 3 selon les cas). Un consensus n'a pas toujours été obtenu lorsque seules les biopsies dirigées étaient incluses.

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

Parmi les 91 cas de lésions \geq CIN 2, 60 (65,9 %) ont été identifiés dans le cadre de biopsies dirigées et 31 (34,1 %) ont été identifiés à partir de biopsies aléatoires et/ou par CEC (c.-à-d. par biopsie non dirigée). Ces résultats sont comparables à ceux publiés dans les études lors desquelles environ 25 % à 40 % des cas de lésions \geq CIN 2 ont été identifiés uniquement à partir de biopsies aléatoires et/ou par CEC^{31, 32}. En déterminant l'état pathologique en utilisant exclusivement des biopsies dirigées (en présumant que les femmes sans biopsie dirigée présentaient des résultats histologiques normaux en raison de l'absence de lésion visible), les prévalences des lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3 étaient respectivement de 6,4 % et 3,1 %. Les estimations de la sensibilité clinique dans la détection des lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3 étaient plus élevées pour les deux tests en utilisant uniquement les biopsies dirigées par rapport aux estimations calculées en utilisant toutes les biopsies. Pour les deux tests, la spécificité clinique utilisant uniquement les biopsies dirigées était similaire à la spécificité obtenue en incluant toutes les biopsies. Par conséquent, lorsque seules les biopsies dirigées sont utilisées, la spécificité du test Aptima HPV est significativement supérieure à celle du test d'ADN du VPH offert sur le marché.

Les estimations des performances cliniques du test Aptima HPV et du test d'ADN du VPH offert sur le marché sont indiquées par tranche d'âge dans le Tableau 4 et le Tableau 5 (lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3 respectivement, basé sur l'analyse de toutes les biopsies).

Tableau 4: Population ASC-US ≥ 21 ans : Performances du test Aptima HPV et d'un test d'ADN du VPH pour la détection des lésions ≥ CIN 2 par tranche d'âge

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

* 74 femmes disposant de résultats avec le test Aptima HPV n'avaient pas de résultat de test d'ADN du VPH, principalement en raison d'un volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

Tableau 5: Population ASC-US ≥ 21 ans : Performances du test Aptima HPV et d'un test d'ADN du VPH pour la détection des lésions ≥ CIN 3 par tranche d'âge

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

* 74 femmes disposant de résultats avec le test Aptima HPV n'avaient pas de résultat de test d'ADN du VPH, principalement en raison d'un volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

Le risque absolu de maladie (lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3, selon l'analyse de toutes les biopsies) d'après les résultats du test Aptima HPV, et le risque relatif de maladie pour les résultats positifs versus négatifs du test Aptima HPV, sont présentés dans le Tableau 6, avec les estimations pour le test d'ADN du VPH offert sur le marché. Le risque relatif pour les lésions \geq CIN 2 était de 9,1 (IC à 95 % : 5,0, 16,5), indiquant qu'une femme dont le résultat était positif avec le test Aptima HPV avait 9,1 fois plus de probabilités d'avoir une lésion \geq CIN 2 qu'une femme dont le résultat du test Aptima HPV était négatif. Le risque relatif pour les lésions \geq CIN 3 était de 12,8 (IC à 95 % : 4,6, 35,6).

Tableau 6: Population ASC-US \geq 21 ans : Risques absolu et relatif de lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3 d'après les résultats du test Aptima HPV et d'un test d'ADN du VPH

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

* 74 femmes disposant de résultats avec le test Aptima HPV n'avaient pas de résultat de test d'ADN du VPH, principalement en raison d'un volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

Les estimations des risques absolu et relatif de maladie (lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3, selon l'analyse de toutes les biopsies), d'après les résultats du test Aptima HPV et du test d'ADN du VPH offert sur le marché, sont indiquées par tranche d'âge dans le Tableau 7.

Tableau 7: Population ASC-US \geq 21 ans : Risques absolu et relatif de lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3 d'après les résultats du test Aptima HPV et d'un test d'ADN du VPH, par tranche d'âge

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

* 74 femmes disposant de résultats avec le test Aptima HPV n'avaient pas de résultat de test d'ADN du VPH, principalement en raison d'un volume insuffisant de l'échantillon cytotologique.

Population NILM ≥ 30 ans : Performances cliniques du test Aptima HPV avec les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep lors de l'évaluation initiale

Au total, 11 644 femmes avec des résultats cytologiques de NILM se sont inscrites à l'étude NILM. Parmi celles-ci, 773 femmes ont été retirées de l'étude et exclues de l'évaluation initiale. Les 10 871 femmes évaluables restantes avaient 30 ans et plus et des résultats cytologiques de NILM ainsi que des résultats avec le test Aptima HPV. Sur les 540 femmes dont les résultats étaient positifs avec le test Aptima HPV, 335 ont subi une coloscopie lors de l'évaluation initiale. Sur les 10 331 femmes dont les résultats étaient négatifs avec le test Aptima HPV, 530 ont subi une coloscopie lors de l'évaluation initiale. Vingt (20) femmes avaient des lésions ≥ CIN 2 et onze (11) avaient des lésions ≥ CIN 3; 799 femmes avaient un résultat d'histologie Normal/CIN 1; 46 femmes avaient un état pathologique indéterminé. Les résultats du test Aptima HPV d'après les diagnostics du Comité de révision histologique consensuel lors de l'évaluation initiale sont présentés dans le Tableau 8.

Tableau 8: Population NILM ≥ 30 ans : Résultats du test Aptima HPV et d'un test d'ADN du VPH d'après le diagnostic du Comité de révision histologique consensuel lors de l'évaluation initiale

Résultat du test Aptima HPV*	Test d'ADN du VPH	Diagnostic du Comité de révision histologique consensuelle						
		Indéterminé	Normal	CIN 1	CIN 2	CIN 3	Cancer	Total
Positif	Positif	11	212	11	4	7	2	247
Positif	Négatif	7	59	0	1	0	1	68
Positif	Aucun résultat**	3	16	1	0	0	0	20
Négatif	Positif	10	170	8	2	1	0	191
Négatif	Négatif	15	313	9	1	0	0	338
Négatif	Aucun résultat**	0	0	0	1	0	0	1
Total		46	770	29	9	8	3***	865

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

** 21 femmes disposant de résultats avec le test Aptima HPV n'avaient pas de résultat de test d'ADN du VPH, principalement en raison d'un volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

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

Au total, 10 052 femmes avaient un état pathologique non vérifié (y compris indéterminé) lors de l'évaluation initiale (Tableau 9). La proportion de femmes avec un état pathologique non vérifié était élevée dans ce groupe (96,6 %), car seules des femmes sélectionnées aléatoirement et présentant des résultats négatifs avec le test Aptima HPV et avec le test d'ADN du VPH offert sur le marché étaient orientées vers une colposcopie. Pour corriger ce biais de vérification, une méthode d'imputation multiple a été utilisée pour estimer le nombre de femmes atteintes de lésions qui aurait été identifié si toutes les femmes avaient subi une colposcopie. Les estimations des performances corrigées pour le biais de vérification et les estimations des performances non corrigées basées sur les 819 femmes avec un état pathologique vérifié lors de l'évaluation initiale sont présentées.

Tableau 9: Population NILM \geq 30 ans : Classification des femmes NILM évaluables d'après les résultats du test Aptima HPV et du test d'ADN du VPH, de l'état pathologique (lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3) et de la vérification de l'état pathologique lors de l'évaluation initiale

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

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

***635 femmes disposant de résultats avec le test Aptima HPV n'avaient pas de résultat de test d'ADN du VPH, principalement en raison d'un volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

Les prévalences corrigées pour les lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3 chez les femmes avec des résultats cytologiques de NILM étaient respectivement de 0,9 % et 0,4 %. Les estimations corrigées des risques absolu et relatif pour la détection des lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3 lors de l'évaluation initiale sont présentées dans le Tableau 10. Le risque relatif corrigé pour les lésions \geq CIN 2 était de 8,1 (IC à 95 % : 2,3, 28,1), indiquant qu'une femme dont le résultat était positif avec le test Aptima HPV a 8,1 fois plus de probabilités d'avoir une lésion \geq CIN 2 qu'une femme dont le résultat du test Aptima HPV était négatif. Le risque relatif corrigé pour les lésions \geq CIN 3 était de 34,5 (IC à 95 % : 2,7, 443,3). Les estimations non corrigées des risques absolu et relatif pour la détection des lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3 lors de l'évaluation initiale sont présentées de manière globale dans le Tableau 11 et par tranche d'âge dans le Tableau 12.

Tableau 10: Population NILM \geq 30 ans : Risques absolu et relatif de lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3 d'après les résultats du test Aptima HPV et d'un test d'ADN du VPH (estimations corrigées pour le biais de vérification) lors de l'évaluation initiale

	Résultat du test	Test Aptima HPV		Test d'ADN du VPH	
		Risque absolu (IC à 95 %)	Risque relatif (IC à 95 %)	Risque absolu (IC à 95 %)	Risque relatif (IC à 95 %)
\geq CIN 2	Positif	4,7 (2,9, 7,6)	8,1 (2,3, 28,1)	3,7 (2,3, 6,0)	7,3 (1,6, 33,4)
	Négatif	0,6 (0,2, 1,9)		0,5 (0,1, 2,1)	
	Prévalence (%)	0,9		0,9	
\geq CIN 3	Positif	3,3 (1,4, 7,6)	34,5 (2,7, 443,3)	2,3 (1,3, 4,1)	21,0 (1,0, 423,4)
	Négatif	0,1 (0,0, 1,6)		0,1 (0,0, 2,4)	
	Prévalence (%)	0,4		0,4	

Tableau 11: Population NILM \geq 30 ans : Risques absolu et relatif de lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3 d'après les résultats du test Aptima HPV et d'un test d'ADN du VPH (estimations non corrigées) lors de l'évaluation initiale

	Résultat du test	Test Aptima HPV N=819		Test d'ADN du VPH N = 801*	
		Risque absolu (IC à 95 %)	Risque relatif (IC à 95 %)	Risque absolu (IC à 95 %)	Risque relatif (IC à 95 %)
\geq CIN 2	Positif	4,8 (15/314) (3,4, 5,8)	4,8 (1,8, 13,1)	3,8 (16/417) (2,9, 4,4)	4,9 (1,4, 16,7)
	Négatif	1,0 (5/505) (0,4, 1,9)		0,8 (3/384) (0,2, 1,9)	
	Prévalence (%)	2,4 (20/819)		2,4 (19/801)	
\geq CIN 3	Positif	3,2 (10/314) (2,2, 3,7)	16,1 (2,1, 125)	2,4 (10/417) (1,6, 2,7)	9,2 (1,2, 71,6)
	Négatif	0,2 (1/505) (0,0, 0,9)		0,3 (1/384) (0,0, 1,1)	
	Prévalence (%)	1,3 (11/819)		1,4 (11/801)	

* 18 femmes disposant de résultats avec le test Aptima HPV n'avaient pas de résultat de test d'ADN du VPH, principalement en raison d'un volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

Tableau 12: Population NILM ≥ 30 ans : Risques absolu et relatif de lésions ≥ CIN 2 et ≥ CIN 3 d'après les résultats du test Aptima HPV et d'un test d'ADN du VPH, par tranche d'âge (estimations non corrigées) lors de l'évaluation initiale

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

* 18 femmes disposant de résultats avec le test Aptima HPV n'avaient pas de résultat de test d'ADN du VPH, principalement en raison d'un volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

Les estimations corrigées des performances cliniques pour le test Aptima HPV, notamment la sensibilité, la spécificité, le VPP et le VPN pour la détection des lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3, sont indiquées dans le Tableau 13, avec les estimations pour le test d'ADN du VPH offert sur le marché. Les estimations non corrigées des performances cliniques sont présentées dans le Tableau 14. Le test Aptima HPV et le test d'ADN du VPH offert sur le marché avaient des résultats de sensibilité similaires, tandis que la spécificité était significativement supérieure pour le test Aptima HPV (IC à 95 % sans chevauchement). Les estimations des valeurs prédictives du test Aptima HPV étaient cliniquement pertinentes et similaires aux estimations pour le test d'ADN du VPH offert sur le marché. Les VPN étaient similaires à l'exception de la détection des lésions \geq CIN 2, la VPP pour le test Aptima HPV était légèrement supérieure à celle du test d'ADN du VPH offert sur le marché (4,7 % contre 3,7 %).

Tableau 13: Population NILM \geq 30 ans : Performances du test Aptima HPV et d'un test d'ADN du VPH pour la détection des lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3 (estimations corrigées pour le biais de vérification) lors de l'évaluation initiale

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

Tableau 14: Population NILM ≥ 30 ans : Performances du test Aptima HPV et d'un test d'ADN du VPH pour la détection des lésions ≥ CIN 2 et ≥ CIN 3 (estimations non corrigées) lors de l'évaluation initiale

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

* 18 femmes disposant de résultats avec le test Aptima HPV n'avaient pas de résultat de test d'ADN du VPH, principalement en raison d'un volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

La comparaison directe entre le test Aptima HPV et le test d'ADN du VPH offert sur le marché démontre une sensibilité similaire et une amélioration statistiquement significative de la spécificité du test Aptima HPV par rapport au test d'ADN du VPH offert sur le marché dans la détection des lésions \geq CIN 2, tel qu'indiqué par les rapports des taux de vrais positifs et de faux positifs (présentés respectivement dans le Tableau 15 et le Tableau 16).

Tableau 15: Population NILM \geq 30 ans : Rapport des taux de vrais positifs (test Aptima HPV /test d'ADN du VPH) pour les femmes avec des lésions \geq CIN 2 (estimations non corrigées) lors de l'évaluation initiale

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

Tableau 16: Population NILM \geq 30 ans : Rapport des taux de faux positifs (test Aptima HPV /test d'ADN du VPH) pour les femmes avec des lésions $<$ CIN 2 (estimations non corrigées) lors de l'évaluation initiale

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

Population NILM ≥ 30 ans : Performances cliniques du test Aptima HPV après 3 ans de suivi

Les 10 854 femmes évaluables âgées de 30 ans et plus, présentant des résultats cytologiques de NILM et des résultats valides au test Aptima HPV lors de l'évaluation initiale étaient admissibles à participer à la phase de suivi. Parmi les femmes sans lésion ≥ CIN 2, 66,9 % (7 251/10 834) ont effectué la consultation de test Pap lors du suivi de l'année 1, 60,2 % (6 522/10 825) la consultation de l'année 2 et 58,6 % (6 344/10 818) la consultation de l'année 3. D'une manière générale, 58,8 % (6 380/10 854) des femmes ont participé à l'intégralité de l'étude (avaient des lésions ≥ CIN 2 lors de l'évaluation initiale ou pendant le suivi, et/ou se sont soumises aux consultations exigées).

Parmi ces 10 854 femmes, 540 (5,0 %) ont obtenu des résultats positifs au test Aptima HPV lors de l'évaluation initiale. Sur ces 540 femmes, 263 (48,7 %) ont présenté un état pathologique sur trois ans, soit positif, soit négatif, sur la base des résultats cytologiques ou colposcopiques de biopsie. Les 10 314 femmes restantes ont obtenu des résultats négatifs au test Aptima HPV lors de l'évaluation initiale. Sur ces 10 314 femmes, 5 943 (57,6 %) ont présenté un état pathologique sur 3 ans, soit positif, soit négatif. Sur 6 206 femmes avec un état pathologique sur 3 ans, 47 avaient des lésions ≥ CIN 2 dont 23 avec des lésions ≥ CIN 3; 6 159 femmes ont obtenu un résultat d'histologie normal/CIN 1 d'après le diagnostic du Comité de révision histologique consensuelle. Les résultats initiaux (de référence) du test Aptima HPV et d'un test d'ADN du VPH offert sur le marché, ainsi que l'état pathologique sur 3 ans (y compris les évaluations initiale et de suivi) selon le diagnostic du Comité de révision histologique consensuelle sont présentés dans le Tableau 17.

Table 17: Population NILM ≥ 30 ans : Classification des femmes admissibles à participer à la phase de suivi d'après les résultats initiaux du test Aptima HPV, les résultats initiaux du test d'ADN du VPH et l'état pathologique (lésions ≥ CIN 2, ≥ CIN 3 ou non vérifié) établi lors des phases initiale et de suivi

Résultat du test Aptima HPV	Test d'ADN du VPH	Femmes au total	État pathologique vérifié : ≥ CIN 2		État pathologique vérifié : ≥ CIN 3		État pathologique non vérifié	
			Femmes atteintes (≥ CIN 2)	Femmes non atteintes (lésions < CIN 2)	Femmes atteintes (lésions ≥ CIN 3)	Femmes non atteintes (lésions < CIN 3)	Perdus au suivi	Indéterminé*
Positif	Positif	360	22	154	15	161	165	19
Positif	Négatif	150	2	72	1	73	68	8
Positif	Aucun résultat**	30	2	11	1	12	14	3
Négatif	Positif	304	6	146	3	149	133	19
Négatif	Négatif	9 405	14	5 455	3	5 466	3 735	201
Négatif	Aucun résultat**	605	1	321	0	322	269	14
Total		10 854	47	6 159	23	6 183	4 384	264

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

** 635 femmes disposant de résultats avec le test Aptima HPV n'avaient pas de résultat de test d'ADN du VPH, principalement en raison d'un volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

Les risques de maladie cumulés sur trois ans (lésions ≥ CIN 2 et ≥ CIN 3) reposent sur la méthode de Kaplan-Meier (analyse des tables de survie) et comprennent la détection de l'état pathologique lors de l'évaluation initiale et pendant le suivi. Les femmes montrant des signes de maladie (résultats cytologiques d'ASC-US ou plus graves), mais dont le Comité de révision histologique consensuelle n'a conduit à aucun résultat, ont été incluses dans

l'analyse réalisée par une méthode d'imputation multiple pour estimer le nombre de femmes atteintes de lésions qui auraient été identifiées si elles avaient subi une colposcopie.

Les estimations des risques absolu et relatif cumulés sur trois ans pour la détection des lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3 sont présentées dans le Tableau 18.

Table 18: Population NILM \geq 30 ans : Risques* absolu et relatif cumulés sur trois ans de lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3 d'après les résultats du test Aptima HPV et d'un test d'ADN du VPH lors de l'évaluation initiale

	Résultat du test	Test Aptima HPV		Test d'ADN du VPH	
		Risque absolu (IC à 95 %)	Risque relatif (IC à 95 %)	Risque absolu (IC à 95 %)	Risque relatif (IC à 95 %)
\geq CIN 2	Positif	7,39 (5,12, 10,59)	22,55 (12,68, 40,10)	6,42 (4,50, 9,13)	22,71 (12,19, 42,29)
	Négatif	0,33 (0,21, 0,51)		0,28 (0,17, 0,47)	
	Prévalence (%)	0,68		0,68	
\geq CIN 3	Positif	4,66 (2,94, 7,36)	44,12 (16,91, 115,10)	4,14 (2,62, 6,52)	51,33 (17,74, 148,55)
	Négatif	0,11 (0,04, 0,25)		0,08 (0,03, 0,22)	
	Prévalence (%)	0,34		0,35	

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

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

Performances du test Aptima HPV avec les échantillons prélevés avec la trousse de prélèvement et de transport pour échantillons cervicaux

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

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

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

		Échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep		Total
		Positif	Négatif	
Échantillons prélevés avec la trousse CSCT Aptima	Positif	234	22	256
	Négatif	10	469	479
	Total	244	491	735

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

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

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

Coefficient Kappa = 0,90

Limite de détection du seuil clinique

La limite de détection (LD) du seuil clinique est la concentration d'ARN du VPH qui donne un résultat positif (supérieur au seuil clinique) 95 % du temps. La LD du test Aptima HPV a été déterminée en testant les transcrits *in vitro* (TIV) pour la totalité des 14 génotypes à haut risque. Avant de procéder aux tests, le milieu pour transport d'échantillon a été supplémenté avec le TIV à différentes concentrations, puis dilué avec des échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep négatifs individuels. Trente réplicats de chaque taux de copie ont été testés avec chacun des deux lots de réactifs pour un total de 60 réplicats. Les tests ont été exécutés sur une période de 12 jours, avec 1 à 12 séries réalisées par jour, chaque série comprenant 5 réplicats d'un génotype et d'une concentration donnés. La limite de détection à 95 % a été calculée par une analyse de régression Probit des résultats de positivité pour chaque panel de dilution.

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

Tableau 20: Limite de détection du seuil clinique pour le test Aptima HPV

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

*Copies par réaction pour les transcrits *in vitro*

Précision du test

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

Dans l'étude 1, deux opérateurs dans chacun des trois centres de test (un appareil par centre) ont réalisé une liste de travail du test Aptima HPV par jour, pendant trois jours, pour trois lots de réactifs. Chaque liste de travail contenait trois répliqués de chacun des échantillons du panel de reproductibilité. Cent soixante-deux (162) tubes d'échantillon individuel ont été testés pour chaque échantillon du panel (trois centres x un appareil x deux opérateurs x trois lots x trois listes de travail x trois répliqués). Dans l'étude 2, le test a été mené en interne pendant 20 jours, avec un total de 162 réactions testées pour chaque échantillon du panel (un centre x trois appareils x trois opérateurs x trois lots x deux listes de travail x trois répliqués).

Les échantillons du panel sont décrits dans le Tableau 21a (échantillons du panel avec des résultats positifs attendus) et le Tableau 21b (échantillons du panel avec des résultats négatifs attendus). La variabilité du S/CO d'analyte pour les échantillons du panel avec des résultats positifs attendus est présentée dans le Tableau 22 pour l'étude 1 et dans le Tableau 23 pour l'étude 2.

La concordance positive pour les échantillons du panel positifs au VPH ayant des concentrations supérieures ou égales à la limite de détection du test variait de 95,1 % à 100 % dans l'étude 1 et de 93,2 % à 100 % dans l'étude 2 pour 9 sur 10 échantillons du panel. L'échantillon restant positif au VPH du panel a produit une concordance de 77,2 %

dans l'étude 1 et de 79,0 % dans l'étude 2, un résultat plus bas qu'attendu, mais cohérent entre les deux études. La concordance négative pour les échantillons du panel fortement négatifs au VPH ayant des concentrations inférieures à la limite de détection du test variait de 78,8 % à 93,8 % dans l'étude 1 et de 82,1 % à 95,7 % dans l'étude 2. La concordance avec les résultats attendus pour les échantillons du panel négatif au VPH variait de 96,9 % à 100 % dans l'étude 1, et de 96,3 % à 100 % dans l'étude 2.

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

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

TIV = transcrit *in vitro*. Du TIV a été ajouté au STM et des cellules ont été ajoutées à de la solution PreservCyt.

* Pourcentage attendu de concordance positive ~95 %; pourcentage inférieur observé peut-être dû à la variabilité de fabrication de l'échantillon du panel.

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

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

TIV = transcrit *in vitro*; STM = milieu de transport d'échantillon. Le TIV a été ajouté au STM et les cellules ont été ajoutées à la solution PreservCyt.

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

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

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

CV = coefficient de variation; TIV = transcrit *in vitro*; ÉT = écart-type

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

Remarque : La variabilité due à certains facteurs peut être négative numériquement. Cela peut se produire si la variabilité due à ces facteurs est très petite. Dans ces cas, l'écart-type (ÉT) et le CV sont indiqués comme zéro.

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

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

CV = coefficient de variation; TIV = transcrit *in vitro*; ÉT = écart-type

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

Remarque : La variabilité due à certains facteurs peut être négative numériquement. Cela peut se produire si la variabilité due à ces facteurs est très petite. Dans ces cas, l'écart-type (ÉT) et le CV sont indiqués comme zéro.

Une troisième étude a également été menée pour déterminer la précision intra-laboratoire en analysant un panel de six échantillons cytologiques cliniques groupés en milieu liquide ThinPrep. Six groupes uniques d'échantillons cytologiques négatifs au VPH résiduels en milieu liquide ThinPrep ont été préparés en guise de matrice; deux d'entre eux ont été testés en tant qu'échantillons négatifs au VPH du panel. Quatre groupes singuliers d'échantillons cytologiques positifs au VPH en milieu liquide ThinPrep ont été utilisés pour préparer les échantillons faiblement positifs (n = 2) et fortement positifs (n = 2) du panel positif au VPH. Les concentrations des échantillons faiblement positifs du panel au VPH étaient à la limite de détection du test (positivité attendue : $\geq 95\%$, déterminée pour chaque groupe individuel positif au VPH en testant des séries de dilutions des groupes). Les échantillons fortement positifs du panel avaient des concentrations supérieures de 1-2 logs à la limite de détection estimée pour chaque groupe individuel positif au VPH (positivité attendue : 100 %). Chaque échantillon du panel a été transféré (1 ml) dans un tube de transfert d'échantillon Aptima contenant du STM le jour même du test. Les tests ont été exécutés en interne par deux opérateurs utilisant un lot de réactifs et trois appareils sur une période de six jours (trois jours pour chaque opérateur), en réalisant deux séries par jour avec test en double du panel.

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

Tableau 24: Étude 3 de précision du test Aptima HPV : Description du panel et concordance en pourcentage

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

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

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

CV = coefficient de variation; ÉT = écart-type

Remarque : La variabilité due à certains facteurs peut être négative numériquement. Cela peut se produire si la variabilité due à ces facteurs est très petite. Dans ces cas, l'écart-type (ÉT) et le CV sont indiqués comme zéro.

Réactivité croisée

La spécificité analytique du test Aptima HPV a été évaluée en utilisant la solution PreservCyt diluée à 1:2,9 dans le STM et ajoutée à des cultures bactériennes, de levure ou fongiques; ou à des cultures virales ou à des transcrits *in vitro* de VPH à faible risque. Les organismes et les concentrations testées sont identifiés dans le Tableau 26. Les critères de l'étude pour évaluer l'effet de la présence d'un micro-organisme sur la spécificité du test étaient basés sur la positivité. Une réactivité croisée a été observée avec les génotypes de VPH de faible risque 26, 67, 70 et 82, mais avec aucun autre organisme testé.

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

Organisme	Concentration du test sans réactivité croisée	Organisme	Concentration du test sans réactivité croisée
Bactéries			
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1x10 ⁸ UFC/ml	<i>Listeria monocytogenes</i>	1x10 ⁸ UFC/ml
<i>Actinomyces israelii</i>	1x10 ⁸ UFC/ml	<i>Micrococcus luteus</i>	1x10 ⁸ UFC/ml
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1x10 ⁸ UFC/ml	<i>Mobiluncus curtisii</i>	2x10 ⁷ UFC/ml
<i>Atopobium vaginae</i>	5x10 ⁷ UFC/ml	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	1x10 ⁸ UFC/ml
<i>Bacillus cereus</i>	1x10 ⁸ UFC/ml	<i>Mycoplasma fermentans</i>	5x10 ⁷ UFC/ml
<i>Bacteroides fragilis</i>	1x10 ⁸ UFC/ml	<i>Mycoplasma genitalium</i>	1x10 ⁸ UFC/ml
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	1x10 ⁸ UFC/ml	<i>Mycoplasma hominis</i>	5x10 ⁷ UFC/ml
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1x10 ⁸ UFC/ml	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1x10 ⁸ UFC/ml
<i>Bifidobacterium breve</i>	1x10 ⁸ UFC/ml	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> et <i>Chlamydia trachomatis</i>	2,5x10 ⁷ UFC/ml 2,3x10 ⁵ DCIT ₅₀ /ml
<i>Campylobacter fetus-fetus</i>	1x10 ⁸ UFC/ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1x10 ⁸ UFC/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	3,2x10 ⁵ DICT ₅₀ /ml	<i>Peptoniphilus lacrimalis</i>	1x10 ⁸ UFC/ml
<i>Clostridium difficile</i>	6x10 ⁷ UFC/ml	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1x10 ⁸ UFC/ml
<i>Clostridium perfringens</i>	1x10 ⁸ UFC/ml	<i>Propionibacterium acnes</i>	1x10 ⁸ UFC/ml
<i>Corynebacterium genitalium</i>	1x10 ⁸ UFC/ml	<i>Proteus mirabilis</i>	1x10 ⁸ UFC/ml
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1x10 ⁸ UFC/ml	<i>Proteus vulgaris</i>	1x10 ⁸ UFC/ml
<i>Enterobacter cloacae</i>	1x10 ⁸ UFC/ml	<i>Providencia stuartii</i>	1x10 ⁸ UFC/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	1x10 ⁸ UFC/ml	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1x10 ⁸ UFC/ml
<i>Escherichia coli</i>	1x10 ⁸ UFC/ml	<i>Ruminococcus productus</i>	1x10 ⁸ UFC/ml
<i>Finexgoldia magna</i>	1x10 ⁸ UFC/ml	<i>Serratia marcescens</i>	1x10 ⁸ UFC/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1x10 ⁸ UFC/ml	<i>Staphylococcus aureus</i>	1x10 ⁸ UFC/ml
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1x10 ⁸ UFC/ml	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1x10 ⁸ UFC/ml
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1x10 ⁸ UFC/ml	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1x10 ⁸ UFC/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1x10 ⁸ UFC/ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1x10 ⁸ UFC/ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1x10 ⁸ UFC/ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1x10 ⁸ UFC/ml
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1x10 ⁸ UFC/ml	<i>Streptococcus sanguinis</i>	1x10 ⁸ UFC/ml
<i>Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus</i>	1x10 ⁸ UFC/ml	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1x10 ⁸ UFC/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	1x10 ⁸ UFC/ml		

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

Organisme	Concentration du test sans réactivité croisée	Organisme	Concentration du test sans réactivité croisée
Levures/protozoaires			
<i>Candida albicans</i>	1x10 ⁸ UFC/ml	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1x10 ⁷ cellules/ml
Virus			
Adénovirus 2	1x10 ⁷ pv/ml	Virus de l'herpès simplex 1	2,5x10 ⁵ DICT ₅₀ /ml
Cytomégalovirus	5,6x10 ² DICT ₅₀ /ml	Virus de l'herpès simplex 2	5x10 ⁴ DICT ₅₀ /ml
Virus Epstein-Barr	4,3x10 ⁶ pv/ml	SV40	1,2x10 ⁴ DICT ₅₀ /ml
HIV-1	1,0x10 ⁶ copies/ml		
Génotypes du VPH non ciblés			
VPH 6	2,5x10 ⁶ copies/ml	VPH 61	2,5x10 ⁶ copies/ml
VPH 11	2,5x10 ⁶ copies/ml	VPH 67	1 copie/ml
VPH 26	2,5 copies/ml	VPH 69	2,5x10 ⁶ copies/ml
VPH 30	2,5x10 ⁶ copies/ml	VPH 70	1 copie/ml
VPH 34	2,5x10 ⁶ copies/ml	VPH 71	2,5x10 ⁶ copies/ml
VPH 42	2,5x10 ⁶ copies/ml	VPH 73	2,5x10 ⁶ copies/ml
VPH 43	2,5x10 ⁶ copies/ml	VPH 81	2,5x10 ⁶ copies/ml
VPH 44	2,5x10 ⁶ copies/ml	VPH 82	1 copie/ml
VPH 53	2,5x10 ⁶ copies/ml	VPH 85	2,5x10 ⁶ copies/ml
VPH 54	2,5x10 ⁶ copies/ml		

pv = particules virales

UFC = unités formant colonie

DICT₅₀ = dose infectieuse 50 en culture tissulaire

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

La sensibilité analytique du test Aptima HPV en présence de micro-organismes a été évaluée avec le même panel décrit dans le Tableau 26, qui a également été supplémenté avec une faible concentration de cellules SiHa infectées au VPH (une cellule/réaction). Les critères de l'étude pour évaluer l'effet de la présence d'un micro-organisme sur la sensibilité du test étaient basés sur la positivité. Aucun des organismes testés n'a affecté la sensibilité du test Aptima HPV.

Interférence

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

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

Catégorie de produit	Type ou marque de produit	Concentration testée la plus élevée* n'ayant pas interféré avec les performances du test
Lubrifiant	KY Sensual Mist	10 % v/v
	KY Warming Jelly	10% m/v
	KY Warming Liquid	10 % v/v
	Lubrifiant personnel de marque CVS	10% m/v
	Lubrifiant personnel et lotion chauffante pour massage de marque Target	10 % v/v
	Lubrifiant personnel Astroglide	0,3% m/v (échantillon de test 0,075 % m/v)
	Liquide lubrifiant de marque Target	0,1% v/v (échantillon de test 0,025 % v/v)
Spermicide	Contraceptif vaginal Gynol II, formule originale	10% m/v
	Contraceptif vaginal Gynol II, formule extra forte	10% m/v
	Mousse contraceptive vaginale Delfen	10% m/v
	Contraceptif vaginal Encare	10% m/v
	Contraceptif vaginal Conceptrol	10% m/v
Antifongique/ anti-démangeaisons	Vagisil force maximale	10% m/v
	Monistat Soothing Care	10% m/v
	Monistat 3 Combination Pack	10% m/v
	Tioconazole 1 de marque Target	0,3% m/v (échantillon de test 0,075 % m/v)
	Miconazole 3 de marque Target	10% m/v
Acide acétique glacial	EMD M/N AX0073-11	10 % v/v
Sang total	Sang total	10 % v/v

* Concentration dans l'échantillon cytologique en milieu liquide ThinPrep; la concentration de l'échantillon de test est 1/4 de la concentration en raison du transfert de l'échantillon cytologique en milieu liquide ThinPrep dans le tube de transfert contenant du STM.

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

La prévalence de l'infection au VPH à haut risque varie fortement et dépend de plusieurs facteurs, parmi lesquels l'âge est le plus important.^{28, 29} De nombreuses études ont été conduites sur la prévalence du VPH par évaluation de la détection de l'ADN du VPH. Quelques études, néanmoins, ont fourni des données sur la prévalence par détection de l'ARNm du VPH oncogène. Des femmes provenant de divers centres cliniques (n = 18), ce qui représente une large distribution géographique et une population diversifiée (10 États aux États-Unis), ont été inscrites à une étude clinique prospective connue sous le nom d'essai CLEAR.³⁰ Comme déterminé par le test Aptima HPV exécuté sur le Panther System, la prévalence des échantillons positifs pour l'ARNm du VPH observée dans cet essai clinique a été classée de manière globale, par tranche d'âge et centre de test. Les résultats sont indiqués dans le Tableau 28 pour les populations avec un résultat d'atypie cytologique des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US, *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*) et les populations avec un résultat négatif pour une lésion intra-épithéliale ou maligne (NILM, *Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy*).

Table 28: Prévalence de l'ARNm du VPH à haut risque dans les populations par tranche d'âge, par centre de test et tous facteurs combinés

	Taux de positivité en % (x/n)	
	Population ASC-US (≥ 21 ans)	Population NILM (≥ 30 ans)
Tous	42,3 (404/956)	4,7 (512/10 860)
Tranche d'âge (en années)		
21 à 29	60,0 (251/418)	S.O.
30 à 39	38,1 (101/265)	6,8 (286/4192)
≥ 40	19,0 (52/273)	3,4 (226/6668)
Centre de test		
1	41,5 (134/323)	3,7 (304/8286)
2	43,1 (137/318)	9,2 (118/1285)
3	42,2 (133/315)	7,0 (90/1289)

S.O. = Sans objet

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

Le test Aptima HPV sur le Panther System a été évalué sur des échantillons cytologiques de suivi résiduels prélevés chez des femmes consentantes lors de l'étude clinique multicentrique, prospective et menée aux États-Unis, connue sous le nom d'essai CLEAR.³⁰

Essai CLEAR – évaluation initiale

L'essai CLEAR a été réalisé pour déterminer les performances cliniques du test Aptima HPV exécuté sur le Tigris DTS System dans la détection des néoplasies cervicales intra-épithéliales de grade 2 ou de pathologies cervicales plus graves (lésions \geq CIN 2). L'essai CLEAR comportait une évaluation initiale (de référence) et une évaluation de suivi sur trois ans. Des femmes ont été inscrites soit dans l'étude ASC-US, soit dans l'étude NILM en fonction des résultats cytologiques obtenus lors des dépistages de routine du cancer du col de l'utérus. La population de l'étude ASC-US comprenait des femmes de 21 ans et plus, présentant des résultats cytologiques d'ASC-US, et la population de l'étude NILM incluait des femmes de 30 ans et plus, présentant des résultats cytologiques de NILM. L'étude NILM a été conçue pour étayer la revendication de dépistage supplémentaire pour les femmes âgées de 30 ans et plus, car les femmes dans cette tranche d'âge avec des résultats cytologiques supérieurs à un résultat d'ASC-US doivent subir une colposcopie indépendamment de leur état VPH.²⁷

Des femmes provenant de 18 centres cliniques, principalement des cliniques d'obstétrique et gynécologie, correspondant à une vaste distribution géographique et à une population diversifiée, ont été admises à participer. Les femmes admissibles ont été affectées à l'étude ASC-US ou à l'étude NILM en fonction de leur échantillon cytologique en milieu liquide ThinPrep de suivi. Lors de l'évaluation initiale, des échantillons de suivi résiduels prélevés chez des femmes participant à l'étude ASC-US ou à l'étude NILM ont été initialement testés avec le test Aptima HPV exécuté sur le Tigris DTS System et le test d'ADN du VPH offert sur le marché. Les échantillons ont ensuite été archivés et conservés à -70 °C jusqu'à ce qu'ils soient testés avec le test Aptima HPV sur le Panther System.

Lors de l'évaluation initiale de l'essai CLEAR (phase initiale), les femmes de l'étude ASC-US ont toutes été orientées vers une colposcopie, indépendamment des résultats de leur test VPH. Une biopsie par curetage endocervical (CEC) et des biopsies cervicales à l'emporte-pièce (une biopsie de chacun des quatre quadrants) ont été effectuées. Une biopsie à l'emporte-pièce a été réalisée (méthode dirigée; une biopsie par lésion) à chaque fois qu'une lésion était visible et les quadrants exempts de lésion visible ont été biopsiés à la jonction pavimento-cylindrique (méthode aléatoire).

Dans l'étude NILM, les femmes dont les résultats étaient positifs avec le test Aptima HPV sur le Tigris DTS System et/ou avec le test d'ADN du VPH offert sur le marché, ainsi que les femmes sélectionnées aléatoirement et dont les résultats étaient négatifs avec les deux tests, ont été orientées vers une colposcopie pour l'évaluation initiale. Les femmes sélectionnées aléatoirement dont les résultats étaient négatifs pour les deux tests étaient incluses pour effectuer une correction pour le biais de vérification avec des estimations des performances corrigées au moyen d'une méthode d'imputation multiple. Une biopsie par CEC a été réalisée chez chacune des femmes ayant subi la colposcopie. Des biopsies à l'emporte-pièce ont été obtenues uniquement sur les lésions visibles (méthode dirigée; une biopsie par lésion).

L'état pathologique, établi lors d'un Comité de révision histologique consensuelle, se fonde sur l'accord d'au moins deux pathologistes experts. Les pathologistes experts ne connaissaient pas l'état VPH des femmes. L'état cytologique leur était également inconnu, tout comme les diagnostics histologiques réalisés par chacun d'entre eux. Si les trois pathologistes étaient tous en désaccord, ils examinaient tous trois les lames avec un microscope multitête pour obtenir un consensus. Les chercheurs, les cliniciens et les femmes n'ont pas eu connaissance des résultats du test VPH jusqu'à la réalisation de la colposcopie, afin d'éviter les biais.

Lors de l'évaluation initiale, les performances cliniques du test Aptima HPV dans la détection des lésions \geq CIN 2 et des néoplasies cervicales intra-épithéliales de grade 3 ou de pathologies cervicales plus graves (\geq CIN 3) ont été évaluées en fonction de l'état pathologique du col de l'utérus établi lors de cette évaluation. Les performances cliniques du test d'ADN du VPH offert sur le marché ont également été établies à des fins de comparaison directe avec les résultats du test Aptima HPV.

Essai CLEAR — évaluation de suivi

Les femmes participant à l'étude NILM dans 14 centres cliniques étaient admissibles à participer à la phase de suivi de l'étude sur trois ans si : i) elles avaient subi une colposcopie lors de l'évaluation initiale et ne présentaient pas de lésion \geq CIN 2 ou ii) elles n'avaient pas subi de colposcopie lors de l'évaluation initiale. La phase de suivi de l'étude consistait en des consultations annuelles. Lors de ces consultations, des échantillons de col utérin ont été prélevés chez chaque femme pour des analyses cytologiques, et certaines d'entre elles ont également subi un test de dépistage de VPH offert sur le marché. Les femmes avec des résultats cytologiques d'ASC-US ou plus graves pendant la phase de suivi ont été orientées vers une colposcopie basée sur les mêmes procédures de biopsie et d'examen histologique que celles utilisées lors de l'évaluation initiale de l'étude NILM. Lors de la consultation de suivi, l'état pathologique du col de l'utérus était considéré « négatif » sur la base des résultats cytologiques de NILM ou, pour les femmes présentant des résultats d'analyses cytologiques anormaux, sur la base de résultats normaux ou CIN 1 au Comité de révision histologique consensuelle. Lors de la phase de suivi, il a été considéré que les femmes avec une détection de lésions \geq CIN 2 avaient effectué le suivi et elles ne se sont pas présentées aux consultations ultérieures après la détection de telles lésions. Lors de la phase de suivi, il a été considéré que les femmes ne présentant pas une détection de lésions \geq CIN 2, mais qui s'étaient présentées à une consultation d'étude lors du suivi de l'année 1 et/ou lors du suivi de l'année 2 et qui s'étaient présentées à la consultation d'étude lors du suivi de l'année 3 avaient effectué le suivi.

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

- État pathologique du col de l'utérus positif (\geq CIN 2 et/ou \geq CIN 3) — femmes avec une détection de lésions \geq CIN 2 lors de l'évaluation initiale ou du suivi.
- État pathologique du col de l'utérus négatif ($<$ CIN 2) – femmes ayant effectué le suivi sans détection de lésions \geq CIN 2 et qui n'étaient pas considérées présenter un état pathologique du col de l'utérus « indéterminé ».

-
- État pathologique du col de l'utérus indéterminé — femmes ayant obtenu des résultats d'analyses cytologiques anormaux pendant le suivi, mais pas de résultat au Comité de révision histologique consensuelle subséquent ou femmes avec des échantillons cytologiques inadéquats lors de leur dernière consultation.
 - Perdues au suivi — femmes n'ayant pas effectué le suivi et dont l'état pathologique du col de l'utérus n'était pas considéré comme « indéterminé ».

Les performances cliniques du test Aptima HPV exécuté sur le Panther System dans la détection des lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3 ont été évaluées sur la base de l'état pathologique du col de l'utérus sur trois ans.

Performances du Panther System

Population ASC-US ≥ 21 ans : Performances cliniques du test Aptima HPV avec les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep

Au total, 1 252 femmes âgées de 21 ans ou plus, avec des résultats cytologiques d'ASC-US se sont inscrites à l'étude ASC-US; parmi celles-ci, 294 ont été retirées de l'étude. Les 958 femmes restantes étaient admissibles pour être testées avec le Panther System. Deux femmes avaient des échantillons qui manquaient et 19 avaient un diagnostic pathologique indéterminé; toutes ont été exclues de l'analyse. Les 937 femmes évaluables restantes avaient 21 ans et plus et des résultats cytologiques d'ASC-US ainsi que des résultats avec le test Aptima HPV sur le Panther System et un état pathologique concluant. Quatre-vingt-onze (91) femmes avaient des lésions ≥ CIN 2 et quarante-et-une (41) avaient des lésions ≥ CIN 3. La prévalence des lésions ≥ CIN 2 et ≥ CIN 3 chez les femmes évaluables avec un résultat cytologique d'ASC-US s'élevait respectivement à 9,7 % et 4,4 %. Les résultats du test Aptima HPV d'après les diagnostics du Comité de révision histologique consensuelle sont présentés dans le Tableau 29.

Table 29: Population ASC-US ≥ 21 ans : Résultats du test Aptima HPV d'après le diagnostic du Comité de révision histologique consensuelle

Résultat du test Aptima*	Test d'ADN du VPH	Diagnostic du Comité de révision histologique consensuelle						
		Indéterminé**	Normal	CIN 1	CIN 2	CIN 3	Cancer	Total
Positif	Positif	6	178	110	40	32	1	367
Positif	Négatif	0	5	2	0	2	0	9
Positif	Aucun résultat***	0	15	11	0	2	0	28
Négatif	Positif	0	39	15	3	3	0	60
Négatif	Négatif	10	372	53	7	1	0	443
Négatif	Aucun résultat***	3	39	7	0	0	0	49
Total		19	648	198	50	40	1****	956

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

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

*** 77 femmes disposant de résultats avec le test Aptima HPV n'avaient pas de résultat de test d'ADN du VPH, principalement en raison d'un volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

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

Les estimations des performances cliniques du test Aptima HPV, notamment la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN), dans la détection des lésions ≥ CIN 2 et ≥ CIN 3 basée sur l'analyse de toutes les biopsies et incluant uniquement les biopsies dirigées, sont indiquées dans le Tableau 30 avec les estimations pour le test d'ADN du VPH offert sur le marché.

Table 30: Population ASC-US ≥ 21 ans : Performances du test Aptima HPV et d'un test d'ADN du VPH pour la détection des lésions ≥ CIN 2 et ≥ CIN 3

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

* 74 femmes disposant de résultats avec le test Aptima HPV n'avaient pas de résultat de test d'ADN du VPH, principalement en raison d'un volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

** Le résultat histologique consensuel a été dérivé des résultats de biopsies dirigées uniquement. Les femmes sans biopsies dirigées présentent une coloscopie normale et sont incluses dans ces analyses en tant que sujets sains (< CIN 2 ou < CIN 3 selon les cas). Un consensus n'a pas toujours été obtenu lorsque seules les biopsies dirigées étaient incluses.

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

Parmi les 91 cas de lésions \geq CIN 2, 60 (65,9 %) ont été identifiés dans le cadre de biopsies dirigées et 31 (34,1 %) ont été identifiés à partir de biopsies aléatoires et/ou par CEC (c.-à-d. par biopsie non dirigée). Ces résultats sont comparables à ceux publiés dans les études lors desquelles environ 25 % à 40 % des cas de lésions \geq CIN 2 ont été identifiés uniquement à partir de biopsies aléatoires ou par CEC.^{31,32} En déterminant l'état pathologique par l'utilisation exclusive de biopsies dirigées (en présumant que les femmes sans biopsie dirigée présentaient des résultats histologiques normaux en raison de l'absence de lésion visible), les prévalences des lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3 étaient respectivement de 6,4 % et 3,1 %. Les estimations de la sensibilité clinique dans la détection des lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3 étaient plus élevées pour les deux tests en utilisant uniquement les biopsies dirigées par rapport aux estimations calculées en utilisant toutes les biopsies. Pour les deux tests, la spécificité clinique utilisant uniquement les biopsies dirigées était similaire à la spécificité obtenue en incluant toutes les biopsies. Par conséquent, lorsque seules les biopsies dirigées sont utilisées, la spécificité du test Aptima HPV est significativement supérieure à celle du test d'ADN du VPH offert sur le marché.

Les estimations des performances cliniques du test Aptima HPV et du test d'ADN du VPH offert sur le marché sont indiquées par tranche d'âge dans le Tableau 31 et le Tableau 32 (lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3 respectivement, basé sur l'analyse de toutes les biopsies).

Table 31: Population ASC-US ≥ 21 ans : Performances du test Aptima HPV et d'un test d'ADN du VPH pour la détection des lésions ≥ CIN 2 par tranche d'âge

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

* 74 femmes disposant de résultats avec le test Aptima HPV n'avaient pas de résultat de test d'ADN du VPH, principalement en raison d'un volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

Table 32: Population ASC-US ≥ 21 ans : Performances du test Aptima HPV et d'un test d'ADN du VPH pour la détection des lésions ≥ CIN 3 par tranche d'âge

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

* 74 femmes disposant de résultats avec le test Aptima HPV n'avaient pas de résultat de test d'ADN du VPH, principalement en raison d'un volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

Le risque absolu de maladie (lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3, selon l'analyse de toutes les biopsies) d'après les résultats du test Aptima HPV, et le risque relatif de maladie pour les résultats positifs versus négatifs du test Aptima HPV, sont présentés dans le Tableau 33, avec les estimations pour le test d'ADN du VPH offert sur le marché. Le risque relatif pour les lésions \geq CIN 2 était de 7,4 (IC à 95 % : 4,3, 13,0), indiquant qu'une femme dont le résultat était positif avec le test Aptima HPV avait 7,4 fois plus de probabilités d'avoir une lésion \geq CIN 2 qu'une femme dont le résultat du test Aptima HPV était négatif. Le risque relatif pour les lésions \geq CIN 3 était de 12,5 (IC à 95 % : 4,5, 34,9).

Table 33: Population ASC-US \geq 21 ans : Risques absolu et relatif de lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3 d'après les résultats du test Aptima HPV et d'un test d'ADN du VPH

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

* 74 femmes disposant de résultats avec le test Aptima HPV n'avaient pas de résultat de test d'ADN du VPH, principalement en raison d'un volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

Les estimations des risques absolu et relatif de maladie (lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3, selon l'analyse de toutes les biopsies), d'après les résultats du test Aptima HPV et du test d'ADN du VPH offert sur le marché, sont indiquées par tranche d'âge dans le Tableau 34.

Table 34: Population ASC-US \geq 21 ans : Risques absolu et relatif de lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3 d'après les résultats du test Aptima HPV et d'un test d'ADN du VPH, par tranche d'âge

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

* 74 femmes disposant de résultats avec le test Aptima HPV n'avaient pas de résultat de test d'ADN du VPH, principalement en raison d'un volume insuffisant de l'échantillon cytotologique.

Population NILM ≥ 30 ans : Performances cliniques du test Aptima HPV avec les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep lors de l'évaluation initiale

Au total, 11 644 femmes avec des résultats cytologiques de NILM se sont inscrites à l'étude NILM; parmi celles-ci, 773 ont été retirées de l'étude. Les 10 871 femmes restantes étaient admissibles pour être testées avec le Panther System. Les échantillons de onze femmes ont été perdus; celles-ci ont été exclues de l'évaluation initiale du test Aptima HPV exécuté sur le Panther System. Les 10 860 femmes évaluables restantes avaient 30 ans et plus et des résultats cytologiques de NILM ainsi que des résultats avec le test Aptima HPV sur le Panther System. Sur les 512 femmes dont les résultats étaient positifs avec le test Aptima HPV sur le Panther System, 284 ont subi une colposcopie lors de l'évaluation initiale. Sur les 10 348 femmes dont les résultats étaient négatifs avec le test Aptima HPV, 580 ont subi une colposcopie lors de l'évaluation initiale. Vingt (20) femmes avaient des lésions ≥ CIN2 et onze (11) avaient des lésions ≥ CIN3; 798 femmes avaient un résultat d'histologie Normal/CIN1; 46 femmes avaient un état pathologique indéterminé. Les résultats du test Aptima HPV sur le Panther System d'après les diagnostics du Comité de révision histologique consensuelle lors de l'évaluation initiale sont présentés dans le Tableau 35.

Table 35: Population NILM ≥ 30 ans : Résultats du test Aptima HPV et d'un test d'ADN du VPH d'après le diagnostic du Comité de révision histologique consensuel lors de l'évaluation initiale

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

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

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

*** 21 femmes disposant de résultats avec le test Aptima HPV n'avaient pas de résultat de test d'ADN du VPH, principalement en raison d'un volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

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

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

Table 36: Population NILM ≥ 30 ans : Classification des femmes NILM évaluables d'après les résultats du test Aptima HPV et d'un test d'ADN du VPH, de l'état pathologique (lésions ≥ CIN 2 et ≥ CIN 3) et de la vérification de l'état pathologique

Résultat du test Aptima*		Test d'ADN Concentration	Femmes au total	État pathologique vérifié : ≥ CIN 2		État pathologique vérifié : ≥ CIN 3		État pathologique non vérifié
Panther System	Tigris DTS System			Femmes atteintes (≥ CIN 2)	Femmes non atteintes (lésions < CIN 2)	Femmes atteintes (lésions ≥ CIN 3)	Femmes non atteintes (lésions < CIN 3)	Femmes avec un état pathologique inconnu (% inconnu)
Positif	Positif	Positif	313	13	189	9	193	111 (35,5 %)
Positif	Positif	Négatif	37	1	18	1	18	18 (48,6 %)
Positif	Positif	Aucun résultat**	22	0	13	0	13	9 (40,9 %)
Positif	Négatif	Positif	70	0	34	0	34	36 (51,4 %)
Positif	Négatif	Négatif	60	0	1	0	1	59 (98,3 %)
Positif	Négatif	Aucun résultat**	10	0	0	0	0	10 (100 %)
Négatif	Positif	Positif	46	0	33	0	33	13 (28,3 %)
Négatif	Positif	Négatif	113	1	41	0	42	71 (62,8 %)
Négatif	Positif	Aucun résultat**	8	0	4	0	4	4 (50,0 %)
Négatif	Négatif	Positif	236	3	144	1	146	89 (37,7 %)
Négatif	Négatif	Négatif	9 354	1	321	0	322	9 032 (96,6 %)
Négatif	Négatif	Aucun résultat**	591	1	0	0	1	590 (99,8 %)
Total			10 860	20	798	11	807	10 042 (92,5 %)

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

** 631 femmes disposant de résultats avec le test Aptima HPV n'avaient pas de résultat de test d'ADN du VPH, principalement en raison d'un volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

Les prévalences corrigées pour les lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3 chez les femmes avec des résultats cytologiques de NILM étaient respectivement de 0,9 % et 0,4 %. Les estimations corrigées des risques absolu et relatif pour la détection des lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3 lors de l'évaluation initiale sont présentées dans le Tableau 37. Le risque relatif corrigé pour les lésions \geq CIN 2 était de 7,5 (IC à 95 % : 2,1, 26,3), indiquant qu'une femme dont le résultat était positif avec le test Aptima HPV a 7,5 fois plus de probabilités d'avoir une lésion \geq CIN 2 qu'une femme dont le résultat du test Aptima HPV était négatif. Le risque relatif corrigé pour les lésions \geq CIN 3 était de 24,9 (IC à 95 % : 2,0, 307,0). Les estimations non corrigées des risques absolu et relatif pour la détection des lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3 lors de l'évaluation initiale sont présentées de manière globale dans le Tableau 38 et par tranche d'âge dans le Tableau 39.

Table 37: Population NILM \geq 30 ans : Risques absolu et relatif de lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3 d'après les résultats du test Aptima HPV et d'un test d'ADN du VPH (estimations corrigées pour le biais de vérification lors de l'évaluation initiale)

	Résultat du test	Test Aptima HPV		Test d'ADN du VPH	
		Risque absolu (IC à 95 %)	Risque relatif (IC à 95 %)	Risque absolu (IC à 95 %)	Risque relatif (IC à 95 %)
\geq CIN 2	Positif	4,5 (2,7, 7,4)	7,5 (2,1, 26,3)	3,7 (2,3, 6,1)	7,3 (1,6, 33,5)
	Négatif	0,6 (0,2, 1,9)		0,5 (0,1, 2,1)	
	Prévalence (%)	0,9		0,9	
\geq CIN 3	Positif	3,0 (1,6, 5,5)	24,9 (2,0, 307,0)	2,3 (1,3, 4,1)	21,0 (1,0, 423,8)
	Négatif	0,1 (0,0, 1,7)		0,1 (0,0, 2,4)	
	Prévalence (%)	0,4		0,4	

Table 38: Population NILM \geq 30 ans : Risques absolu et relatif de lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3 d'après les résultats du test Aptima HPV et d'un test d'ADN du VPH (estimations non corrigées) lors de l'évaluation initiale

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

* 18 femmes disposant de résultats avec le test Aptima HPV n'avaient pas de résultat de test d'ADN du VPH, principalement en raison d'un volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

Table 39: Population NILM ≥ 30 ans : Risques absolu et relatif de lésions ≥ CIN 2 et ≥ CIN 3 d'après les résultats du test Aptima HPV et d'un test d'ADN du VPH, par tranche d'âge (estimations non corrigées) lors de l'évaluation initiale

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

* 18 femmes disposant de résultats avec le test Aptima HPV n'avaient pas de résultat de test d'ADN du VPH, principalement en raison d'un volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

Les estimations corrigées des performances cliniques pour le test Aptima HPV, notamment la sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN pour la détection des lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3 lors de l'évaluation initiale, sont indiquées dans le Tableau 40, avec les estimations pour le test d'ADN du VPH offert sur le marché. Les estimations non corrigées des performances cliniques sont présentées dans le Tableau 41. Le test Aptima HPV et le test d'ADN du VPH offert sur le marché avaient des résultats de sensibilité similaires, tandis que la spécificité était significativement supérieure pour le test Aptima HPV (IC à 95 % sans chevauchement). Les estimations des valeurs prédictives du test Aptima HPV étaient cliniquement pertinentes et similaires aux estimations pour le test d'ADN du VPH offert sur le marché. Les VPN étaient similaires à l'exception de la détection des lésions \geq CIN 2, la VPP pour le test Aptima HPV était légèrement supérieure à celle du test d'ADN du VPH offert sur le marché (4,5 % contre 3,7 %).

Table 40: Population NILM \geq 30 ans : Performances du test Aptima HPV et d'un test d'ADN du VPH pour la détection des lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3 (estimations corrigées pour le biais de vérification) lors de l'évaluation initiale

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

Table 41: Population NILM ≥ 30 ans : Performances du test Aptima HPV et d'un test d'ADN du VPH pour la détection des lésions ≥ CIN 2 et ≥ CIN 3 (estimations non corrigées) lors de l'évaluation initiale

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

* 18 femmes disposant de résultats avec le test Aptima HPV n'avaient pas de résultat de test d'ADN du VPH, principalement en raison d'un volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

La comparaison directe entre le test Aptima HPV exécuté sur le Panther System et le test d'ADN du VPH offert sur le marché démontre une sensibilité similaire et une amélioration statistiquement significative de la spécificité du test Aptima HPV par rapport au test d'ADN du VPH offert sur le marché dans la détection des lésions \geq CIN 2, tel qu'indiqué par les rapports des taux de vrais positifs et de faux positifs (présentés respectivement dans le Tableau 42 et le Tableau 43).

Table 42: Population NILM \geq 30 ans : Rapport des taux de vrais positifs (test Aptima HPV /test d'ADN du VPH) pour les femmes avec des lésions \geq CIN 2 (estimations non corrigées) lors de l'évaluation initiale

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

Table 43: Population NILM \geq 30 ans : Rapport des taux de faux positifs (test Aptima HPV /test d'ADN du VPH) pour les femmes avec des lésions $<$ CIN 2 (estimations non corrigées) lors de l'évaluation initiale

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

Population NILM \geq 30 ans : Performances cliniques du test Aptima HPV exécuté sur le Panther System après trois ans de suivi

Les 10 843 femmes âgées de 30 ans et plus, présentant des résultats cytologiques de NILM et des résultats valides au test Aptima HPV exécuté sur le Panther System lors de l'évaluation initiale étaient admissibles à participer à la phase de suivi. Parmi les femmes sans lésion \geq CIN 2, 67,0 % (7 247/10 823) ont effectué la consultation de test Pap lors du suivi de l'année 1, 60,3 % (6 517/10 814) la consultation de l'année 2 et 58,7 % (6 339/10 807) la consultation de l'année 3. D'une manière générale, 58,8 % (6 375/10 843) des femmes ont participé à l'intégralité de l'étude (avaient des lésions \geq CIN 2 lors de l'évaluation initiale ou pendant le suivi, et/ou se sont soumises aux consultations exigées).

Parmi ces 10 843 femmes évaluables, 511 (4,7 %) ont obtenu des résultats positifs au test Aptima HPV exécuté sur le Panther System lors de l'évaluation initiale. Sur ces 511 femmes, 255 (49,9 %) ont présenté un état pathologique sur trois ans, soit positif, soit négatif, sur la base des résultats cytologiques ou colposcopiques de biopsie. Les 10 332 femmes restantes ont obtenu des résultats négatifs avec le test Aptima HPV sur le Panther System, lors de l'évaluation initiale. Sur ces 10 332 femmes, 5 946 (57,5 %) ont présenté un état pathologique sur trois ans, soit positif, soit négatif. Sur 6 201 femmes avec un état pathologique sur 3 ans, 47 avaient des lésions \geq CIN 2 dont

23 avec des lésions \geq CIN 3; 6 154 femmes ont obtenu un résultat d'histologie normal/CIN 1 d'après le diagnostic du Comité de révision histologique consensuelle. Les résultats initiaux (de référence) du test Aptima HPV exécuté sur le Panther System et du test d'ADN du VPH offert sur le marché, ainsi que l'état pathologique sur trois ans (y compris les évaluations initiale et de suivi) selon le diagnostic du Comité de révision histologique consensuelle sont présentés dans le Tableau 44.

Table 44: Population NILM \geq 30 ans : Classification des femmes admissibles à participer à la phase de suivi d'après les résultats initiaux du test Aptima HPV, les résultats initiaux du test d'ADN du VPH et l'état pathologique (lésions \geq CIN 2, \geq CIN 3 ou non vérifié) établi lors des phases initiale et de suivi

Résultat du test Aptima HPV	Test d'ADN du VPH	Femmes au total	État pathologique vérifié : \geq CIN 2		État pathologique vérifié : \geq CIN 3		État pathologique non vérifié	
			Femmes atteintes (\geq CIN 2)	Femmes non atteintes (lésions $<$ CIN 2)	Femmes atteintes (lésions \geq CIN 3)	Femmes non atteintes (lésions $<$ CIN 3)	Perdues au suivi	Indéterminé*
Positif	Positif	382	23	171	16	178	167	21
Positif	Négatif	97	1	48	1	48	44	4
Positif	Aucun résultat**	32	2	10	1	11	17	3
Négatif	Positif	281	5	129	2	132	130	17
Négatif	Négatif	9 452	15	5 476	3	5 488	3 756	205
Négatif	Aucun résultat**	599	1	320	0	321	264	14
Total		10 843	47	6 154	23	6 178	4 378	264

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

**631 femmes disposant de résultats avec le test Aptima HPV n'avaient pas de résultat de test d'ADN du VPH, principalement en raison d'un volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

Les risques de maladie cumulés sur trois ans (lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3) reposent sur la méthode de Kaplan-Meier (analyse des tables de survie) et comprennent la détection de l'état pathologique lors de l'évaluation initiale et pendant le suivi. Les femmes montrant des signes de maladie (résultats cytologiques d'ASC-US ou plus graves), mais dont le Comité de révision histologique consensuelle n'a conduit à aucun résultat, ont été incluses dans l'analyse réalisée par une méthode d'imputation multiple pour estimer le nombre de femmes atteintes de lésions qui auraient été identifiées si elles avaient subi une colposcopie.

Les estimations des risques absolu et relatif cumulés sur trois ans pour la détection des lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3 sont présentées dans le Tableau 45.

Table 45: Population NILM ≥ 30 ans : Risques* absolu et relatif cumulés sur trois ans de lésions ≥ CIN 2 et ≥ CIN 3 d'après les résultats du test Aptima HPV et d'un test d'ADN du VPH lors de l'évaluation initiale

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

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

Les prévalences cumulatives sur trois ans pour les lésions ≥ CIN 2 et ≥ CIN 3 chez les femmes avec des résultats cytologiques de NILM lors de l'évaluation initiale étaient respectivement de 0,68 % et 0,34 %. Le risque relatif pour les lésions ≥ CIN 2 était de 24,25 (IC à 95 % : 13,85, 43,15), indiquant qu'une femme dont le résultat était positif avec le test Aptima HPV sur le Panther System a 24,45 fois plus de probabilités d'avoir une lésion ≥ CIN 2 qu'une femme dont le résultat du test Aptima HPV était négatif. Le risque relatif pour les lésions ≥ CIN 3 était de 57,11 (IC à 95 % : 21,09, 154,62).

Performances du test Aptima HPV avec les échantillons prélevés avec la trousse de prélèvement et de transport pour échantillons cervicaux

Des échantillons cliniques positifs pour le VPH à haut risque et négatifs pour le VPH à haut risque prélevés avec la trousse CSCT Aptima dans des populations testées pour dépistage (consultation de routine) et par recommandation (consultation pour colposcopie) ont été testés avec le test Aptima HPV sur le Panther System et le Tigris DTS System en utilisant deux lots de réactifs. La concordance entre le Panther System et le Tigris DTS System pour les échantillons prélevés avec le trousse CSCT est présentée respectivement dans le Tableau 46 et le Tableau 47.

Pour les échantillons prélevés avec la trousse CSCT, la concordance globale entre le Panther System et le Tigris DTS System était > 98 %, comme le montre le Tableau 46. Parmi les 632 échantillons cliniques analysés, 69 étaient des lésions CIN 2+ et 38 étaient des lésions CIN 3+. La sensibilité du test Aptima HPV dans la détection des lésions CIN 2+ était de 97,1 % (IC à 95 % : 90,0 %, 99,2 %) avec le Panther System et de 98,6 % (IC à 95 % : 92,2 %, 99,7 %) avec le Tigris DTS System. La sensibilité du test pour la détection des lésions CIN 3+ était de 100 % (IC : 90,8 %, 100 %) sur le Panther System et le Tigris DTS System.

Table 46: Concordance des résultats du test Aptima HPV obtenus avec des échantillons prélevés avec la trousse CSCT Aptima analysés sur le Tigris DTS System et le Panther System

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

Concordance globale = 98,1 % (IC 96,7, 98,9)
 Concordance positive = 98,2 % (IC 96,6, 99,0)
 Concordance négative = 97,7 % (IC 93,6, 99,2)

Limite de détection du seuil clinique

La limite de détection (LD) du seuil clinique est la concentration d'ARN du VPH qui donne un résultat positif (supérieur au seuil clinique) 95 % du temps. La LD du test Aptima HPV a été déterminée en testant les transcrits *in vitro* (TIV) pour la totalité des 14 génotypes à haut risque. Avant de procéder aux tests, le milieu pour transport d'échantillon a été supplémenté avec le TIV à différentes concentrations, puis dilué avec des d'échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep négatifs individuels. Trente répliqués de chaque taux de copie ont été testés avec chacun des deux lots de réactifs pour un total de 60 répliqués. Les tests ont été exécutés sur une période de 14 jours, avec 1 à 12 séries réalisées par jour, chaque série comprenant 5 répliqués d'un génotype et d'une concentration donnés. La limite de détection à 95 % a été calculée par une analyse de régression Probit des résultats de positivité pour chaque panel de dilution.

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

Tableau 47: Limite de détection du seuil clinique pour le test Aptima HPV

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

*Copies par réaction pour les transcrits in vitro

Précision du test

La précision du test Aptima HPV a été évaluée dans deux études en utilisant le même panel de 20 échantillons. L'étude 1 a été menée dans trois centres de test (deux centres externes et un centre interne) et l'étude 2 a été menée en interne. Le panel comprenait 13 échantillons positifs au VPH avec des concentrations égales ou supérieures à la limite de détection du test (positivité attendue : $\geq 95\%$), 3 échantillons positifs au VPH avec des concentrations inférieures à la limite de détection du test (positivité attendue : $> 0\%$ à $< 25\%$), et 4 échantillons négatifs au VPH. Les échantillons du panel positifs au VPH ont été préparés en ajoutant des transcrits d'ARN in vitro (TIV) à la solution PreservCyt diluée avec du milieu de transport d'échantillon (STM) ou des cellules de culture infectées par le VPH (SiHa, HeLa et MS751; ATCC, Manassas, Virginie, États-Unis) à des groupes d'échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep négatifs dilués avec du STM. Les échantillons du panel négatifs au HPV ont été préparés avec de la solution PreservCyt ou des groupes d'échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep négatifs dilués avec du STM.

Dans l'étude 1, deux opérateurs dans chacun des trois centres de test (un appareil par centre) ont réalisé deux listes de travail du test Aptima HPV par jour (une avec chaque lot de réactif), pendant trois jours. Chaque liste de travail contenait trois réplicats de chacun des échantillons du panel de reproductibilité. Cent huit (108) tubes d'échantillon individuel ont été testés pour chaque échantillon du panel (trois centres x un appareil x deux opérateurs x deux lots x trois listes de travail x trois réplicats). Dans l'étude 2, le test a été mené en interne pendant 13 jours, avec un total de 162 réactions testées pour chaque échantillon du panel (un centre x trois appareils x trois opérateurs x trois lots x deux listes de travail x trois réplicats).

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

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

Description du panel (copies ou cellules/ réaction)	Étude 1 (3 centres de test)	Étude 2 (1 centre de test)
	% de concordance positive (IC à 95 %)	% de concordance positive (IC à 95 %)
Échantillon clinique 1 fortement positif au VPH	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
Échantillon clinique 2 fortement positif au VPH	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
TIV de VPH 16 (1 830 copies)	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (161/161) (97,1, 100)
TIV de VPH 18 (1 550 copies)	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon clinique 1 faiblement positif au VPH	94,4 (101/107) (88,3, 97,4)	89,5 (145/162) (83,3, 93,3)
Échantillon clinique 2 faiblement positif au VPH	88,0 (95/108) (80,5, 92,8)	92,0 (149/162) (86,8, 95,3)
Échantillon clinique 3 faiblement positif au VPH	100 (108/108) (96,6, 100)	97,5 (157/161) (93,8, 99,0)
Échantillon clinique 4 faiblement positif au VPH	90,7 (98/108) (83,8, 94,9)	92,6 (150/162) (87,5, 95,7)
TIV de VPH 16 (183 copies)	100 (102/102) (96,4, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
TIV de VPH 18 (155 copies)	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (159/159) (97,6, 100)
Cellules MS751 (0,63 cellule)	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Cellules HeLa (0,35 cellule)	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Cellules SiHa (0,90 cellule)	87,9 (94/107) (80,3, 92,8)	89,5 (145/162) (83,8, 93,3)

TIV = transcrit in vitro

* Pourcentage attendu de concordance positive ~95 %; pourcentage inférieur observé peut-être dû à la variabilité de fabrication de l'échantillon du panel.

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

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

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

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

Description du panel (copies ou cellules/réaction)	n	S/CO moyen	Entre les appareils		Entre les opérateurs		Entre les lots		Entre les listes de travail		Au sein des listes de travail		Total	
			ÉT	CV (%)	ÉT	CV (%)	ÉT	CV (%)	ÉT	CV (%)	ÉT	CV (%)	ÉT	CV (%)
Échantillon clinique 1 fortement positif au VPH	107*	29,34	0,00	0,0	0,00	0,0	1,43	4,9	1,87	6,4	1,49	5,1	2,79	9,5
Échantillon clinique 2 fortement positif au VPH	107*	30,09	0,55	1,8	0,00	0,0	1,06	3,5	0,73	2,4	2,21	7,3	2,61	8,7
TIV de VPH 16 (1 830 copies)	107*	11,20	0,09	0,8	0,16	1,4	0,03	0,3	0,14	1,3	0,46	4,1	0,52	4,6
TIV de VPH 18 (1 550 copies)	107*	14,89	0,18	1,2	0,00	0,0	0,20	1,3	0,14	0,9	1,53	10,3	1,56	10,5
Échantillon clinique 1 faiblement positif au VPH	107*	8,24	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	3,23	39,2	3,23	39,2
Échantillon clinique 2 faiblement positif au VPH	108	7,07	0,00	0,0	0,41	5,8	0,00	0,0	0,00	0,0	4,57	64,7	4,59	65,0
Échantillon clinique 3 faiblement positif au VPH	108	10,23	0,26	2,5	0,00	0,0	0,00	0,0	1,32	12,9	3,23	31,6	3,49	34,2
Échantillon clinique 4 faiblement positif au VPH	108	4,68	0,50	10,7	0,20	4,2	0,00	0,0	0,99	21,1	3,02	64,6	3,22	68,9
TIV de VPH 16 (183 copies)	102*	11,09	0,08	0,7	0,00	0,0	0,00	0,0	0,26	2,3	0,54	4,9	0,61	5,5
TIV de VPH 18 (155 copies)	108	11,78	0,00	0,0	0,43	3,7	0,00	0,0	1,12	9,5	1,97	16,7	2,30	19,6
Cellules MS751 (0,63 cellule)	108	10,73	0,00	0,0	0,59	5,5	0,72	6,7	0,82	7,6	1,86	17,3	2,23	20,8
Cellules HeLa (0,35 cellule)	108	6,78	0,00	0,0	0,56	8,3	0,00	0,0	1,23	18,2	3,08	45,5	3,37	49,7
Cellules SiHa (0,90 cellule)	107*	7,74	0,37	4,8	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	3,85	49,8	3,87	50,1

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

CV = coefficient de variation; TIV = transcrit in vitro; ÉT = écart-type

Remarque : La variabilité due à certains facteurs peut être négative numériquement. Cela peut se produire si la variabilité due à ces facteurs est très petite. Dans ces cas, l'écart-type (ÉT) et le CV sont indiqués comme zéro.

Table 50: Étude 2 de précision du test Aptima HPV : Variabilité du signal pour les échantillons du panel avec des résultats positifs attendus

Description du panel (copies ou cellules/réaction)	n	S/CO moyen	Entre les appareils		Entre les opérateurs		Entre les lots		Entre les listes de travail		Au sein des listes de travail		Total	
			ÉT	CV (%)	ÉT	CV (%)	ÉT	CV (%)	ÉT	CV (%)	ÉT	CV (%)	ÉT	CV (%)
Échantillon clinique 1 fortement positif au VPH	161*	26,81	0,75	2,8	0,00	0,0	0,91	3,4	0,48	1,8	1,84	6,9	2,24	8,3
Échantillon clinique 2 fortement positif au VPH	162	28,83	0,00	0,0	0,00	0,0	0,96	3,3	0,65	2,3	2,35	8,2	2,62	9,1
TIV de VPH 16 (1 830 copies)	161*	11,07	0,14	1,2	0,00	0,0	0,05	0,5	0,16	1,4	0,32	2,9	0,39	3,5
TIV de VPH 18 (1 550 copies)	162	13,34	0,14	1,1	0,12	0,9	1,00	7,5	0,31	2,3	0,75	5,6	1,31	9,8
Échantillon clinique 1 faiblement positif au VPH	162	7,57	0,56	7,5	0,55	7,3	0,63	8,3	0,00	0,0	3,61	47,7	3,75	49,5
Échantillon clinique 2 faiblement positif au VPH	162	7,59	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	5,25	69,2	5,25	69,2
Échantillon clinique 3 faiblement positif au VPH	161*	8,83	0,00	0,0	0,00	0,0	0,26	3,0	0,00	0,0	3,48	39,4	3,49	39,5
Échantillon clinique 4 faiblement positif au VPH	162	4,95	0,00	0,0	0,00	0,0	0,75	15,2	0,00	0,0	3,35	67,6	3,43	69,3
TIV de VPH 16 (183 copies)	162	11,02	0,13	1,2	0,11	1,0	0,12	1,1	0,13	1,2	0,54	4,9	0,59	5,4
TIV de VPH 18 (155 copies)	159*	11,40	0,16	1,4	0,17	1,5	1,21	10,6	0,23	2,0	1,17	10,3	1,72	15,0
Cellules MS751 (0,63 cellule)	162	9,87	0,76	7,7	0,00	0,0	0,65	6,6	0,65	6,6	1,41	14,3	1,85	18,7
Cellules HeLa (0,35 cellule)	162	7,80	0,55	7,0	0,00	0,0	0,85	10,9	0,00	0,0	2,44	31,3	2,65	33,9
Cellules SiHa (0,90 cellule)	162	7,30	0,32	4,3	0,00	0,0	0,93	12,7	1,04	14,3	3,49	47,8	3,77	51,7

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

CV = coefficient de variation; TIV = transcrit in vitro; ÉT = écart-type

Remarque : La variabilité due à certains facteurs peut être négative numériquement. Cela peut se produire si la variabilité due à ces facteurs est très petite. Dans ces cas, l'écart-type (ÉT) et le CV sont indiqués comme zéro.

Réactivité croisée

Les tests d'organismes présentant potentiellement une réactivité croisée avec le test Aptima HPV ont été menés au moyen du Tigris DTS System. Consultez la partie *Réactivité croisée* (Tableau 26) dans la section réservée au Tigris DTS System pour voir les résultats.

Interférence

Les tests de substances potentiellement interférentes avec le test Aptima HPV ont été menés au moyen du Tigris DTS System. Consultez la partie *Interférence* (Tableau 27) dans la section réservée au Tigris DTS System pour voir les résultats.

Bibliographie

1. **Walboomers, J. M., M.V. Jacobs, M.M. Manos, F.X. Bosch, J.A. Kummer, K.V. Shah, P.J. Snijders, J. Peto, C. J. Meijer, N. Muñoz.** 1999. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* **189**:12-19.
2. **Li N., S. Franceschi, R. Howell-Jones, P. J. Snijders, G. M. Clifford.** 2010. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*, n/a. doi: 10.1002/ijc.25396.
3. **Czegledy J., C. Losif, B.G. Hansson, M. Evander, L. Gergely, and G. Wadell.** 1995. Can a test for E6/E7 transcripts of human papillomavirus type 16 serve as a diagnostic tool for the detection of micrometastasis in cervical cancer? *Int J Cancer.* **64(3)**:211-5.
4. **Doorbar, J.** 2006. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond).* **110(5)**:525-41.
5. **Burd, E.M.** 2003. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev.* **16(1)**:1-17.
6. **Lambert P.F., H. Pan, H.C. Pitot, A. Liem, M. Jackson, and A.E. Griep.** 1993. Epidermal cancer associated with expression of human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncogenes in the skin of transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **90(12)**:5583-7.
7. **Kjaer S.K., A.J.C. van den Brule, G., Paull, E.I. Svare, M.E. Sherman, B.L. Thomsen, M. Sunyum, J.E. Bock, P.A. Poll, and C.J.L.M. Meijer.** 2002. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ.* **325(7364)**: 572-579.
8. **Monsonogo J., F.X. Bosch, P. Coursaget, J.T. Cox, E. Franco, I. Frazer, R. Sankaranarayanan, J. Schiller, A. Singer, T.C. Wright Jr, W. Kinney, C.J. Meijer, J. Linder, E. McGoogan, and C. Meijer.** 2004. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer.* **108(3)**:329-33. Erratum in: *Int J Cancer.* **108(6)**:945.
9. **Cuschieri, K.S., M.J. Whitley, H.A. Cubie.** 2004. Human papillomavirus type specific DNA and RNA persistence—implications for cervical disease progression and monitoring. *J. Med. Virol.* **73(1)**: 65-70.
10. **Baseman J.G., and L.A. Koutsky.** 2005. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol.* **32 Suppl 1**:S16-24.
11. **Wu R, Belinson SE, Du H, Na W, Qu X, Wu R, et al.** Human papillomavirus messenger RNA assay for cervical cancer screening: the Shenzhen Cervical Cancer Screening Trial I. *International Journal of Gynecological Cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society.* 2010; **20(8)**:1411-4.
12. **Ratnam S, Coutlee F, Fontaine D, Bentley J, Escott N, Ghatage P, et al.** Aptima HPV E6/E7 mRNA test is as sensitive as Hybrid Capture 2 Assay but more specific at detecting cervical precancer and cancer. *Journal of Clinical Microbiology.* 2011; **49(2)**:557-64.
13. **Monsonogo J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat J-C, Syrjänen K, Halfon P, et al.** Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: the FASE study. *International Journal of Cancer Journal international du cancer.* 2011;**129**:691-701.
14. **Monsonogo J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat J-C, Syrjänen K, Smith JS.** Risk assessment and clinical impact of liquid-based cytology, oncogenic human papillomavirus (HPV) DNA and mRNA testing in primary cervical cancer screening (the FASE study). *Gynecologic Oncology.* 2012;**125**:175-80.
15. **Nieves L, Enerson CL, Belinson S, Brainard J, Chiesa-Vottero A, Nagore N, et al.** Primary cervical cancer screening and triage using an mRNA human papillomavirus assay and visual inspection. *International Journal of Gynecological Cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society.* 2013;**23(3)**:513-8.
16. **Cuzick J, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L, et al.** Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. *British Journal of Cancer.* 2013;**108**:908-13.
17. **Rebolj M, Preisler S, Ejegod DM, Bonde J, Rygaard C, Lyng E.** Prevalence of human papillomavirus infection in unselected SurePath samples using the APTIMA HPV mRNA assay. *The Journal of Molecular Diagnostics.*2013;**15(5)**:670-7.
18. **Rebolj M, Bonde J, Ejegod D, Preisler S, Rygaard C, Lyng E.** A daunting challenge: human papillomavirus assays and cytology in primary cervical screening of women below age 30 years. *European Journal of Cancer.* 2015;**51**:1456-66.
19. **Heideman DAM, Hesselink AT, van Kemenade FJ, Iftner T, Berkhof J, Topal F, et al.** The Aptima HPV assay fulfills the cross-sectional clinical and reproducibility criteria of international guidelines for human papillomavirus test requirements for cervical screening. *Journal of Clinical Microbiology.* 2013;**51(11)**:3653-7.
20. **Pyne MT, Hamula CL, Tardif K, Law C, Schlaberg R.** High-risk HPV detection and genotyping by APTIMA HPV using cervical samples. *Journal of Virological Methods.* 2015;**221**:95-9.
21. **Iftner T, Becker S, Neis KJ, Castanon A, Iftner A, Holz B, et al.** Head-to-Head Comparison of the RNA368 Based Aptima Human Papillomavirus (HPV) Assay and the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in a Routine Screening Population of Women Aged 30 to 60 Years in Germany. *Journal of Clinical Microbiology.* 2015;**53**:2509-16.
22. **Rebolj M, Bonde J, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Lyng E.** Human Papillomavirus Assays and Cytology in Primary Cervical Screening of Women Aged 30 Years and Above. *PLoS One.* 2016 Jan 20;**11(1)**:e0147326.
23. **Rebolj M, Bonde J, Ejegod D, Preisler S, Rygaard C, Lyng E.** A daunting challenge: Human Papillomavirus assays and cytology in primary cervical screening of women below age 30years. *Eur J Cancer.* 2015 Jul;**51(11)**:1456-66.
24. **Kacian, D.L. and T.J. Fultz.** 1995. Nucleic acid sequence amplification methods. U. S. Patent 5,399,491.
25. **Arnold, L. J., P. W. Hammond, W. A. Wiese, and N. C. Nelson.** 1989. Assay formats involving acridinium-ester-labeled DNA probes. *Clin Chem.* **35**: 1588-1594.
26. **Nelson, N. C., A. BenCheikh, E. Matsuda, and M. Becker.** 1996. Simultaneous detection of multiple nucleic acid targets in a homogeneous format. *Biochem.* **35**:8429-8438.

27. **Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, and Solomon D.** 2007. 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Abnormal Cervical Cancer Screening Tests. *Am J Obstet Gynecol* 197 (4); 346-355.
28. **Datta, S. D., L. A. Koutsky, S. Ratelle, E. R. Unger, J. Shlay, T. McClain, B. Weaver, P. Kerndt, J. Zenilman, M. Hagensee, C. J. Suhr, and H. Weinstock.** 2008. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cytology in Women Screened for Cervical Cancer in the United States, 2003–2005. *Annals Int Med.* **148**:493.
29. **Clifford, G.M., S. Gallus, R. Herrero, N. Muñoz, P. J. F. Snijders, S. Vaccarella, P. T. H. Anh, C. Ferreccio, N. T. Hieu, E. Matos, M. Molano, R. Rajkumar, G. Ronco, S. de Sanjosé, H. R. Shin, S. Sukvirach, J. O. Thomas, S. Tunsakul, C. J. L. M. Meijer, S. Franceschi, and the IARC HPV Prevalence Surveys Study Group.** 2005. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled Analysis. *The Lancet.* **366**, 991.
30. **Stoler, M.H., T.C. Wright, Jr., J. Cuzick, J. Dockter, J. Reid, D. Getman, C. Giachetti.** 2013. Aptima HPV assay performance in women with atypical squamous cells of undetermined significance cytology results. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* **208(2)**:144-145.
31. **Pretorius R.G., W. H. Zhang, J. L. Belinson, et al.** 2004. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *Am J Obstet Gynecol.* **191**:430-434.
32. **Pretorius R.G., R. J. Kim, J. L. Belinson, P. Elson, Y-L Qiao.** 2006. Inflation of sensitivity of cervical cancer screening tests secondary to correlated error in colposcopy. *J Low Genit Tract Dis.* **10(1)**:5-9.



Hologic, Inc.
10210 Genetic Center Drive
San Diego, CA 92121 États-Unis

Service clients : +1 800-422-9892
customersupport@hologic.com

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

Pour obtenir des coordonnées supplémentaires, consultez le site www.hologic.com.

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

Toutes les autres marques commerciales qui peuvent apparaître dans cette notice sont des marques commerciales de leurs détenteurs respectifs.

L'usage de ce produit est réservé au domaine de diagnostic *in vitro* chez l'humain.

© 2007-2017 Hologic, Inc. Tous droits réservés.

AW-14518-2201 Rev. 002

2017-10