

Xpert[®] Carba-R

REF **GXCARBAR-10**

For Information Only - Not a Controlled Copy

Trademark, Patents and Copyright Statements

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

Remel[™] is a trademark of Remel.

BBL[™] and Sensi-Disc[™] are trademarks of Becton Dickinson.

Windows[®] is a trademark of Microsoft Corporation.

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

Copyright © Cepheid 2020. All rights reserved.

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

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

Remel[™] est une marque de commerce de Remel.

BBL[™] et Sensi-Disc[™] sont des marques de commerce de Becton Dickinson.

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

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

Copyright © Cepheid 2020. Tous droits réservés.



Cepheid

904 Caribbean Drive

Sunnyvale, CA 94089

USA

Phone: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192

Xpert® Carba-R

Rx only

Réservé à un usage diagnostique *in vitro*

1 Nom de marque déposée

Xpert® Carba-R

2 Nom commun ou usuel

Test Xpert Carba-R

3 Usage prévu du dispositif

Le test Xpert Carba-R, effectué sur les systèmes d'instrument Système d'instrument GeneXpert®, est un test qualitatif de diagnostic *in vitro* conçu pour la détection et la différenciation des séquences de gènes *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48}, et *bla*_{IMP} associées à la résistance aux carbapénèmes. Le test utilise une réaction en chaîne de la polymérase (polymerase chain reaction, PCR) en temps réel automatisée.

Le test Xpert Carba-R est conçu pour faciliter le contrôle des infections avec la détection des bactéries non sensibles aux carbapénèmes qui colonisent les patients dans les structures de soins. Un résultat de test Xpert Carba-R négatif n'exclut pas la présence d'autres mécanismes de résistance.

Le test Xpert Carba-R est destiné à être utilisé avec les types d'échantillons suivants :

Colonies pures

Le test est réalisé sur des colonies pures d'*Enterobacteriaceae*, d'*Acinetobacter baumannii* ou de *Pseudomonas aeruginosa* non sensibles aux carbapénèmes, cultivées sur une gélose au sang ou une gélose de MacConkey. Afin de tester les colonies pures, le test Xpert Carba-R doit être utilisé conjointement avec d'autres tests de laboratoire, notamment un antibiogramme phénotypique.

L'identification d'un gène de métallobêta-lactamase *bla*_{IMP}, *bla*_{NDM} ou *bla*_{VIM} (c.-à-d. les gènes codant les métallobêta-lactamase IMP, NDM et VIM, respectivement) peut être utilisée pour aider les cliniciens à établir des stratégies thérapeutiques appropriées pour les patients atteints ou présentant un soupçon d'infection par des bactéries non sensibles aux carbapénèmes.

Échantillons d'écouvillons rectaux et périmrectaux

Le test est réalisé sur des échantillons d'écouvillons rectaux et périmrectaux de patients à risque de colonisation intestinale par des bactéries non sensibles aux carbapénèmes. Il est nécessaire de réaliser en parallèle des cultures pour récupérer des micro-organismes à des fins de typage épidémiologique, d'analyse de la sensibilité antimicrobienne et de confirmation d'identification bactérienne.

Le test Xpert Carba-R, lorsqu'il est réalisé sur des échantillons d'écouvillons rectaux et périmrectaux, n'est pas destiné à guider ou à surveiller le traitement des infections par des bactéries non sensibles aux carbapénèmes, ni à déterminer une infection par des bactéries non sensibles aux carbapénèmes.

4 Résumé et description

La dissémination mondiale d'espèces d'*Enterobacteriaceae*, de *Pseudomonas aeruginosa* et d'*Acinetobacter* produisant des carbapénémases (c'est-à-dire des organismes non sensibles au carbapénème, ONSC) représente un problème majeur en médecine et en santé publique.^{1,2} Ces bactéries sont souvent résistantes à toutes les bêta-lactamines. De plus, elles présentent fréquemment une résistance croisée à plusieurs autres classes d'antibiotiques, laissant très peu d'options thérapeutiques.³ Le suivi de la dissémination des ONSC est compliqué par la diversité des enzymes hydrolysant les carbapénèmes qui ont émergé et par la capacité des gènes à se propager entre plusieurs espèces bactériennes. Certains gènes de résistance, comme ceux de la carbapénémase de *Klebsiella pneumoniae* (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, KPC), sont associés à des lignées clonales bactériennes (par ex., *K. pneumoniae* ST258)⁴ qui présentent un avantage sélectif dans les structures hospitalières où l'utilisation des antibiotiques est élevée. Les opportunités de transmission des organismes sont souvent fréquentes, de même que la dissémination des gènes de résistance par des plasmides transmissibles et des intégrons. La souche ST258 de *K. pneumoniae* a été responsable de plusieurs épidémies au niveau mondial, en particulier aux États-Unis¹ et en Israël.⁵ De même, les micro-organismes porteur du gène codant pour la métallobêta-lactamase New Delhi (NDM) ont été introduits en Europe par des personnes qui, dans de nombreux cas, avaient visité l'Inde ou le Pakistan.⁶ Un troisième mécanisme de résistance aux

carbapénèmes, médiée par la métallo-bêta-lactamase codée par l'intégron Verona (VIM), est préoccupant en Europe depuis plusieurs années. D'autres métallo-bêta-lactamases, comme les Imipénésases (IMP) ont été identifiées au Japon et dans d'autres pays asiatiques depuis de nombreuses années. Elles disséminent maintenant dans le monde entier.³ De même, l'OXA-48, une oxacilline de classe D qui entraîne souvent une résistance de bas niveau aux carbapénèmes, dissémine désormais rapidement en Europe.^{7,8} La méthode de référence actuelle pour détecter les patients colonisés par des organismes non sensibles aux carbapénèmes consiste à mettre en culture des échantillons d'écouvillons rectaux ou péri-rectaux sur des milieux gélosés sélectifs des bactéries à Gram négatif, comme la gélose MacConkey, puis à réaliser un antibiogramme des colonies fermentant le lactose ou à utiliser des milieux gélosés d'isolement sélectifs des Bacilles à Gram négatif non sensibles aux carbapénèmes.⁹ La première méthode est laborieuse et elle peut nécessiter plusieurs jours avant de produire un résultat définitif. La sensibilité et la spécificité de la deuxième approche varient considérablement en fonction du milieu sélectif utilisé.

Une méthode rapide et précise permettant de déterminer si un échantillon d'écouvillon rectal ou périrectal ou un isolat bactérien non sensible aux carbapénèmes est porteur d'une de ces cinq classes fréquentes de gènes de résistance aux carbapénèmes apporterait une aide considérable dans les programmes de lutte contre les infections, en particulier pendant les épidémies, puisqu'elle a le potentiel : 1) d'identifier le gène de résistance spécifique présent dans l'organisme ; 2) de faire la distinction pour les bactéries résistantes aux carbapénèmes entre les organismes porteurs des gènes codant pour les carbapénésases (facilement et fréquemment transmissibles) et les organismes résistants en raison d'autres mécanismes (production d'autres bêta-lactamases et/ou de modification de la paroi cellulaire), ces derniers ne nécessitant pas forcément la mise en place de précautions d'isolement du patient.

Les défis thérapeutiques associés aux Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes ont entraîné une sensibilisation accrue du besoin de détection rapide et de mise en œuvre de mesures efficaces pour le confinement et la prévention de la transmission. Les agents antimicrobiens comme les nouvelles combinaisons d'inhibiteurs des bêta-lactamines/bêta-lactamases, ont une activité variable contre les bactéries produisant différents types de bêta-lactamases. Les résultats du test Xpert Carba-R montrant la présence des gènes *bla*_{IMP}, *bla*_{VIM} et *bla*_{NDM} codant pour les métallo-bêta-lactamases à partir d'isolats bactériens purs des Familles et espèces pré-citées, peuvent être utiles pour établir une stratégie thérapeutique incluant des combinaisons d'inhibiteurs de bêta-lactamines/bêta-lactamases.^{10,11,12,13,14}

5 Principe de la procédure

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

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

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

6 Réactifs et instruments

6.1 Matériel fourni



Le kit de test Xpert Carba-R Assay contient suffisamment de réactifs pour traiter 10 échantillons. Le kit contient les éléments suivants :

Cartouches de test Xpert Carba-R avec tubes réactionnels intégrés	10
• Bille 1, Bille 2 et Bille 3 (lyophilisées)	1 de chaque par cartouche
• Réactif 1	3 ml par cartouche
• Réactif 2 (chlorure de guanidinium)	2,5 ml par cartouche
Flacons de réactif échantillon du test Xpert Carba-R	10
• Réactif échantillon	5,0 ml par flacon
Pipettes de transfert jetables (1,7 ml)	10
CD	1
• Fichiers de définition du test (Assay Definition Files, ADF)	
• Instructions pour importer l'ADF dans le logiciel	
• Mode d'emploi (notice d'utilisation)	

Remarque

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

Remarque

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

6.2 Conservation et manipulation



- Conserver les cartouches de test Xpert Carba-R à une température comprise entre 2 °C et 28 °C.
- Ne pas ouvrir le couvercle de la cartouche avant d'être en mesure de réaliser le test.



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

6.3 Matériels requis mais non fournis

- Système d'instrument GeneXpert Dx ou système GeneXpert Infinity (le numéro de référence varie selon la configuration) : instrument GeneXpert, ordinateur, lecteur de codes-barres et manuel d'utilisation.
 - Pour le système GeneXpert Dx : Logiciel GeneXpert Dx (version 4.3 ou ultérieure)
- Dispositif de prélèvement d'échantillon : Numéro de référence Cepheid 900-0370
- Gélose au sang (par ex., gélose au sang Remel™ : numéro de référence R01200 ou équivalent)
- Gélose de MacConkey (par ex., gélose de MacConkey Remel™ : numéro de référence R01550 ou équivalent)
- Disques de 10 µg de méropénème (par ex. disques d'antibiogramme BD BBL™ Sensi-Disc™, méropénème, numéro de référence 231704 ou équivalent)
- Pince stérile
- Anses d'inoculation stériles jetables de 10 µl (par ex., Copan : numéro de référence COPS-10, ou Hardy Diagnostics : numéro de référence L2002A ou équivalent)
- Agitateur à Vortex

- Imprimante : si une imprimante est requise, contacter le service d'assistance technique de Cepheid pour organiser l'achat d'une imprimante recommandée.

6.4 Matériel disponible mais non fourni


- Contrôle externe multiparamétrique :
Xpert Carba-R QC Panel M219, numéro de référence M219 de Maine Molecular Quality Controls, Inc. (MMQCI, Scarborough, ME, États-Unis), comme contrôle positif externe (*Escherichia coli* inactivé porteur d'un plasmide avec les séquences des gènes KPC, NDM, VIM, IMP et OXA-48) et contrôle négatif externe (*E. coli* inactivé).
- Contrôles externes individuels :
Bactérie productrice de carbapénémase *K. pneumoniae* KPC-2 (numéro de référence ATCC BAA-1705) ; *K. pneumoniae* NDM-1 (numéro de référence ATCC BAA-2146) ; *K. pneumoniae* VIM-1 (numéro de référence NCTC 13439) ; *K. pneumoniae* OXA-48 (numéro de référence NCTC 13442) et *Escherichia coli* IMP-1 (numéro de référence NCTC 13476) comme contrôles positifs externes.

7 Avertissements et mises en garde



- Réservé à un usage de diagnostic *in vitro*.
- Utilisation uniquement sur ordonnance.
- Traiter tous les échantillons biologiques, y compris les cartouches usagées, comme s'ils étaient susceptibles de transmettre des agents infectieux. Tous les échantillons biologiques doivent être traités en respectant les précautions standard puisqu'il est souvent impossible de déterminer ceux qui pourraient être infectieux. Les Centers for Disease Control and Prevention (Centres américains pour le contrôle et la prévention des maladies)^{15, 16} et le Clinical and Laboratory Standards Institute (Institut des normes cliniques et de laboratoire)¹⁷ tiennent à disposition des directives concernant la manipulation des prélèvements.
- Respecter les procédures de sécurité de l'établissement pour la manipulation de produits chimiques et d'échantillons biologiques ou de boîtes de milieu gélosé avec des colonies pures.
- Les échantillons biologiques, les dispositifs de transfert et les cartouches usagées doivent être considérés capables de transmettre des agents infectieux exigeant des précautions standard. Suivre les consignes environnementales d'élimination des déchets établies par l'établissement pour l'élimination appropriée des cartouches usagées et des réactifs non utilisés. Ces matériaux peuvent présenter des caractéristiques de déchets chimiques dangereux exigeant des procédures d'élimination spécifiques au niveau national ou régional. En l'absence de directives claires de la réglementation nationale ou régionale sur l'élimination appropriée, les échantillons biologiques et les cartouches usagées doivent être éliminés conformément aux directives de manipulation et d'élimination des déchets médicaux de l'OMS [Organisation mondiale de la Santé].
- Il est recommandé de respecter les bonnes pratiques de laboratoire, notamment de changer de gants après la manipulation de chaque échantillon, pour éviter la contamination des échantillons ou des réactifs.
- Ne pas remplacer le réactif échantillon du test Xpert Carba-R Assay par d'autres réactifs.
- Ne pas ouvrir le couvercle de la cartouche de test Xpert Carba-R avant d'être prêt à ajouter l'échantillon.
- Ne pas utiliser une cartouche qui est tombée après l'avoir retirée de son emballage.
- Ne pas agiter la cartouche. L'agitation ou la chute de la cartouche après l'ouverture de son couvercle peut conduire à des résultats non valides.
- Ne pas placer l'étiquette du n° Id de l'échantillon sur le couvercle de la cartouche ou sur l'étiquette à code-barres.
- Chaque cartouche de test Xpert Carba-R à usage unique est utilisée pour effectuer un seul test. Ne pas réutiliser des cartouches usagées.
- Ne pas utiliser une cartouche dont le tube réactionnel est endommagé.
- Porter une blouse propre et des gants. Changer de gants entre chaque échantillon.
- En cas de contamination de la zone de travail ou de l'équipement avec des échantillons ou des contrôles, nettoyer minutieusement la zone contaminée avec une dilution d'eau de Javel domestique au 1/10, puis répéter le nettoyage de la zone de travail avec de l'éthanol à 70 %. Sécher complètement les surfaces de travail avant de poursuivre.

8 Risques chimiques^{18, 19}

- Pictogramme de danger SGH ONU : 
- Mention d'avertissement : ATTENTION
- **Conseils de prudence SGH ONU**
 - **Prévention**
 - Se laver soigneusement après manipulation.
 - Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage.
 - **Réponse**
 - EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU : laver abondamment à l'eau et au savon.
 - Traitement spécifique, voir les instructions supplémentaires de premiers secours.
 - Enlever les vêtements contaminés et les laver avant réutilisation.
 - En cas d'irritation cutanée : consulter un médecin.
 - EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX : rincer soigneusement à l'eau pendant plusieurs minutes. Enlever les lentilles de contact si la victime en porte et si elles peuvent être facilement enlevées. Continuer à rincer.
 - Si l'irritation oculaire persiste : consulter un médecin.
 - Appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin en cas de malaise.

9 Préparation et conservation de l'échantillon

Échantillons d'écouvillons rectaux ou périrectaux :

Pour les écouvillons à utiliser, voir Section 6.3, Matériels requis mais non fournis.

- Recueil d'un double écouvillon rectal : Insérer avec précaution les deux extrémités de l'écouvillon sur environ 1 cm, au-delà du sphincter anal et tourner délicatement. Voir « Matériel requis mais non fourni » pour les écouvillons à utiliser et la Figure 1 et la Figure 2 pour des exemples d'écouvillons acceptables et pas pour utilisation avec le test Xpert Carba-R.
- Recueil d'un double écouvillon périrectal : Insérer avec précaution les deux extrémités de l'écouvillon dans l'ouverture anale sur pas plus de 1 cm, avant le sphincter anal et tourner délicatement.
- Les écouvillons dans le tube de transport peuvent être conservés entre 15 et 28 °C pendant un maximum de cinq jours.
- La Figure 1 ci-dessous comporte des exemples d'échantillons d'écouvillons acceptables pour utilisation avec le test Xpert Carba-R, et la Figure 2 comporte des exemples d'échantillons d'écouvillons fortement souillés ne devant pas être utilisés avec le test Xpert Carba-R.



Figure 1. Exemples d'échantillons d'écouvillons acceptables pour le test Xpert Carba-R

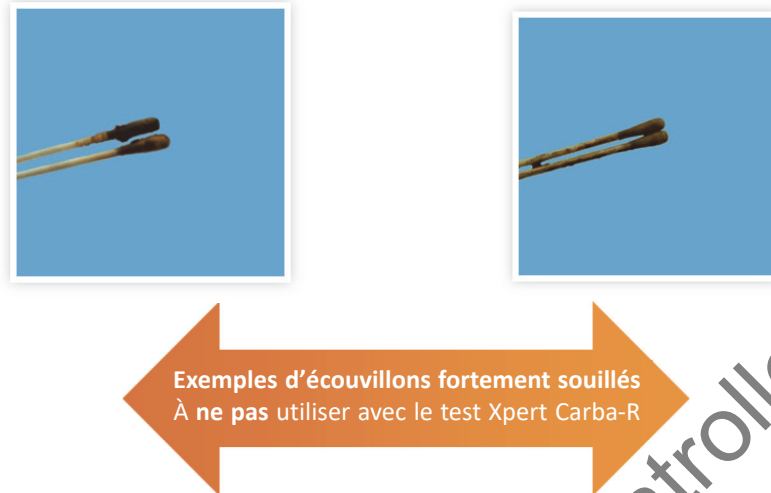


Figure 2. Exemples d'échantillons d'écouvillons inacceptables pour le test Xpert Carba-R

Isolats bactériens :

1. Les organismes doivent être identifiés et le statut de non sensibilité aux carbapénèmes doit être déterminé conformément à la notice actuelle du médicament approuvé par la FDA et à la dernière version de la directive M100 du CLSI²⁰ avant de réaliser le test Xpert Carba-R.
2. Inoculer l'organisme sur une boîte de gélose au sang ou de MacConkey, ensemercer en stries pour isoler et placer un disque de 10 µg de méropénème sur le premier quadrant de stries comme moyen de vérification que l'isolat garde sa non sensibilité aux carbapénèmes.
3. Incuber la boîte à 35 °C pendant 18 à 24 heures à l'air ambiant.
4. Utiliser la méthode de suspension directe des colonies en touchant les colonies isolées avec un écouvillon ou une anse pour préparer une suspension de l'isolat bactérien à 0,5 McFarland comme précisé dans la norme M07 approuvée par le CLSI.²¹ Les étapes sont également décrites ci-dessous.
 - A. Réaliser une suspension de colonies isolées sélectionnées sur une boîte de gélose (par ex., un milieu non sélectif comme une gélose au sang qui a été incubée pendant 18 à 24 heures) directement dans du bouillon ou une solution saline.
 - B. Ajuster la suspension pour obtenir une turbidité équivalente à un étalon de 0,5 McFarland. On obtient une suspension contenant environ $1 \text{ à } 2 \times 10^8$ UFC/ml pour *E. coli* ATCC (American Type Culture Collection) 25922.
 - C. Utiliser un dispositif photométrique ou, en cas de contrôle visuel, utiliser une lumière adéquate pour comparer le tube d'inoculum à l'étalon de 0,5 McFarland placés contre une carte à fond blanc avec des lignes noires de contraste.

10 Procédure

10.1 Préparation de la cartouche

Important	Placer la cartouche dans l'instrument GeneXpert dans les 30 minutes qui suivent l'ajout de l'échantillon dans la cartouche.
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sortir une cartouche de test Xpert Carba-R, un flacon de réactif échantillon et une pipette de transfert du kit. Ouvrir le flacon de réactif échantillon. 2. Pour ajouter l'échantillon à la cartouche : <ul style="list-style-type: none"> • Pour les échantillons d'écouvillons rectaux ou périrectaux, pour ajouter l'échantillon d'écouvillon à la cartouche : <ul style="list-style-type: none"> • De la paire d'écouvillons, placer un écouvillon dans le flacon de réactif échantillon. Remettre l'écouvillon non utilisé dans le tube de transport et le ranger.
Remarque	Se référer à la Section 9 pour les conditions de conservation des échantillons d'écouvillons rectaux ou périrectaux. Le deuxième écouvillon restant peut servir à une répétition du test.

Remarque Se référer à la Section 14, Procédure de répétition du test, pour recommencer le test pour des échantillons d'écouillons rectaux ou péirectaux.

- Tenir l'écouillon par sa tige près du bord du flacon, soulever l'écouillon de quelques millimètres du fond du flacon et pencher la tige sur le bord du flacon pour la casser au niveau de la rainure, en laissant l'écouillon suffisamment court pour lui permettre de tenir dans le flacon et pour pouvoir fermer hermétiquement le capuchon.
- Pour les isolats bactériens, afin d'ajouter la suspension de l'isolat à 0,5 McFarland à la cartouche :
 - Mélanger la suspension à 0,5 McFarland au vortex. En utilisant une anse de 10 µl, transférer 10 µl de la suspension à 0,5 McFarland dans un flacon de 5 ml de réactif échantillon. Faire tourbillonner l'anse au minimum trois fois dans le réactif échantillon. Après le test initial, l'échantillon restant dans le flacon de réactif échantillon peut être gardé entre 2 °C et 28 °C pendant un maximum de cinq jours dans le cas où une répétition du test serait nécessaire.

Remarque Se référer à la Section 14, Procédure de répétition du test, pour des instructions sur la manière de répéter le test pour des échantillons d'isolats bactériens.

Remarque Vérifier que l'anse de 10 µl est remplie d'échantillon et que la suspension d'échantillon dans l'anse ne s'écoule pas lors du transfert de la suspension à 0,5 McFarland dans le réactif échantillon.

3. Fermer hermétiquement le capuchon du flacon de réactif échantillon et mélanger au vortex à vitesse élevée pendant 10 secondes.
4. Ouvrir le couvercle de la cartouche. Ouvrir le capuchon du réactif échantillon. A l'aide de la pipette de transfert fournie, aspirer l'échantillon préparé (réactif échantillon contenant l'échantillon de l'Étape 2) jusqu'au repère sur la pipette (qui correspond à environ 1,7 ml ; voir la Figure 3) puis transférer la substance dans la grande ouverture de la chambre échantillon (voir la figure 4) de la cartouche de test Xpert Carba-R.
5. Fermer le couvercle de la cartouche et placer la cartouche dans l'instrument GeneXpert dans les 30 minutes suivant l'ajout de l'échantillon à la cartouche.

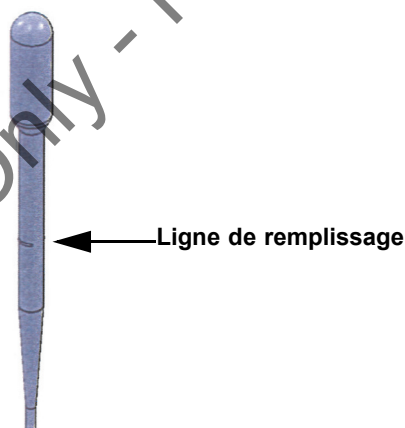


Figure 3. Pipette de transfert pour transférer l'échantillon dans la cartouche

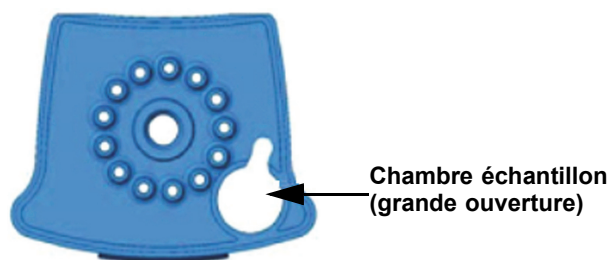


Figure 4. Cartouche de test Xpert Carba-R (vue de dessus)

10.2 Démarrage du test

Important	<p>Avant de démarrer le test, s'assurer que le fichier de définition du test Xpert Carba-R est importé dans le logiciel. Cette section énumère les étapes de base pour l'exécution du test. Pour obtenir des instructions détaillées, consulter le <i>Manuel d'utilisation du système GeneXpert Dx System</i> ou le <i>Manuel d'utilisation du système GeneXpert Infinity</i>.</p>
Remarque	<p>Les étapes à suivre peuvent être différentes si l'administrateur du système a modifié le schéma opérationnel par défaut du système. Le schéma opérationnel par défaut est décrit ci-dessous.</p>
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mettre le système d'instrument GeneXpert sous tension : <ul style="list-style-type: none"> • Avec l'instrument GeneXpert Dx, commencer par mettre l'instrument sous tension, puis allumer l'ordinateur. Le logiciel GeneXpert se lancera automatiquement ou nécessitera un double-clic sur l'icône de raccourci du logiciel GeneXpert Dx sur le bureau Windows®. <li style="text-align: center;">ou • Si l'instrument GeneXpert Infinity est utilisé, allumer l'instrument. Le logiciel Xpertise se lancera automatiquement ou nécessitera un double-clic sur l'icône de raccourci du logiciel Xpertise sur le bureau Windows. 2. Se connecter au logiciel du système GeneXpert en saisissant le nom d'utilisateur et le mot de passe. 3. Dans la fenêtre du système GeneXpert, cliquer sur Créer un test (Create Test) (GeneXpert Dx) ou cliquer sur Commandes (Orders) et Commander test (Order Test) (Infinity). 4. Lire le n° Id du patient (Patient ID) (facultatif). S'assurer, le cas échéant, de saisir correctement le n° Id du patient (Patient ID). Le n° ID du patient (Patient ID) est associé aux résultats du test et il est indiqué dans la fenêtre Afficher les résultats (View Results). 5. Lire ou saisir le n° Id de l'échantillon (Sample ID). S'assurer, le cas échéant, de saisir correctement le n° Id de l'échantillon (Sample ID). Le n° Id de l'échantillon (Sample ID) est associé aux résultats du test et il est indiqué dans la fenêtre Afficher les résultats (View Results). 6. Scanner le code-barres sur la cartouche de test Xpert Carba-R. Grâce aux informations du code-barres, le logiciel remplit automatiquement les cases des champs suivants : Sélectionner un test (Select Assay), N° du lot de réactif (Reagent Lot ID), N° de série de la cartouche (Cartridge SN) et Date d'expiration (Expiration Date).
Remarque	<p>Si le code-barres de la cartouche Xpert Carba-R ne se scanne pas, préparer un nouveau test en suivant la procédure de répétition du test à la Section 14.</p>
	<ol style="list-style-type: none"> 7. Cliquer sur Démarrer le test (Start Test) (GeneXpert Dx) ou sur Soumettre (Submit) (Infinity). Saisir le mot de passe s'il est demandé. 8. Pour le système GeneXpert Infinity, placer la cartouche sur le tapis roulant. La cartouche sera automatiquement chargée, le test sera exécuté et la cartouche usagée sera placée dans le conteneur à déchets. <li style="text-align: center;">ou Pour l'instrument GeneXpert Dx : <ol style="list-style-type: none"> A. Ouvrir la porte du module de l'instrument avec le voyant vert clignotant et charger la cartouche. B. Fermer la porte. Le test démarre et le voyant vert arrête de clignoter. Lorsque le test est terminé, le voyant s'éteint. C. Attendre que le système déverrouille la porte du module avant de l'ouvrir. Puis, enlever la cartouche. D. Éliminer les cartouches usagées dans des conteneurs à déchets pour échantillons appropriés, selon les pratiques habituelles de l'établissement.

10.3 Affichage et impression des résultats

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

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

11 Contrôle qualité

CONTROL Contrôles qualité intégrés

Chaque test comprend un contrôle du traitement de l'échantillon et un contrôle de vérification de la sonde.

- **Contrôle du traitement de l'échantillon (CTE)** – S'assure que l'échantillon a été traité correctement. Le CTE comprend des spores de *Bacillus globigii* sous la forme d'une bille sèche qui est placée dans chaque cartouche pour vérifier le traitement adéquat de l'échantillon. Le CTE vérifie que la lyse de la bactérie a eu lieu, si les organismes sont présents, et vérifie que le traitement de l'échantillon est adéquat. En outre, ce contrôle détecte l'inhibition de la PCR en temps réel associée à l'échantillon, assure que les conditions de la réaction PCR (température et durée) sont appropriées pour la réaction d'amplification et vérifie que les réactifs PCR sont fonctionnels.

Le CTE doit être positif dans un échantillon négatif et peut être négatif ou positif dans un échantillon positif. Le CTE est réussi s'il répond aux critères d'acceptation validés.

- **Contrôle de vérification de la sonde (CVS)** – Avant le début de la réaction PCR, le GeneXpert System mesure le signal de fluorescence des sondes pour surveiller la réhydratation des billes, le remplissage des tubes réactionnels, l'intégrité de la sonde et la stabilité du fluorochrome. La vérification de la sonde réussit si elle répond aux critères d'acceptation attribués.

Contrôles externes

Les contrôles externes décrits à la Section 6.4 sont disponibles mais ne sont pas fournis. Ils peuvent être utilisés conformément aux organisations d'accréditation locales, régionales et nationales, selon les besoins. Toujours utiliser les contrôles externes en respectant les instructions du fabricant.

12 Interprétation des résultats

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

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

Remarque

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

Résultat	Interprétation
IMP DÉTECTÉ (IMP DETECTED) ; VIM NON DÉTECTÉ (VIM NOT DETECTED) ; NDM NON DÉTECTÉ (NDM NOT DETECTED) ; KPC NON DÉTECTÉ (KPC NOT DETECTED) ; OXA48 NON DÉTECTÉ (OXA48 NOT DETECTED) Voir la Figure 5.	La séquence de l'ADN cible IMP est détectée ; les séquences des ADN cibles VIM, NDM, KPC et OXA-48 ne sont pas détectées. <ul style="list-style-type: none"> • La valeur Ct obtenue par amplification PCR de l'ADN cible IMP est comprise dans la plage valide, et le niveau de fluorescence est supérieur au seuil minimal défini ; les séquences des ADN cibles VIM, NDM, KPC et OXA-48 sont absentes ou inférieures au niveau de détection du test. • CTE : sans objet. Le CTE est ignoré car l'amplification de l'ADN cible IMP peut entrer en compétition avec ce contrôle. • CVS : RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification de la sonde ont réussi. • Les stratégies thérapeutiques utilisant des agents antimicrobiens, tels que des combinaisons d'inhibiteurs des bêta-lactamines/bêta-lactamases ayant une activité limitée voire nulle contre les bactéries produisant des métallo-bêta-lactamases, doivent être utilisées avec précaution. Des résultats du test Xpert Carba-R montrant la présence des gènes <i>bla</i>_{IMP}, <i>bla</i>_{VIM} et <i>bla</i>_{NDM} de métallo-bêta-lactamases à partir de colonies pures des organismes revendiqués peuvent aider à établir une stratégie thérapeutique pour les patients atteints ou présentant un soupçon d'infection par des bactéries non sensibles aux carbapénèmes.

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

Résultat	Interprétation
IMP NON DÉTECTÉ (IMP NOT DETECTED) ; VIM DÉTECTÉ (VIM DETECTED) ; NDM NON DÉTECTÉ (NDM NOT DETECTED) ; KPC NON DÉTECTÉ (KPC NOT DETECTED) ; OXA48 NON DÉTECTÉ (OXA48 NOT DETECTED) Voir la Figure 6.	<p>La séquence de l'ADN cible VIM est détectée ; les séquences des ADN cibles IMP, NDM, KPC et OXA-48 ne sont pas détectées.</p> <ul style="list-style-type: none"> La valeur Ct obtenue par amplification PCR de l'ADN cible VIM est comprise dans la plage valide, et le niveau de fluorescence est supérieur au seuil minimal défini ; les séquences des ADN cibles IMP, NDM, KPC et OXA-48 sont absentes ou inférieures au niveau de détection du test. CTE : sans objet. Le CTE est ignoré car l'amplification de l'ADN cible VIM peut entrer en compétition avec ce contrôle. CVS : RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification de la sonde ont réussi. Les stratégies thérapeutiques utilisant des agents antimicrobiens, tels que des combinaisons d'inhibiteurs des bêta-lactamines/bêta-lactamases ayant une activité limitée voire nulle contre les bactéries produisant des métallo-bêta-lactamases, doivent être utilisées avec précaution. Des résultats du test Xpert Carba-R montrant la présence des gènes <i>bla_{IMP}</i>, <i>bla_{VIM}</i> et <i>bla_{NDM}</i> de métallo-bêta-lactamases à partir de colonies pures des organismes revendiqués peuvent aider à établir une stratégie thérapeutique pour les patients atteints ou présentant un soupçon d'infection par des bactéries non sensibles aux carbapénèmes.
IMP NON DÉTECTÉ (IMP NOT DETECTED) ; VIM DÉTECTÉ (VIM DETECTED) ; NDM DÉTECTÉ (NDM DETECTED) ; KPC NON DÉTECTÉ (KPC NOT DETECTED) ; OXA48 NON DÉTECTÉ (OXA48 NOT DETECTED) Voir la Figure 7.	<p>Les séquences des ADN cibles VIM et NDM sont détectées ; les séquences des ADN cibles IMP, KPC et OXA-48 ne sont pas détectées.</p> <ul style="list-style-type: none"> La valeur Ct obtenue par amplification PCR des ADN cibles VIM et NDM est comprise dans la plage valide, et le niveau de fluorescence est supérieur au seuil minimal défini ; les séquences des ADN cibles IMP, KPC et OXA-48 sont absentes ou inférieures au niveau de détection du test. CTE : sans objet. Le CTE est ignoré car l'amplification des ADN cibles VIM et NDM peut entrer en compétition avec ce contrôle. CVS : RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification de la sonde ont réussi. Les stratégies thérapeutiques utilisant des agents antimicrobiens, tels que des combinaisons d'inhibiteurs des bêta-lactamines/bêta-lactamases ayant une activité limitée voire nulle contre les bactéries produisant des métallo-bêta-lactamases, doivent être utilisées avec précaution. Des résultats du test Xpert Carba-R montrant la présence des gènes <i>bla_{IMP}</i>, <i>bla_{VIM}</i> et <i>bla_{NDM}</i> de métallo-bêta-lactamases à partir de colonies pures des organismes revendiqués peuvent aider à établir une stratégie thérapeutique pour les patients atteints ou présentant un soupçon d'infection par des bactéries non sensibles aux carbapénèmes.
IMP DÉTECTÉ (IMP DETECTED) ; VIM NON DÉTECTÉ (VIM NOT DETECTED) ; NDM DÉTECTÉ (NDM DETECTED) ; KPC NON DÉTECTÉ (KPC NOT DETECTED) ; OXA48 NON DÉTECTÉ (OXA48 NOT DETECTED) Voir la Figure 8.	<p>Les séquences des ADN cibles IMP et NDM sont détectées ; les séquences des ADN cibles VIM, KPC et OXA-48 ne sont pas détectées.</p> <ul style="list-style-type: none"> La valeur Ct obtenue par amplification PCR des ADN cibles IMP et NDM est comprise dans la plage valide, et le niveau de fluorescence est supérieur au seuil minimal défini ; les séquences des ADN cibles VIM, KPC et OXA-48 sont absentes ou inférieures au niveau de détection du test. CTE : sans objet. Le CTE est ignoré car l'amplification des ADN cibles IMP et NDM peut entrer en compétition avec ce contrôle. CVS : RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification de la sonde ont réussi. Les stratégies thérapeutiques utilisant des agents antimicrobiens, tels que des combinaisons d'inhibiteurs des bêta-lactamines/bêta-lactamases ayant une activité limitée voire nulle contre les bactéries produisant des métallo-bêta-lactamases, doivent être utilisées avec précaution. Des résultats du test Xpert Carba-R montrant la présence des gènes <i>bla_{IMP}</i>, <i>bla_{VIM}</i> et <i>bla_{NDM}</i> de métallo-bêta-lactamases à partir de colonies pures des organismes revendiqués peuvent aider à établir une stratégie thérapeutique pour les patients atteints ou présentant un soupçon d'infection par des bactéries non sensibles aux carbapénèmes.

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

Résultat	Interprétation
IMP DÉTECTÉ (IMP DETECTED) ; VIM DÉTECTÉ (VIM DETECTED) ; NDM NON DÉTECTÉ (NDM NOT DETECTED) ; KPC NON DÉTECTÉ (KPC NOT DETECTED) ; OXA48 DÉTECTÉ (OXA48 DETECTED) Voir la Figure 9.	<p>Les séquences des ADN cibles IMP, VIM et OXA-48 sont détectées ; les séquences des ADN cibles NDM et KPC ne sont pas détectées.</p> <ul style="list-style-type: none"> La valeur Ct obtenue par amplification PCR des ADN cibles IMP, VIM et OXA-48 est comprise dans la plage valide, et le niveau de fluorescence est supérieur au seuil minimal défini ; les séquences des ADN cibles KPC et NDM sont absentes ou inférieures au niveau de détection du test. CTE : sans objet. Le CTE est ignoré car l'amplification des ADN cibles IMP, VIM et OXA-48 peut entrer en compétition avec ce contrôle. CVS : RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification de la sonde ont réussi. Les stratégies thérapeutiques utilisant des agents antimicrobiens, tels que des combinaisons d'inhibiteurs des bêta-lactamines/bêta-lactamases ayant une activité limitée voire nulle contre les bactéries produisant des métallo-bêta-lactamases, doivent être utilisées avec précaution. Des résultats du test Xpert Carba-R montrant la présence des gènes <i>bla_{IMP}</i>, <i>bla_{VIM}</i> et <i>bla_{NDM}</i> de métallo-bêta-lactamases à partir de colonies pures des organismes revendiqués peuvent aider à établir une stratégie thérapeutique pour les patients atteints ou présentant un soupçon d'infection par des bactéries non sensibles aux carbapénèmes.
IMP DÉTECTÉ (IMP DETECTED) ; VIM DÉTECTÉ (VIM DETECTED) ; NDM DÉTECTÉ (NDM DETECTED) ; KPC NON DÉTECTÉ (KPC NOT DETECTED) ; OXA48 DÉTECTÉ (OXA48 DETECTED) Voir la Figure 10.	<p>Les séquences des ADN cibles IMP, VIM, NDM et OXA-48 sont détectées ; la séquence de l'ADN cible KPC n'est pas détectée.</p> <ul style="list-style-type: none"> La valeur Ct obtenue par amplification PCR des ADN cibles IMP, VIM, NDM et OXA-48 est comprise dans la plage valide, et le niveau de fluorescence est supérieur au seuil minimal défini ; la séquence de l'ADN cible KPC est absente ou inférieure au niveau de détection du test. CTE : sans objet. Le CTE est ignoré car l'amplification des ADN cibles IMP, VIM, NDM et OXA-48 peut entrer en compétition avec ce contrôle. CVS : RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification de la sonde ont réussi. Les stratégies thérapeutiques utilisant des agents antimicrobiens, tels que des combinaisons d'inhibiteurs des bêta-lactamines/bêta-lactamases ayant une activité limitée voire nulle contre les bactéries produisant des métallo-bêta-lactamases, doivent être utilisées avec précaution. Des résultats du test Xpert Carba-R montrant la présence des gènes <i>bla_{IMP}</i>, <i>bla_{VIM}</i> et <i>bla_{NDM}</i> de métallo-bêta-lactamases à partir de colonies pures des organismes revendiqués peuvent aider à établir une stratégie thérapeutique pour les patients atteints ou présentant un soupçon d'infection par des bactéries non sensibles aux carbapénèmes.
IMP DÉTECTÉ (IMP DETECTED) ; VIM DÉTECTÉ (VIM DETECTED) ; NDM DÉTECTÉ (NDM DETECTED) ; KPC DÉTECTÉ (KPC DETECTED) ; OXA48 DÉTECTÉ (OXA48 DETECTED) Voir la Figure 11.	<p>Les séquences des ADN cibles IMP, VIM, NDM, KPC et OXA-48 sont détectées.</p> <ul style="list-style-type: none"> L'amplification PCR des ADN cibles IMP, VIM, NDM, KPC et OXA-48 donne une valeur Ct dans la plage de validité et un niveau de fluorescence supérieur au seuil défini. CTE : sans objet. Le CTE est ignoré car l'amplification des ADN cibles IMP, VIM, NDM, KPC et OXA-48 peut entrer en compétition avec ce contrôle. CVS : RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification de la sonde ont réussi. Les stratégies thérapeutiques utilisant des agents antimicrobiens, tels que des combinaisons d'inhibiteurs des bêta-lactamines/bêta-lactamases ayant une activité limitée voire nulle contre les bactéries produisant des métallo-bêta-lactamases, doivent être utilisées avec précaution. Des résultats du test Xpert Carba-R montrant la présence des gènes <i>bla_{IMP}</i>, <i>bla_{VIM}</i> et <i>bla_{NDM}</i> de métallo-bêta-lactamases à partir de colonies pures des organismes revendiqués peuvent aider à établir une stratégie thérapeutique pour les patients atteints ou présentant un soupçon d'infection par des bactéries non sensibles aux carbapénèmes.

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

Résultat	Interprétation
IMP NON DÉTECTÉ (IMP NOT DETECTED) ; VIM NON DÉTECTÉ (VIM NOT DETECTED) ; NDM NON DÉTECTÉ (NDM NOT DETECTED) ; KPC NON DÉTECTÉ (KPC NOT DETECTED) ; OXA48 NON DÉTECTÉ (OXA48 NOT DETECTED) Voir la Figure 12.	<p>Les séquences des ADN cibles IMP, VIM, NDM, KPC et OXA-48 ne sont pas détectées.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les séquences des ADN cibles IMP, VIM, NDM, KPC et OXA-48 sont absentes ou inférieures au niveau de détection du test. • CTE : RÉUSSITE (PASS) ; l'amplification PCR de l'ADN cible du CTE donne une valeur Ct dans la plage de validité et un niveau de fluorescence supérieur au seuil défini. • CVS : RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification de la sonde ont réussi.
NON VALIDE (INVALID) Voir la Figure 13.	<p>La présence ou l'absence des séquences des ADN cibles IMP, VIM, NDM, KPC et OXA-48 ne peut pas être déterminée. Suivre les consignes de la Section 14, Procédure de répétition du test pour répéter le test.</p> <ul style="list-style-type: none"> • CTE : ÉCHEC (FAIL) ; aucune amplification PCR de la séquence d'ADN du CTE, ou la valeur Ct du CTE n'est pas comprise dans la plage de validité et le niveau de fluorescence est inférieur au seuil défini. • CVS : RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification de la sonde ont réussi.
ERREUR (ERROR)	<p>La présence ou l'absence des séquences des ADN cibles IMP, VIM, NDM, KPC et OXA-48 ne peut pas être déterminée. Suivre les consignes de la Section 14, Procédure de répétition du test pour répéter le test.</p> <ul style="list-style-type: none"> • CTE : PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) • CVS : ÉCHEC (FAIL)* ; échec d'un ou plusieurs résultats de vérification de la sonde. Le CVS n'a probablement pas réussi en raison du remplissage incorrect d'un tube réactionnel ou parce qu'un problème d'intégrité de la sonde a été détecté. <p>* Si la vérification de la sonde a réussi, l'erreur est due à une défaillance d'un composant du système.</p>
PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT)	<p>La présence ou l'absence des séquences des ADN cibles IMP, VIM, NDM, KPC et OXA-48 ne peut pas être déterminée. Suivre les consignes de la Section 14, Procédure de répétition du test pour répéter le test. Les données recueillies sont insuffisantes pour produire un résultat de test (par exemple, l'opérateur a interrompu un test en cours ou une panne de courant s'est produite).</p> <ul style="list-style-type: none"> • CTE : PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) • CVS : Sans objet

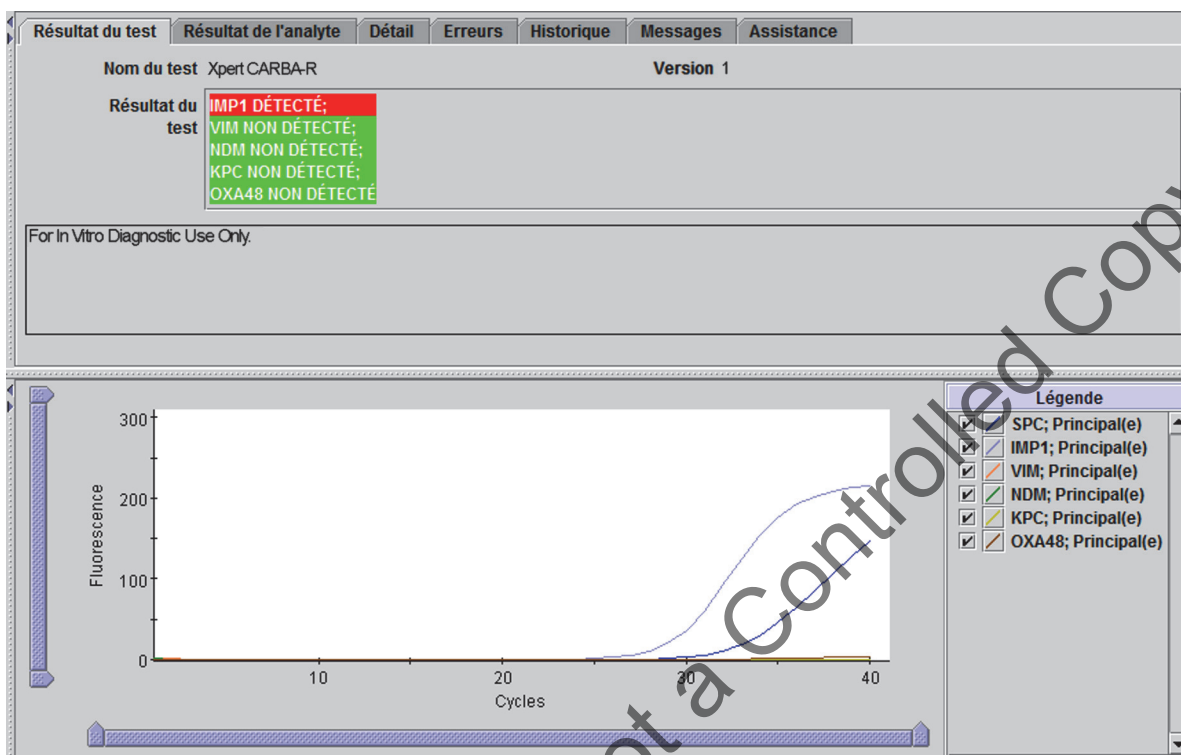


Figure 5. Test Carba-R – IMP détecté

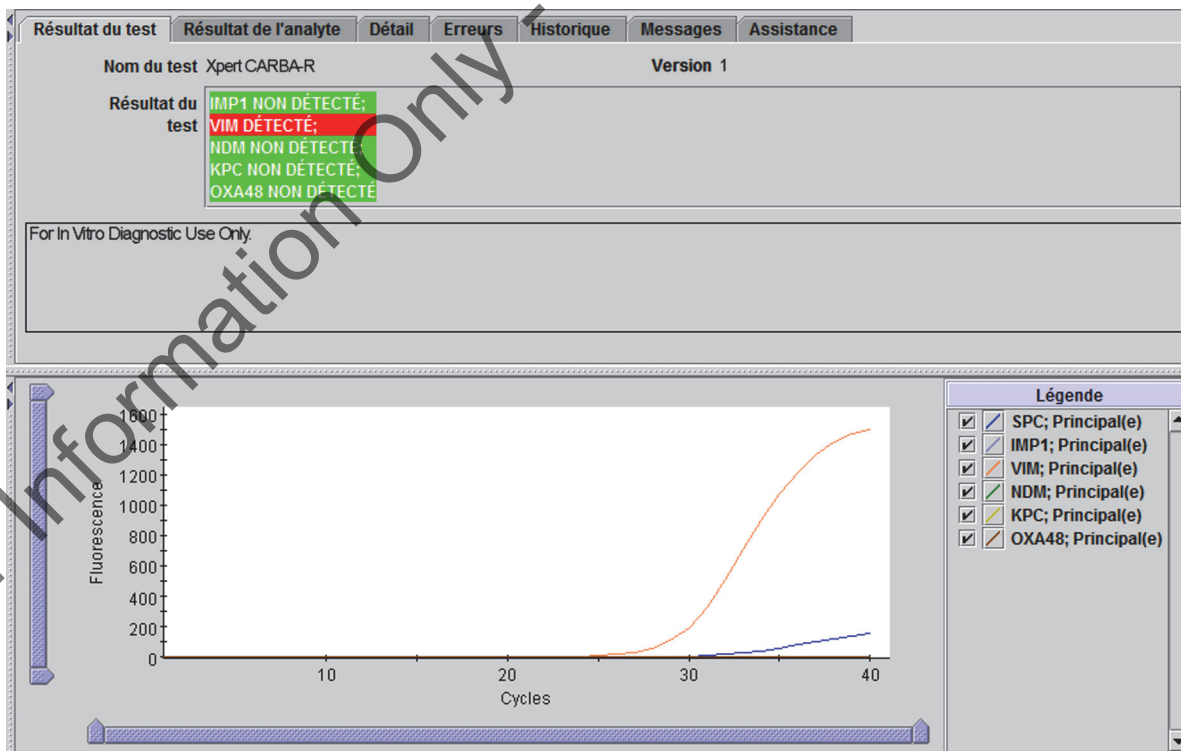


Figure 6. Test Carba-R – VIM détecté

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

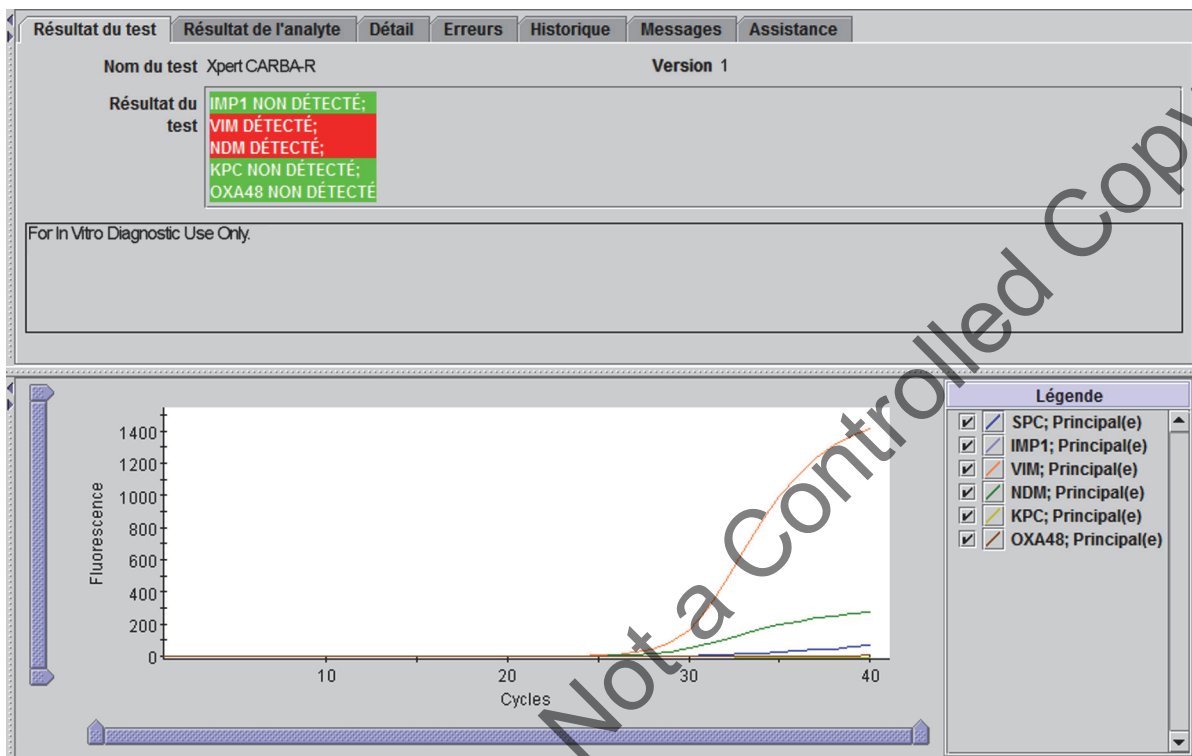


Figure 7. Test Carba-R – VIM et NDM détectés

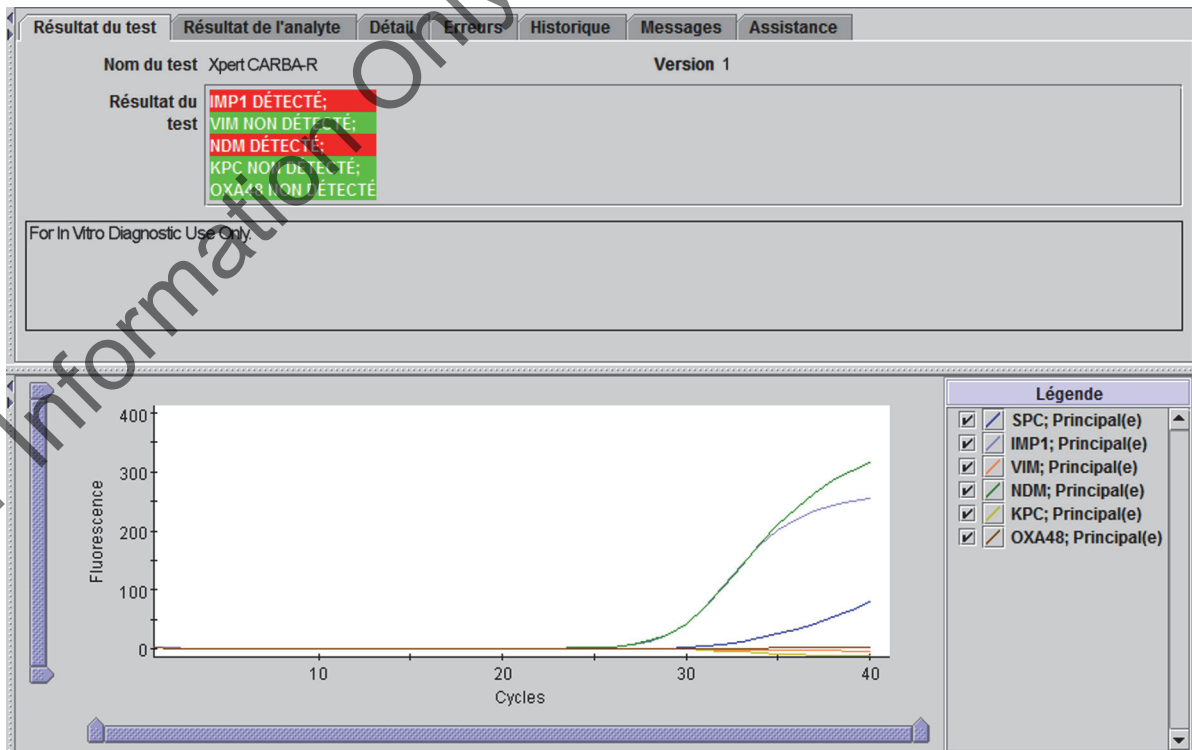


Figure 8. Test Carba-R – IMP et NDM détectés



Figure 9. Test Carba-R – IMP, VIM et OXA-48 détectés

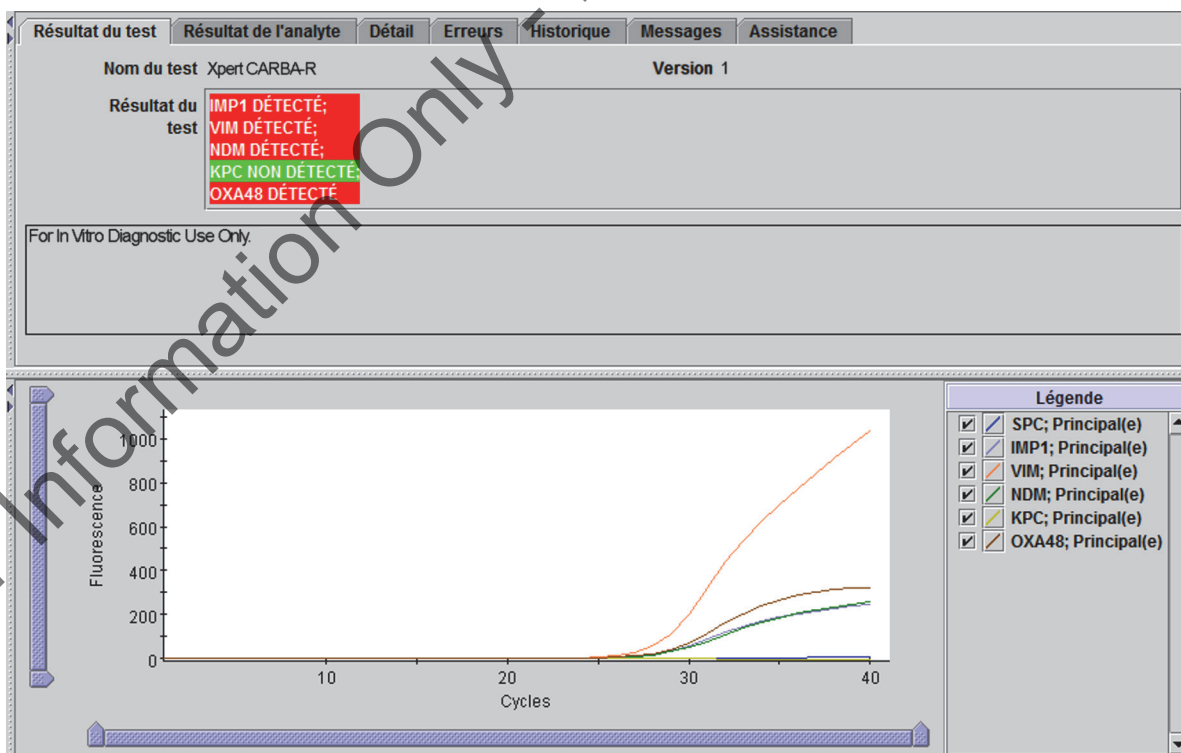


Figure 10. Test Carba-R – IMP, VIM, NDM et OXA-48 détectés

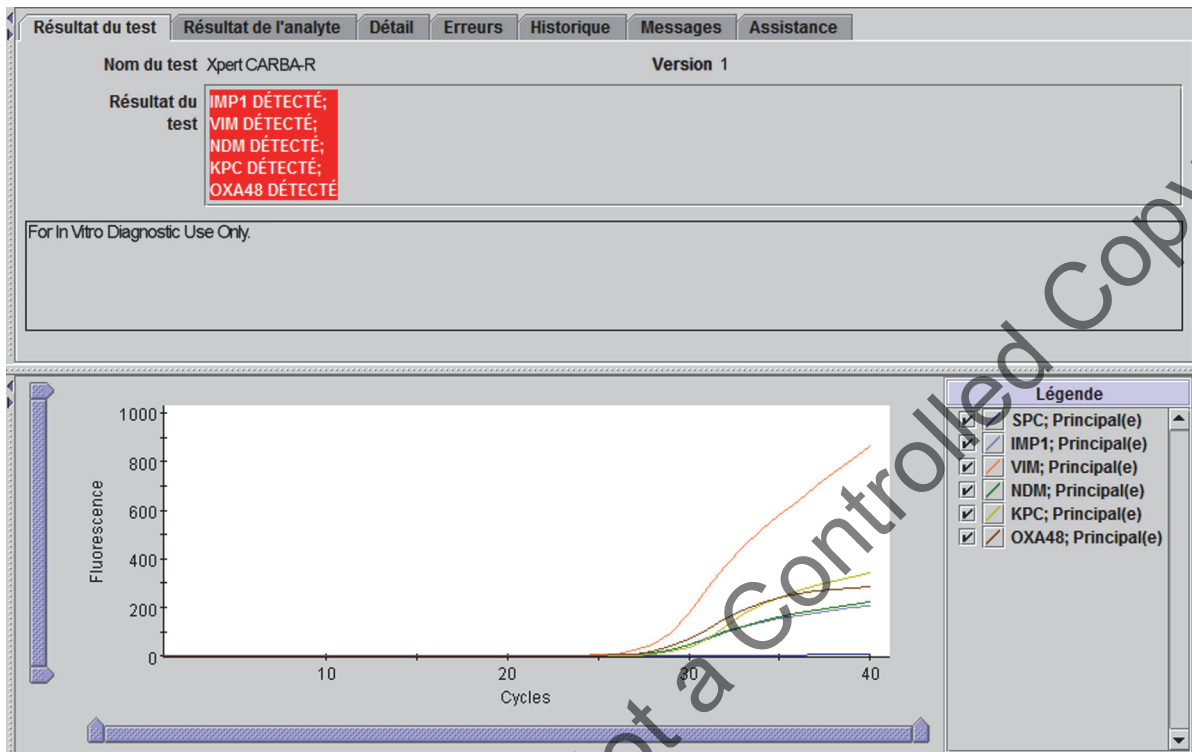


Figure 11. Test Carba-R – IMP, VIM, NDM, KPC et OXA-48 détectés

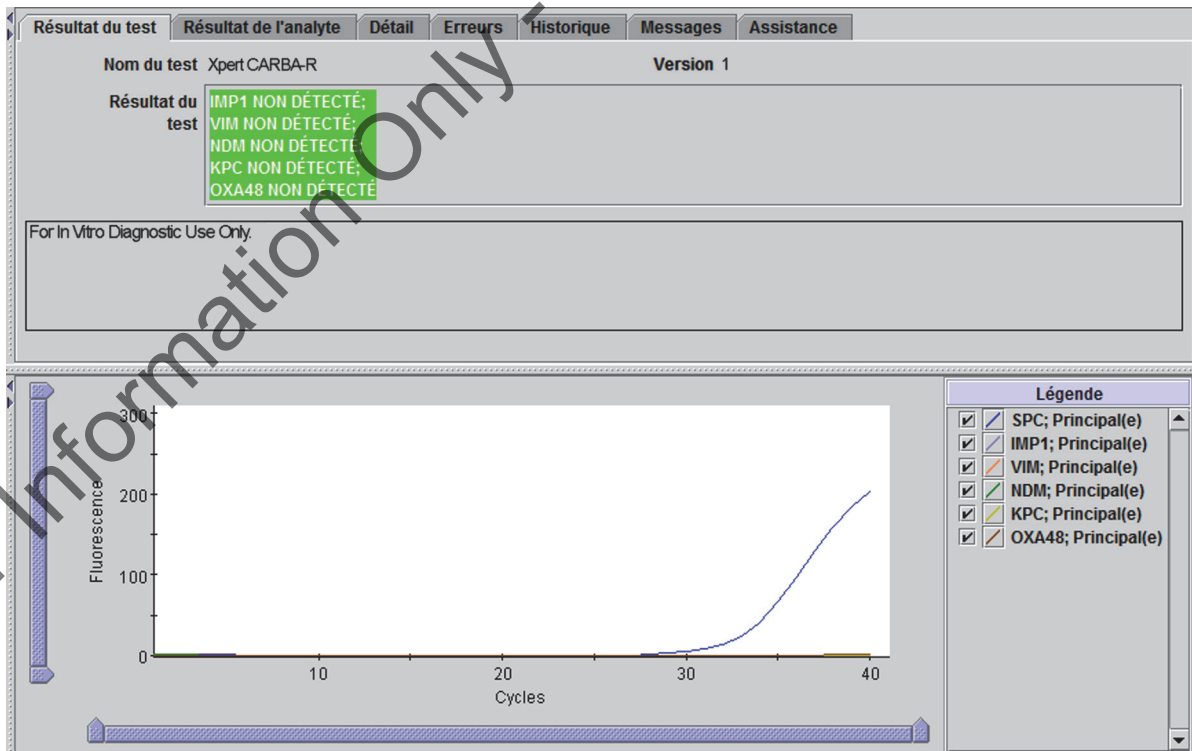


Figure 12. Test Carba-R – IMP, VIM, NDM, KPC et OXA-48 non détectés

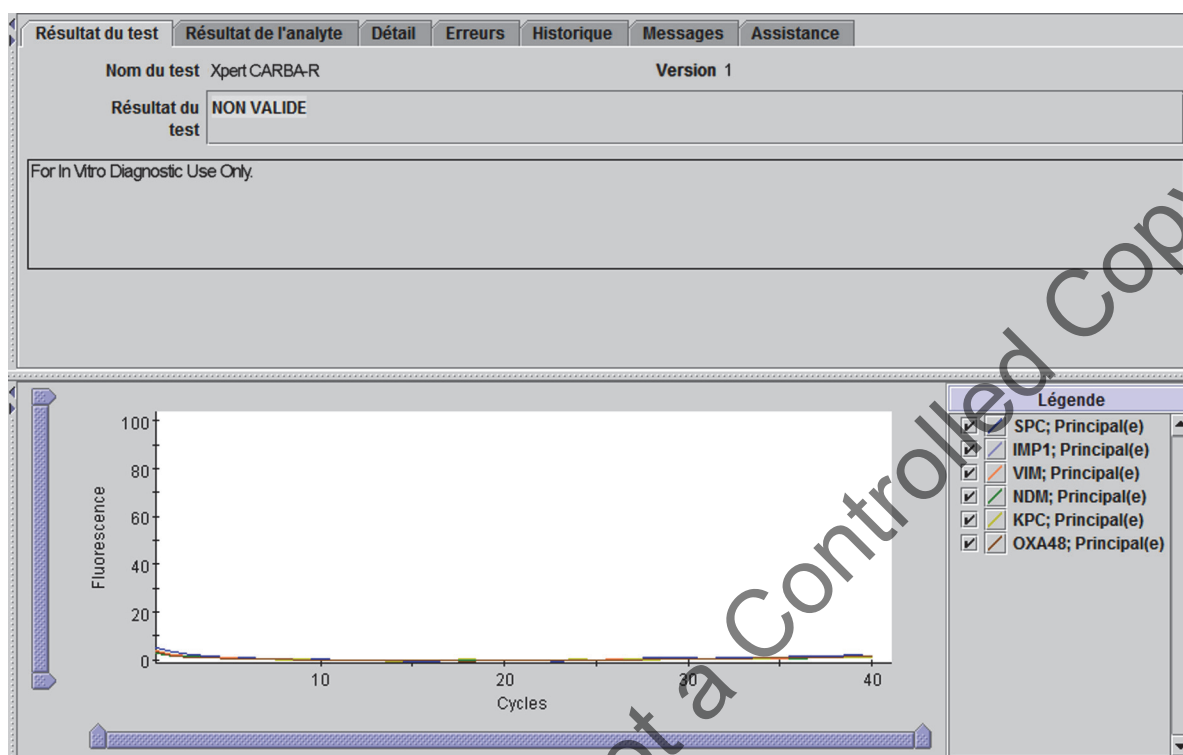


Figure 13. Test Carba-R – Non valide

13 Raisons pour lesquelles le test doit être répété

Répéter le test en utilisant une nouvelle cartouche (ne pas réutiliser la cartouche) et un nouveau flacon de réactif échantillon. Pour la procédure de répétition du test, voir la Section 14, Procédure de répétition du test.

- Un résultat **NON VALIDE (INVALID)** indique que le contrôle CTE a échoué. L'échantillon n'a pas été traité correctement, la PCR est inhibée ou le volume d'échantillon ajouté était inadéquat.
- Un résultat **ERREUR (ERROR)** indique que le contrôle de vérification de la sonde a échoué et que le test a été annulé, possiblement en raison d'un tube réactionnel mal rempli, de la détection d'un problème d'intégrité de la sonde, d'un dépassement des limites de pression maximale ou de la détection d'une erreur de positionnement de vanne.
- Un résultat **PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT)** indique que les données recueillies étaient insuffisantes. Par exemple, l'opérateur a interrompu un test en cours ou une panne de courant s'est produite.
- Si un contrôle externe ne réussit pas conformément aux attentes, répéter le test du contrôle externe et/ou contacter Service d'assistance technique de Cepheid pour assistance.

14 Procédure de répétition du test

14.1 Procédure de répétition du test d'échantillons d'écouvillon rectal et périrectal

1. Sortir une nouvelle cartouche, un nouveau flacon de réactif échantillon et une nouvelle pipette de transfert du kit.
2. Retirer l'écouvillon restant du récipient de transport.
3. Insérer l'écouvillon dans un nouveau flacon de réactif échantillon. Tenir l'écouvillon par sa tige près du bord du flacon, soulever l'écouvillon de quelques millimètres du fond du flacon et pencher la tige sur le bord du flacon pour la casser au niveau de la rainure, en laissant l'écouvillon suffisamment court pour lui permettre de tenir dans le flacon et pour pouvoir fermer hermétiquement le capuchon.
4. Fermer hermétiquement le capuchon du nouveau flacon de réactif échantillon et mélanger au vortex à vitesse élevée pendant 10 secondes.
5. Ouvrir le couvercle de la cartouche. À l'aide de la pipette de transfert fournie, aspirer le réactif échantillon jusqu'au repère sur la pipette, puis transférer la substance dans la chambre échantillon de la cartouche de test Xpert Carba-R.
6. Fermer le couvercle de la cartouche et placer la cartouche dans l'instrument GeneXpert dans les 30 minutes. Suivre la Section 10.2, Démarrage du test.

14.2 Procédure de répétition du test d'échantillons d'isolat bactérien

1. Sortir une nouvelle cartouche, un nouveau flacon de réactif échantillon et une nouvelle pipette de transfert du kit.
2. Transférer dans le nouveau flacon de réactif échantillon tout le contenu de l'échantillon restant dans le flacon de réactif échantillon.
3. Fermer hermétiquement le capuchon du nouveau flacon de réactif échantillon et mélanger au vortex à vitesse élevée pendant 10 secondes.
4. Ouvrir le couvercle de la cartouche. À l'aide de la pipette de transfert fournie, aspirer le réactif échantillon jusqu'au repère sur la pipette, puis transférer la substance dans la chambre échantillon de la cartouche de test Xpert Carba-R.
5. Fermer le couvercle de la cartouche et placer la cartouche dans l'instrument GeneXpert dans les 30 minutes. Suivre la Section 10.2, Démarrage du test.

Remarque Pour les isolats bactériens, ne pas réaliser la procédure de répétition du test plus d'une fois, car les dilutions répétées peuvent donner des résultats faussement négatifs.

15 Limites

15.1 Limites générales

- Le test Xpert Carba-R détecte *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} et *bla*_{IMP} à partir d'échantillons d'écouvillons rectaux et périrectaux et de colonies pures, et n'est pas destiné à l'identification bactérienne. La détection de ces séquences de gènes n'indique pas la présence d'organismes viables.
- Le test Xpert Carba-R n'est pas un outil de sous-typage et ne rend pas les variants des gènes *bla*_{IMP}, *bla*_{VIM}, *bla*_{NDM}, *bla*_{KPC} ou *bla*_{OXA-48}.
- Il a été montré que certaines espèces bactériennes telles que *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* présentent une résistance aux carbapénèmes en raison de mécanismes intrinsèques de résistance.
- La détection des autres gènes d'OXA-carbapénémase, autres que *bla*_{OXA-48} et *bla*_{OXA-181}, n'a pas été évaluée dans l'étude.
- Les analyses *in silico* utilisées pour prédire les variants détectés par le test se sont basées sur une comparaison des séquences de gène cible disponibles dans GenBank avec la séquence des oligonucléotides d'amorce et de sonde et celle des amplicons du test Xpert Carba-R pour chaque cible de gène. Les recherches BLAST pour l'analyse *in silico* ont été réalisées en 2014-2015. L'analyse *in silico* des nouvelles séquences de gène de variant déposées dans la base de données après 2015 pour les cinq gènes cibles n'a pas été réalisée.
- La présence de mutations ou de polymorphismes dans les régions de liaison à l'amorce ou à la sonde peut affecter la détection de variants actuels, nouveaux ou inconnus de *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} et *bla*_{IMP} et conduire à un résultat faussement négatif.
- Le test Xpert Carba-R génère un résultat IMP négatif lors de l'analyse d'échantillons contenant les séquences de gène IMP-7, IMP-13 ou IMP-14.
- Les performances du test Xpert Carba-R avec des organismes porteurs de gènes de carbapénémase non ciblés, autres que *bla*_{SPM}, *bla*_{SME} et *bla*_{IMP}, sont inconnues.
- Comme la détection des séquences de gène *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} et *bla*_{IMP} dépend du nombre d'organismes présents dans l'échantillon, la fiabilité des résultats dépend de la manipulation et de la conservation appropriées de l'échantillon.
- L'analyse par le test Xpert Carba-R doit être utilisée comme complément à d'autres méthodes disponibles.
- Les résultats du test Xpert Carba-R peuvent parfois afficher **NON VALIDE (INVALID)** en raison d'un échec du contrôle CTE, **ERREUR (ERROR)** ou **PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT)** et nécessiter une répétition du test, ce qui peut conduire à un retard de l'obtention des résultats définitifs.

15.2 Limitations des échantillons rectaux et périrectaux

- Les performances du test Xpert Carba-R n'ont pas été évaluées avec des échantillons d'écouvillons rectaux ou périrectaux provenant de patients en pédiatrie.
- Des études analytiques utilisant des combinaisons de deux populations de bactéries sur des échantillons d'écouvillons artificiels indiquent que lorsqu'une espèce de bactéries produisant des carbapénémases est inoculée à proximité de la LDD et qu'une autre espèce de bactéries produisant des carbapénémases est présente à des concentrations égales ou supérieures à 5×10^6 UFC/écouvillon, la faible cible de concentration peut ne pas être détectée. Une co-colonisation par deux ou plusieurs organismes produisant des carbapénémases a déjà été détectée avec le test Xpert Carba-R, mais cet évènement reste rare. L'absence de détection d'une seconde cible devrait avoir un impact minimal sur la gestion du patient du fait que des procédures d'isolement seraient mises en place pour les patients révélant des résultats positifs à un organisme produisant des carbapénémases.
- On peut observer une interférence avec le test Xpert Carba-R pour le sulfate de baryum à $> 0,1$ % m/v et le Pepto-Bismol à $> 0,01$ % m/v dans les tests avec échantillons de matrice d'écouvillons rectaux.
- On peut observer une interférence avec le test Xpert Carba-R pour le sulfate de baryum à $> 0,1$ % m/v et le Pepto-Bismol à $> 0,025$ % m/v dans les tests avec échantillons de matrice d'écouvillons périrectaux.
- Dans les échantillons d'écouvillons rectaux contenant la cible VIM, une interférence peut avoir lieu en présence de graisse fécale à une concentration de $0,25$ % m/v, résultant en des valeurs seuils de cycle retardé.
- En plus des groupes de *Pseudomonas aeruginosa* et d'*Acinetobacter baumannii* testés dans l'étude artificielle, d'autres non-*Enterobacteriaceae* ont également été évalués : *Pseudomonas stutzeri* (1), *Pseudomonas oryzihabitans* (1), *Pseudomonas putida* (2) et *Empedobacter brevis* (1). La performance du test Xpert Carba-R avec d'autres non-*Enterobacteriaceae* en dehors de ces six espèces n'a pas été évaluée et par conséquent demeure inconnue.
- Pour les échantillons d'écouvillons rectaux, le test Xpert Carba-R a révélé un pourcentage de concordance positif réduit (PCP de $55,6$ %) pour la détection de la séquence de gène bla_{VIM} dans *Pseudomonas aeruginosa*. Quatre (4) résultats faux négatifs ont été observés avec le test dans des échantillons dans lesquels *Pseudomonas aeruginosa* contenant la séquence bla_{VIM} a été récupéré par la méthode de référence.
- Pour les échantillons d'écouvillons rectaux, le test Xpert Carba-R a révélé un pourcentage de concordance positif (PCP de $85,7$ %) réduit pour la détection de la séquence du gène bla_{IMP} dans *Acinetobacter baumannii* pendant l'étude artificielle. De plus, un faible % de concordance total ($86,1$ %) à travers les sites pour l'étude de reproductibilité a été observé avec des échantillons contenant de faibles concentrations d'organismes recelant la séquence du gène bla_{IMP} .
- Les anaérobies résistants aux carbapénèmes potentiellement présents dans les échantillons fécaux n'ont pas été évalués par le test Xpert Carba-R.
- La détection de bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{VIM} , bla_{OXA-48} et/ou bla_{IMP} à partir des échantillons d'écouvillons rectaux et périrectaux peut provenir de microorganismes autres que *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*.
- La performance du test Xpert Carba-R avec des isolats sensibles contenant les séquences de gènes bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{VIM} , bla_{OXA-48} et/ou bla_{IMP} n'a pas été entièrement évaluée.

15.3 Limites des colonies pures

- En ce qui concerne les colonies pures, les performances du test Xpert Carba-R n'ont pas été évaluées avec des bactéries autres que les *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter baumannii*. Les organismes doivent être identifiés et leur statut de non sensibilité aux carbapénèmes doit être déterminé avant de réaliser le test Xpert Carba-R.
- Des résultats de test erronés peuvent se produire en raison de techniques de culture incorrectes, du non-respect des procédures recommandées pour la préparation de la suspension à $0,5$ McFarland ou des procédures de manipulation et de stockage, d'une erreur technique, d'une confusion dans les échantillons ou d'une concentration d'organismes dans l'échantillon trop basse pour être détectée par le test. Il est nécessaire de respecter scrupuleusement les instructions de cette notice afin d'éviter des résultats erronés.

16 Valeurs attendues

Dans l'étude clinique du test Xpert Carba-R, un total de 2543 échantillons composés d'écouvillons rectaux et périrectaux et d'échantillons artificiels ont été évalués à travers 8 sites d'étude à l'intérieur et en dehors des États-Unis. Les résultats du test Xpert Carba-R par rapport aux cultures et à l'analyse bidirectionnelle des séquences d'ADN par gène cible pour chacun des échantillons combinés prospectifs et artificiels sont présentés au Tableau 2.

Dans une étude clinique séparée portant sur le test Xpert Carba-R, 467 isolats bactériens ont été évalués au total dans 4 sites d'étude aux États-Unis et dans d'autres pays. Les résultats du test Xpert Carba-R par rapport à l'analyse bidirectionnelle des séquences d'ADN par gène cible pour chacun des deux types de gélose sont présentés aux Tableau 8, Tableau 9, Tableau 10, Tableau 11 et Tableau 12.

17 Caractéristiques de performance

17.1 Performances cliniques – Échantillons d'écouvillons rectaux et périrectaux

Les caractéristiques des performances du test Xpert Carba-R avec des échantillons d'écouvillons rectaux et périrectaux ont été déterminées dans une étude expérimentale multicentrique. Les pourcentages de concordance positif (PCP) et négatif (PCN) du test Xpert Carba-R ont été évalués par rapport à une méthode de référence de culture (bouillon d'enrichissement MacConkey) et d'analyse PCR/bidirectionnelle de séquences d'ADN.

Huit sites géographiquement différents (six à travers les États-Unis et deux en Europe) ont recueilli prospectivement des paires d'échantillons d'écouvillons rectaux ou périrectaux auprès de sujets hospitalisés ou dans des établissements de soins à long séjour. Conformément aux directives de la section 9 (Préparation et conservation des échantillons), les échantillons d'écouvillons rectaux et périrectaux fortement souillés ont été exclus de l'étude. En raison d'une faible prévalence de chacun des gènes cibles du test Xpert Carba-R en l'absence d'épidémie, des échantillons artificiels ont également été inclus dans l'étude.

Un écouvillon de la paire a été utilisé pour le test Xpert Carba-R. Le second écouvillon a été inoculé dans un bouillon d'enrichissement MacConkey et utilisé pour réaliser le test avec la méthode de référence. Un laboratoire de Bactériologie de référence a déterminé la présence d'organismes non sensibles aux carbapénèmes en cultivant le bouillon d'enrichissement MacConkey de chacun des échantillons. Le bouillon d'enrichissement MacConkey a été analysé pour détecter la présence d'organismes non sensibles aux carbapénèmes en l'ensemencant sur des géloses MacConkey et en appliquant un disque de méro-pénème. Pour les échantillons présentant une croissance de bactéries à Gram-négatif autour du disque de méro-pénème, la confirmation de non sensibilité aux carbapénèmes a été déterminée sur des colonies d'isolats à l'aide de la méthode de diffusion par disque (selon le document M02 du CLSI) ainsi que le document M100²⁰ du CLSI. L'ADN extrait des isolats non sensibles aux carbapénèmes a été purifié, quantifié et amplifié à l'aide d'amorces spécifiques aux cinq gènes cibles ; les régions amplifiées comprenaient davantage de bases que les régions amplifiées par le test Xpert Carba-R. La production de la taille appropriée de produit d'amplification a été confirmée sur le système Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, États-Unis).

Si les bandes présentes sur le système Bioanalyzer correspondaient à la taille attendue de l'amplicon de l'un des cinq gènes cibles détectés par le test Xpert Carba-R, l'amplicon de l'isolat était envoyé à un laboratoire indépendant pour réaliser une analyse de séquençage bidirectionnel de référence, qui était validée pour la détection des cinq cibles par le test Xpert Carba-R. Si aucune bande n'était présente sur le système Bioanalyzer pour aucun des cinq gènes cibles, l'isolat n'était pas envoyé pour réaliser l'analyse de séquence et le résultat de la méthode de référence était considéré négatif pour les cinq gènes cibles.

Résultats d'échantillons prospectifs obtenus avec le test Xpert Carba-R par rapport à la méthode de référence

Un total de 802 échantillons d'écouvillons rectaux prospectifs ont été inclus initialement dans cette étude clinique, sur lesquels 785 ont été admissibles pour inclusion. Des 785 échantillons admissibles, 755 ont été inclus dans l'ensemble final de données après exclusions reposant sur les écarts avec le protocole (y compris 16 organismes *Stenotrophomonas maltophilia* ayant été exclus en raison de leur résistance intrinsèque aux carbapénèmes testés).

Un total de 963 échantillons d'écouvillons périrectaux prospectifs ont été inclus initialement dans cette étude clinique, sur lesquels 947 ont été admissibles pour inclusion. Des 947 échantillons admissibles, 924 ont été inclus dans l'ensemble final de données après exclusions reposant sur les écarts avec le protocole (y compris 10 microorganismes *Stenotrophomonas maltophilia*, un organisme *Pseudomonas putida* et un organisme *Pseudomonas stutzeri* ayant été exclus en raison des critères de conception de l'étude).

Testés avec des échantillons d'écouvillons rectaux prospectifs, le test Xpert Carba-R a montré une plage de PCP allant de 60,0 % à 100 % pour les quatre cibles du test (*bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM} et *bla*_{OXA-48}) par rapport à la méthode de référence (Tableau 2). Le PCN pour les séquences de gène *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} et *bla*_{IMP} allait de 98,6 % à 99,9 % par rapport à la méthode de référence (Tableau 2).

Testés avec des échantillons d'écouvillons périrectaux prospectifs, le test Xpert Carba-R a montré un PCP de 100 % pour les trois cibles du test (*bla*_{NDM}, *bla*_{KPC} et *bla*_{OXA-48}) par rapport à la méthode de référence. Le PCN pour les séquences de gène *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} et *bla*_{IMP} allait de 99,6 % à 100 % par rapport à la méthode de référence (Tableau 2).

Avec les échantillons d'écouvillons rectaux et périrectaux prospectifs combinés, le test Xpert Carba-R a montré une plage de PCP allant de 60,0 % à 100 % pour les quatre cibles du test (*bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM} et *bla*_{OXA-48}) par rapport à la méthode de référence (Tableau 2). Le PCN pour les séquences de gène *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} et *bla*_{IMP} allait de 99,3 % à 99,9 % par rapport à la méthode de référence (Tableau 2).

Pour les échantillons présentant des résultats discordants (le test Xpert Carba-R était positif pour un gène cible, mais aucun organisme non sensible aux carbapénèmes n'a été isolé par la culture de référence), une analyse de discordance a été réalisée à l'aide d'un séquençage bidirectionnel d'ADN extrait directement du bouillon d'enrichissement de MacConkey. Les résultats des analyses de discordance sont indiqués en note de bas de tableau aux Tableau 2.

Tableau 2. Performance Xpert Carba-R vs référence de culture + séquençage – Échantillons prospectifs

Type d'échantillon	Cible	N	VP	FP	VN	FN	PCP (IC 95 %)	PCN (IC 95 %)
Rectal ^a	IMP	755	0	1 ^b	754	0	S.O.	99,9 % (99,3-100)
	VIM	755	6	8 ^c	737	4	60,0 % (31,3-83,2)	98,9 % (97,9-99,5)
	NDM	755	7	3 ^d	745	0	100 % (64,6-100)	99,6 % (98,8-99,9)
	KPC	755	29	6 ^{e,f}	720	0	100 % (88,3-100)	99,2 % (98,2-99,6)
	OXA-48	755	29	10 ^g	715	1	96,7 % (83,3-99,4)	98,6 % (97,5-99,2)
Périorrectal ^h	IMP	924	0	0	924	0	S.O.	100 % (99,6-100)
	VIM	924	0	0	924	0	S.O.	100 % (99,6-100)
	NDM	924	1	0	923	0	100 % (20,7-100)	100 % (99,6-100)
	KPC	924	2	4 ⁱ	918	0	100 % (34,2-100)	99,6 % (98,9-99,8)
	OXA-48	924	1	1 ^j	922	0	100 % (20,7-100)	99,9 % (99,4-100)
Combinés ^{a,h}	IMP	1679	0	1 ^b	1678	0	S.O.	99,9 % (99,7-100)
	VIM	1679	6	8 ^c	1661	4	60,0 % (31,3-83,2)	99,5 % (99,1-99,8)
	NDM	1679	8	3 ^d	1668	0	100 % (67,6-100)	99,8 % (99,5-99,9)
	KPC	1679	31	10 ^k	1638	0	100 % (89,0-100)	99,4 % (98,9-99,7)
	OXA-48	1679	30	11 ^l	1637	1	96,8 % (83,8-99,4)	99,3 % (98,8-99,6)

N = Nombre, VP=vrai positif, FP=faux positif, VN=vrai négatif, FN=faux négatif

- Des 755 échantillons d'écouvillons rectaux prospectifs évalués dans l'étude, 636 échantillons n'ont pas rapporté d'isolat de culture. Des 119 échantillons restants, 112 microorganismes non sensibles aux carbapénèmes ont été récupérés par la culture de référence, en plus des 7 microorganismes sensibles aux carbapénèmes [*Pseudomonas aeruginosa* (5); *Escherichia coli* (1) et *Enterobacter cloacae* (1)].
- Résultats des analyses par séquençage : 1 sur 1 était négatif pour l'IMP.
- Résultats des analyses par séquençage : 2 sur 8 étaient positifs pour le VIM ; 6 sur 8 étaient négatifs pour le VIM.
- Résultats des analyses par séquençage : 1 sur 3 était positif pour le NDM ; 2 sur 3 étaient négatifs pour le NDM.
- Résultats des analyses par séquençage : 1 sur 6 était positif pour le KPC ; 5 sur 6 étaient négatifs pour le KPC.

- f. Le site a rapporté que le sujet était sous ertrapénème au moment de la collecte de l'échantillon.
- g. Résultats des analyses par séquençage : 3 sur 10 étaient positifs pour l'OXA-48 ; 7 sur 10 étaient négatifs pour l'OXA-48.
- h. Des 924 échantillons d'écouillons périrectaux prospectifs évalués dans l'étude, 891 échantillons n'ont pas rapporté d'isolat de culture. Des 33 échantillons restants, 31 microorganismes non sensibles aux carbapénèmes ont été récupérés par la culture de référence, en plus des deux microorganismes sensibles aux carbapénèmes (*Pseudomonas aeruginosa*).
- i. Résultats des analyses par séquençage : 4 sur 4 étaient négatifs pour le KPC.
- j. Résultats des analyses par séquençage : 1 sur 1 était négatif pour l'OXA-48.
- k. Résultats des analyses par séquençage : 1 sur 10 était positif pour le KPC ; 9 sur 10 étaient négatifs pour le KPC.
- l. Résultats des analyses par séquençage : 3 sur 11 étaient positifs pour l'OXA-48 ; 8 sur 11 étaient négatifs pour l'OXA-48.

La performance du test Xpert Carba-R sur les échantillons rectaux et périrectaux prospectifs combinés est indiquée selon les espèces au Tableau 3. Seuls les microorganismes pour lesquels au moins un échantillon positif a été recueilli sont compris au Tableau 3.

Tableau 3. Performance Xpert Carba-R vs culture de référence + séquençage par type d'organisme – Échantillons rectaux et périrectaux prospectifs

Espèce ^a	Cible	N	VP	FP	VN	FN	PCP (IC 95 %)	PCN (IC 95 %)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	IMP	1	0	0	1	0	S.O.	100 % (20,7-100)
	VIM	1	0	0	1	0	S.O.	100 % (20,7-100)
	NDM	1	0	0	1	0	S.O.	100 % (20,7-100)
	KPC	1	1	0	0	0	100 % (20,7-100)	S.O.
	OXA-48	1	0	0	1	0	S.O.	100 % (20,7-100)
<i>Enterobacter cloacae</i>	IMP	4	0	0	4	0	S.O.	100 % (51,0-100)
	VIM	4	1	0	3	0	100 % (20,7-100)	100 % (43,9-100)
	NDM	4	0	0	4	0	S.O.	100 % (51,0-100)
	KPC	4	0	0	4	0	S.O.	100 % (51,0-100)
	OXA-48	4	1	0	3	0	100 % (20,7-100)	100 % (43,9-100)
<i>E. coli</i>	IMP	10	0	0	10	0	S.O.	100 % (72,3-100)
	VIM	10	0	0	10	0	S.O.	100 % (72,3-100)
	NDM	10	3	0	7	0	100 % (43,9-100)	100 % (67,6-100)
	KPC	10	2	0	8	0	100 % (34,2-100)	100 % (64,6-100)
	OXA-48	10	3	0	7	0	100 % (43,9-100)	100 % (64,6-100)

Tableau 3. Performance Xpert Carba-R vs culture de référence + séquençage par type d'organisme – Échantillons rectaux et périrectaux prospectifs (Suite)

Espèce ^a	Cible	N	VP	FP	VN	FN	PCP (IC 95 %)	PCN (IC 95 %)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	IMP	1	0	0	1	0	S.O.	100 % (20,7-100)
	VIM	1	0	0	1	0	S.O.	100 % (20,7-100)
	NDM	1	0	0	1	0	S.O.	100 % (20,7-100)
	KPC	1	0	0	1	0	S.O.	100 % (20,7-100)
	OXA-48	1	1	0	0	0	100 % (20,7-100)	S.O.
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP	63	0	1	62	0	S.O.	98,4 % (91,5-99,7)
	VIM	63	0	1	62	0	S.O.	98,4 % (91,5-99,7)
	NDM	63	5	1	57	0	100 % (56,6-100)	98,3 % (90,9-99,7)
	KPC	63	28	1	34	0	100 % (87,9-100)	97,1 % (85,5-99,5)
	OXA-48	63	25	3	34	1	96,2 % (81,1-99,3)	91,9 % (78,7-97,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP	58	0	0	58	0	S.O.	100 % (93,8-100)
	VIM	58	5	0	49	4	55,6 % (26,7-81,1)	100 % (92,7-100)
	NDM	58	0	1	57	0	S.O.	98,3 % (90,9-99,7)
	KPC	58	0	2	56	0	S.O.	96,6 % (88,3-99,1)
	OXA-48	58	0	0	58	0	S.O.	100 % (93,8-100)

a. *Acinetobacter baumannii* (14) et *Enterobacter amnigenus* (1) ont été récupérés, mais ne comprenaient pas de séquences cibles par la méthode de référence ou par le test Xpert Carba-R.

De nombreuses cibles ont été détectées par le test Xpert Carba-R dans neuf échantillons prospectifs. Les détails sont indiqués dans le Tableau 4 avec les résultats du séquençage discordant.

Tableau 4. Échantillons rectaux et périrectaux prospectifs aux cibles multiples détectés

Échantillon	Cibles détectées par le test Xpert Carba-R	Cibles détectées par le séquençage de référence	Résultats de test discordants - Cibles détectées par séquençage de référence
1	KPC, OXA-48	NÉG	NÉG
2	VIM, KPC	NÉG ^a	NÉG ^a
3	VIM, OXA-48	OXA-48	OXA-48
4	KPC, OXA-48	KPC	KPC, OXA-48
5	NDM, OXA-48	NDM	NDM, OXA-48
6	VIM, NDM	NÉG ^a	NÉG
7	NDM, KPC	KPC	NDM, KPC
8	VIM, KPC	VIM	VIM, KPC
9	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48	S.O.

- a. Aucun organisme n'a été isolé de la culture de référence et par conséquent le séquençage de référence n'a pas été réalisé.

Résultats d'échantillons artificiels obtenus par le test Xpert Carba-R par rapport à la méthode de référence

Un total de 864 échantillons artificiels (432 préparés dans une matrice d'écouvillons rectaux et 432 préparés dans une matrice d'écouvillons périrectaux) a également été testé dans le cadre de l'étude clinique.

En plus des groupes *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* testés dans l'étude artificielle, 5 autres souches non-*Enterobacteriaceae* ont également été évaluées : *Pseudomonas stutzeri* (1), *Pseudomonas oryzihabitans* (1), *Pseudomonas putida* (2) et *Empedobacter brevis* (1).

Lors des tests avec des échantillons artificiels, le test Xpert Carba-R a montré une plage de PCP allant de 95 % à 100 % à travers les cibles du test (bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{VIM} , bla_{OXA-48} et bla_{IMP}). Le PCN pour les séquences de gènes bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{VIM} , bla_{OXA-48} et bla_{IMP} était de 100 % par rapport à la méthode de référence (Tableau 5).

Tableau 5. Performances Xpert Carba-R vs méthode de référence – Échantillons artificiels

Matrice	Cible	N	VP	FP	VN	FN	PCP (IC 95 %)	PCN (IC 95 %)
Rectal	IMP	432	76	0	352	4	95,0 % (87,8-98,0)	100 % (98,9-100)
	VIM	432	81	0	350	1	98,8 % (93,4-99,8)	100 % (98,9-100)
	NDM	432	80	0	352	0	100 % (95,4-100)	100 % (98,9-100)
	KPC	432	80	0	352	0	100 % (95,4-100)	100 % (98,9-100)
	OXA-48	432	79	0	352	1	98,8 % (93,3-99,8)	100 % (98,9-100)

Tableau 5. Performances Xpert Carba-R vs méthode de référence – Échantillons artificiels

Matrice	Cible	N	VP	FP	VN	FN	PCP (IC 95 %)	PCN (IC 95 %)
Périmrectal	IMP	432	80	0	352	0	100 % (95,4-100)	100 % (98,9-100)
	VIM	432	82	0	350	0	100 % (95,5-100)	100 % (98,9-100)
	NDM	432	80	0	352	0	100 % (95,4-100)	100 % (98,9-100)
	KPC	432	80	0	352	0	100 % (95,4-100)	100 % (98,9-100)
	OXA-48	432	80	0	352	0	100 % (95,4-100)	100 % (98,9-100)
Combinés	IMP	864	156	0	704	4	97,5 % (93,7-99,0)	100 % (99,5-100)
	VIM	864	163	0	700	1	99,4 % (96,6-99,9)	100 % (99,5-100)
	NDM	864	160	0	704	0	100 % (97,7-100)	100 % (99,5-100)
	KPC	864	160	0	704	0	100 % (97,7-100)	100 % (99,5-100)
	OXA-48	864	159	0	704	1	99,4 % (96,5-99,9)	100 % (99,5-100)

Étude d'équivalence entre les écouvillons périmrectaux et rectaux

Pour montrer l'équivalence entre les échantillons d'écouvillons périmrectaux et les échantillons d'écouvillons rectaux, une étude a été menée dans un centre, enrôlant des échantillons frais d'écouvillons rectaux et périmrectaux recueillis de manière prospective auprès de sujets consentants hospitalisés.

Les ensembles de paires d'écouvillons fournis dans le dispositif de prélèvement d'échantillon Cepheid ont été utilisés pour collecter les échantillons auprès de chaque sujet. Une paire d'écouvillons a été utilisée pour collecter l'échantillon d'écouvillon périmrectal et une deuxième paire d'écouvillons a été utilisée pour collecter l'échantillon d'écouvillon rectal. L'échantillon d'écouvillon périmrectal a été collecté en premier, suivi par l'échantillon d'écouvillon rectal du même sujet. Un écouvillon de chaque paire d'écouvillons a été utilisé pour le test Xpert Carba-R. Le deuxième écouvillon de chaque paire d'écouvillons a été utilisé pour réaliser une culture et un antibiogramme lorsque l'échantillon d'écouvillon périmrectal et/ou l'échantillon d'écouvillon rectal étaient positifs pour une ou plusieurs cibles par le test Xpert Carba-R. Aucune culture n'a été réalisée si les échantillons d'écouvillons périmrectaux et rectaux étaient tous les deux identifiés comme négatifs par le test Xpert.

Si le résultat de la culture était négatif et que le résultat du test Xpert Carba-R était positif, le séquençage bidirectionnel de l'ADN extrait des colonies isolées a été effectué si celles-ci présentaient une non-sensibilité aux carbapénèmes (déterminée par la méthode de diffusion par disque CLSI ou à partir du bouillon MacConkey avec disque de mero-pénème). Les résultats de la méthode de référence n'ont pas été utilisés pour modifier les données de performance de l'étude d'équivalence d'écouvillons.

Un total de 207 échantillons ont été inclus initialement dans cette étude clinique, qui ont tous été admissibles pour inclusion. Des 207 échantillons admissibles, 201 échantillons ont été inclus dans l'ensemble définitif de données utilisé pour les analyses. Six échantillons d'écouvillons (4 échantillons d'écouvillons périmrectaux et 2 échantillons d'écouvillons rectaux) ont été exclus en raison de résultats indéterminés du test Xpert Carba-R.

Parmi les 201 échantillons inclus dans les analyses des données, 92 (45,8 %) étaient recueillis auprès de patients féminins et 109 (54,2 %) auprès de patients masculins. Globalement, 45,8 % (92/201) des échantillons ont été collectés auprès de sujets âgés de 21 à 65 ans et 54,2 % (109/201) auprès de sujets âgés de > 65 ans.

Les performances (PCP et PCN) du test Xpert Carba-R en utilisant des échantillons d'écouvillons périrectaux ont été déterminées relativement aux résultats du test Xpert Carba-R en utilisant des échantillons d'écouvillons rectaux du même sujet. Le PCP et le PCN estimés sont indiqués dans le Tableau 6. Relativement au résultat du test Xpert Carba-R pour les échantillons d'écouvillons rectaux, les échantillons d'écouvillons périrectaux avaient montré un PCP et un PCN globaux de 94,7 % (IC à 95 % : 75,4-99,1) et 97,8 % (IC à 95 % : 94,5-99,1), respectivement.

Tableau 6. Test Xpert Carba-R – Échantillons d'écouvillons périrectaux vs échantillons d'écouvillons rectaux

Test Xpert Carba-R – Échantillons d'écouvillons rectaux					
Test Xpert Carba-R – Échantillons d'écouvillons périrectaux		Pos.	Nég.	Total	
		Pos.	18 ^a	4 ^b	22
		Nég.	1 ^c	178	179
		Total	19	182	201
PCP			94,7 % (IC à 95 % : 75,4-99,1)		
PCN			97,8 % (IC à 95 % : 94,5-99,1)		

- Pour un échantillon, le test Xpert était positif pour KPC et OXA-48 sur l'écouvillon rectal et positif uniquement pour OXA-48 sur l'écouvillon périrectal. L'échantillon était négatif à la culture pour les écouvillons rectal et périrectal. Les résultats du séquençage à partir de bouillons MacConkey étaient négatifs pour l'écouvillon périrectal et positifs à l'OXA-48 pour l'écouvillon rectal.
- 2 sur 4 étaient positifs à la culture à la fois pour les écouvillons rectaux et périrectaux, les résultats du séquençage à partir d'isolats étaient positifs pour l'OXA-48 dans les deux cas, 1 sur 4 était négatif à la culture à la fois pour les écouvillons rectaux et périrectaux, le résultat du séquençage pour l'écouvillon rectal n'a pas été disponible en raison d'un isolat non conservé, l'isolat périrectal a été interprété comme sensible aux carbapénèmes et selon le protocole, le séquençage n'était pas requis.
- Négatif à la culture à la fois pour les écouvillons rectaux et périrectaux, les résultats du séquençage à partir de bouillons MacConkey étaient positifs à l'OXA-48 dans les deux cas.

17.2 Performance clinique – Isolats bactériens

Les caractéristiques des performances du test Xpert Carba-R sur des isolats bactériens ont été déterminées lors d'une étude expérimentale multicentrique en comparant le test Xpert Carba-R au séquençage bidirectionnel de référence de la cible d'ADN amplifié. Les échantillons de l'étude comprenaient des isolats bactériens cultivés à la fois sur gélose au sang et sur gélose de MacConkey.

Pour être inclus dans l'étude, les isolats devaient avoir été identifiés au préalable comme étant des *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter baumannii*. Pour la détermination de la sensibilité, les isolats devaient avoir été intermédiaires ou résistants au méropénème, à l'ertapénème et/ou à l'imipénème selon la directive M100-S24 du CLSI.²² Les isolats de *Pseudomonas aeruginosa* ou d'*Acinetobacter baumannii* devaient avoir été intermédiaires ou résistants à l'imipénème ou au méropénème. Ces organismes sont intrinsèquement résistants à l'ertapénème. Pour l'évaluation de la spécificité, les isolats pouvaient être sensibles ou résistants au méropénème, à l'ertapénème et à l'imipénème selon la directive M100-S24 du CLSI.²² Les isolats de *Pseudomonas aeruginosa* et d'*Acinetobacter baumannii* pouvaient être sensibles à la fois à l'imipénème et au méropénème. Les isolats ont été testés une seule fois dans l'étude.

Au total, 489 isolats bactériens (431 isolats de stock clinique et 58 isolats frais) ont été inclus au départ dans cette étude clinique, parmi lesquels 485 ont été éligibles pour l'inclusion. Les isolats inéligibles comprenaient quatre isolats déjà inclus dans l'étude.

Parmi les 485 isolats éligibles, 467 (410 isolats de stock clinique et 57 isolats frais) ont été inclus dans l'ensemble définitif de données utilisé pour les analyses présentées dans ce rapport ; deux isolats ont été exclus car l'analyse de référence n'avait pas été réalisée ; et seize isolats ont été exclus car ils n'étaient pas identifiés comme étant des *Enterobacteriaceae*, *A. baumannii* ou *P. aeruginosa*.

Pour l'analyse avec le test Xpert Carba-R, des colonies bien isolées cultivées sur chaque type de gélose ont été diluées pour obtenir une suspension équivalente à l'étalon de 0,5 McFarland en utilisant la méthode de mise en suspension directe des colonies selon la directive M07-A9 du CLSI.²³

Pour le séquençage de référence, l'ADN des isolats de culture a été purifié, quantifié et amplifié en utilisant des amorces spécifiques des 5 gènes cibles qui ont été conçues pour amplifier des régions plus importantes des cibles du test que les amorces comprises dans le test Xpert Carba-R. La production de la taille appropriée de produit d'amplification a été confirmée sur le système Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, États-Unis).

Si les bandes présentes sur le système Bioanalyzer correspondaient à la taille attendue de l'amplicon de l'un des cinq gènes cibles détectés par le test Xpert Carba-R, l'amplicon de l'isolat était envoyé à un laboratoire indépendant pour réaliser une analyse de séquençage bidirectionnel de référence, qui était validée pour la détection des cinq cibles par le test Xpert Carba-R. Si aucune bande n'était présente sur le système Bioanalyzer pour aucun des cinq gènes cibles, l'isolat n'était pas envoyé pour réaliser l'analyse de séquence et le résultat de la méthode de référence était considéré négatif pour les cinq gènes cibles.

Plusieurs cibles ont été détectées par le test Xpert Carba-R dans les échantillons de dix isolats. Les détails sont indiqués dans le Tableau 7 avec les résultats du séquençage de référence.

Tableau 7. Isolats avec plusieurs cibles détectées

Isolat	Type de gélose ^a	Cibles détectées par le test Xpert Carba-R	Cibles détectées par le séquençage de référence
1	GS, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
2	GS	VIM, KPC	VIM
3	GS, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
4	GS, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
5	GS, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
6	GS, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
7	GS, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
8	GS, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
9	GS, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
10	GS, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48

a. GS = gélose au sang, MC = gélose MacConkey

Utilisé avec des isolats sur gélose au sang, le test Xpert Carba-R a montré une sensibilité et une spécificité globales respectivement de 100 % (IC à 95 % : 99,0-100) et 98,1 % (IC à 95 % : 93,2-99,5), par rapport au séquençage de référence réalisé avec les isolats sur gélose au sang (Tableau 8). Le résultat combiné était considéré positif pour le test Xpert Carba-R si l'une des cibles était positive et il était considéré négatif pour le test Xpert Carba-R si toutes les cibles étaient négatives.

Tableau 8. Xpert Carba-R (gélose au sang) vs séquençage de référence (isolat cultivé sur gélose au sang) – Combiné

Cible	N	VP	FP	VN	FN	Sensibilité (IC à 95 %)	Spécificité (IC à 95 %)
Combinés	467	364 ^a	2 ^a	101	0	100 % (99,0-100)	98,1 % (93,2-99,5)

a. Les résultats combinés représentent les résultats par isolat. Plusieurs résultats de cible ont été observés sur certains isolats.

Utilisé avec des isolats sur gélose au sang, le test Xpert Carba-R a montré une sensibilité et une spécificité de > 99 % pour chacune des cinq cibles du test, par rapport au séquençage de référence réalisé avec les isolats sur gélose au sang (Tableau 9).

Pour les isolats présentant des résultats discordants entre le test Xpert Carba-R et le séquençage de référence, l'analyse de la discordance a été réalisée par séquençage bidirectionnel sur les isolats des boîtes de gélose MacConkey. Les résultats des analyses de discordance sont indiqués en note de bas de tableau aux Tableau 9 et Tableau 11.

Tableau 9. Xpert Carba-R (gélose au sang) vs séquençage de référence (isolat cultivé sur gélose au sang) – Par cible

Cible	N	VP	FP	VN	FN	Sensibilité (IC à 95 %)	Spécificité (IC à 95 %)
IMP	467	40	1 ^a	426	0	100 % (91,2-100)	99,8 % (98,7-100)
VIM	467	82	1 ^b	384	0	100 % (95,5-100)	99,7 % (98,5-100)
NDM	467	78	0	389	0	100 % (95,3-100)	100 % (99,0-100)
KPC	467	84	1 ^c	382	0	100 % (95,6-100)	99,7 % (98,5-100)
OXA-48	467	89	0	378	0	100 % (95,9-100)	100 % (99,0-100)

- a. Le résultat du séquençage bidirectionnel de l'ADN de cet isolat faussement positif pour l'IMP a présenté une homologie de séquence de 92,95 %, ce qui était légèrement inférieur au critère de seuil de 95 %. L'analyse de la discordance n'a pas été réalisée.
- b. Résultats de l'analyse de discordance : 1 sur 1 était positif pour le VIM.
- c. Cet isolat faussement positif est vraisemblablement dû à une contamination croisée KPC au niveau de la préparation de l'échantillon. L'analyse de discordance n'a pas produit de correspondance de séquence avec la cible KPC. L'analyse de discordance a produit une correspondance de séquence pour la cible VIM. Par conséquent, cet isolat est classé en VP dans l'évaluation « combinée » présentée au Tableau 8 ci-dessus.

Utilisé avec des isolats sur gélose de MacConkey, le test Xpert Carba-R a montré une sensibilité et une spécificité globales respectivement de 100 % (IC à 95 % : 99,0-100) et 97,1 % (IC à 95 % : 91,8-99,0), par rapport au séquençage de référence réalisé avec les isolats sur gélose au sang (Tableau 10). Le résultat combiné était considéré positif pour le test Xpert Carba-R si l'une des cibles était positive et il était considéré négatif pour le test Xpert Carba-R si toutes les cibles étaient négatives.

Tableau 10. Xpert Carba-R (gélose de MacConkey) vs séquençage de référence (isolat cultivé sur gélose au sang) – Combiné

Cible	N	VP	FP	VN	FN	Sensibilité (IC à 95 %)	Spécificité (IC à 95 %)
Combinés	467	364 ^a	3	100	0	100 % (99,0-100)	97,1 % (91,8-99,0)

- a. Les résultats combinés représentent les résultats par isolat. Plusieurs résultats de cible ont été observés sur certains isolats.

Utilisé avec des isolats sur gélose de MacConkey, le test Xpert Carba-R a montré une sensibilité et une spécificité de > 99 % pour chacune des cinq cibles du test, par rapport au séquençage de référence réalisé avec les isolats sur gélose au sang (Tableau 11).

Tableau 11. Xpert Carba-R (gélose de MacConkey) vs séquençage de référence (Isolat cultivé sur gélose au sang) — Par cible

Cible	N	VP	FP	VN	FN	Sensibilité (IC à 95 %)	Spécificité (IC à 95 %)
IMP	467	40	1 ^a	426	0	100 % (91,2-100)	99,8 % (98,7-100)
VIM	467	82	1 ^b	384	0	100 % (95,5-100)	99,7 % (98,5-100)
NDM	467	78	1 ^c	388	0	100 % (95,3-100)	99,7 % (98,6-100)
KPC	467	84	0	383	0	100 % (95,6-100)	100 % (99,0-100)
OXA-48	467	89	0	378	0	100 % (95,9-100)	100 % (99,0-100)

- a. Le résultat du séquençage bidirectionnel de l'ADN de cet isolat faussement positif pour l'IMP a présenté une homologie de séquence de 92,95 %, ce qui était légèrement inférieur au critère de seuil de 95 %. L'analyse de la discordance n'a pas été réalisée.
- b. Résultats de l'analyse de discordance : 1 sur 1 était positif pour le VIM.
- c. Le site clinique a signalé que la caractérisation interne de cet isolat faussement positif avant l'analyse dans l'étude avait conduit à une cible de gène NDM positive. L'analyse de discordance n'a pas produit de correspondance de séquence pour aucune des 5 cibles de gène.

La performance du test Xpert Carba-R par groupe d'organismes est présentée dans le Tableau 12 pour la gélose au sang et pour le milieu MacConkey. Le résultat global était considéré positif pour le test Xpert Carba-R si l'une des cibles était positive et il était considéré négatif pour le test Xpert Carba-R si toutes les cibles étaient négatives.

Tableau 12. Xpert Carba-R vs séquençage de référence

Milieu	Organismes	Cible	N	VP	FP	VN	FN	Sensibilité (IC à 95 %)	Spécificité (IC à 95 %)
Gélose au sang	<i>Enterobacteriaceae</i>	IMP	343	4	0	339	0	100 % (51,0-100)	100 % (98,9-100)
		VIM	343	51	1	291	0	100 % (93,0-100)	99,7 % (98,1-99,9)
		NDM	343	73	0	270	0	100 % (95,0-100)	100 % (98,6-100)
		KPC	343	83	1	259	0	100 % (95,6-100)	99,6 % (97,9-99,9)
		OXA-48	343	89	0	254	0	100 % (95,9-100)	100 % (98,5-100)
		Global	343	291 ^a	1 ^a	51	0	100 % (98,7-100)	98,1 % (89,9-99,7)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP	80	16	1	63	0	100 % (80,6-100)	98,4 % (91,7-99,7)
		VIM	80	31	0	49	0	100 % (89,0-100)	100 % (92,7-100)
		NDM	80	0	0	80	0	S.O.	100 % (95,4-100)
		KPC	80	1	0	79	0	100 % (20,7-100)	100 % (95,4-100)
		OXA-48	80	0	0	80	0	S.O.	100 % (95,4-100)
		Global	80	48	1	31	0	100 % (92,6-100)	96,9 % (84,3-99,5)
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP	44	20	0	24	0	100 % (83,9-100)	100 % (86,2-100)
		VIM	44	0	0	44	0	S.O.	100 % (92,0-100)
		NDM	44	5	0	39	0	100 % (56,6-100)	100 % (91,0-100)
		KPC	44	0	0	44	0	S.O.	100 % (92,0-100)
		OXA-48	44	0	0	44	0	S.O.	100 % (92,0-100)
		Global	44	25	0	19	0	100 % (86,7-100)	100 % (83,2-100)

Tableau 12. Xpert Carba-R vs séquençage de référence (Suite)

Milieu	Organismes	Cible	N	VP	FP	VN	FN	Sensibilité (IC à 95 %)	Spécificité (IC à 95 %)
Gélose MacConkey	<i>Enterobacteriaceae</i>	IMP	343	4	0	339	0	100 % (51,0-100)	100 % (98,9-100)
		VIM	343	51	1	291	0	100 % (93,0-100)	99,7 % (98,1-99,9)
		NDM	343	73	1	269	0	100 % (95,0-100)	99,6 % (97,9-99,9)
		KPC	343	83	0	260	0	100 % (95,6-100)	100 % (98,5-100)
		OXA-48	343	89	0	254	0	100 % (95,9-100)	100 % (98,5-100)
		Global	343	291 ^a	2	50	0	100 % (98,7-100)	96,2 % (87,0-98,9)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP	80	16	1	63	0	100 % (80,6-100)	98,4 % (91,7-99,7)
		VIM	80	31	0	49	0	100 % (89,0-100)	100 % (92,7-100)
		NDM	80	0	0	80	0	S.O.	100 % (95,4-100)
		KPC	80	1	0	79	0	100 % (20,7-100)	100 % (95,4-100)
		OXA-48	80	0	0	80	0	S.O.	100 % (95,4-100)
		Global	80	48	1	31	0	100 % (92,6-100)	96,9 % (84,3-99,5)
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP	44	20	0	24	0	100 % (83,9-100)	100 % (86,2-100)
		VIM	44	0	0	44	0	S.O.	100 % (92,0-100)
		NDM	44	5	0	39	0	100 % (56,6-100)	100 % (91,0-100)
		KPC	44	0	0	44	0	S.O.	100 % (92,0-100)
		OXA-48	44	0	0	44	0	S.O.	100 % (92,0-100)
		Global	44	25	0	19	0	100 % (86,7-100)	100 % (83,2-100)

a. Les résultats globaux représentent les résultats par isolat. Plusieurs résultats de cible ont été observés sur certains isolats.

Les résultats du test Xpert Carba-R par phénotype sont présentés dans le Tableau 13 et dans le Tableau 14 ci-dessous. Les résultats phénotypiques se basent sur l'identification de l'organisme et sur les résultats de sensibilité pour chacun des isolats. Le résultat combiné était considéré positif pour le test Xpert Carba-R si l'une des cinq cibles du test était positive et il était considéré négatif pour le test Xpert Carba-R si les cinq cibles du test étaient négatives. Un phénotype non sensible signifie que l'isolat était intermédiaire ou résistant à au moins un des carbapénèmes. Un phénotype sensible signifie que l'isolat était sensible à l'imipénème, au mérépénème et à l'ertapénème.

Tableau 13. Xpert Carba-R (gélose au sang) vs phénotype – Combiné

Xpert Carba-R	Résultat de phénotype			
		Non sensible	Sensible	Total
	Gène détecté	356	10	366
	Gène non détecté	95	6	101
	Total	451	16	467

Tableau 14. Xpert Carba-R (gélose MacConkey) vs phénotype – Combiné

Xpert Carba-R	Résultat de phénotype			
		Non sensible	Sensible	Total
	Gène détecté	357	10 ^a	367
	Gène non détecté	94 ^b	6	100
	Total	451	16	467

- a. Les 10 isolats avec un phénotype sensible aux carbapénèmes mais positifs avec le test Xpert Carba-R peuvent contenir des mutations qui inactivent ou régulent à la baisse l'expression du gène de résistance aux carbapénèmes détecté par le test Xpert Carba-R.
- b. Les 94 isolats avec un phénotype non sensible aux carbapénèmes mais négatifs avec le test Xpert Carba-R peuvent contenir d'autres mécanismes de résistance aux carbapénèmes, comme des bêta-lactamases AmpC ou des bêta-lactamases à spectre élargi associés à des mutations de la porine, ou potentiellement d'autres gènes de résistance aux carbapénèmes non détectés par le test Xpert Carba-R.

Parmi les 934 tests réalisés (467 isolats x 2 types de gélose), l'un avait un résultat initial **PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT)** (0,10 %, IC à 95 % 0,00-0,58). L'isolat a donné des résultats valides lors de la répétition du test. Le taux global de rendu de résultats valides du test était de 100 % (934/934).

18 Performances analytiques

18.1 Sensibilité analytique (limite de détection) – Écouvillons rectaux et périrectaux

La sensibilité analytique ou la limite de détection (LDD) du test Xpert Carba-R a été évaluée à l'aide de microorganismes produisant des carbapénémases ensemencés dans une matrice d'échantillons d'écouvillons rectaux humains négatifs mélangés et une matrice d'échantillons d'écouvillons périrectaux humains négatifs mélangés. La LDD a été déterminée sur deux bactéries produisant des carbapénémases pour chaque analyte de gène, c'est-à-dire les gènes codant pour KPC, NDM, VIM, OXA-48 et IMP. Les bactéries ont été titrées par numération sur boîte et ensemencées sur des écouvillons propres. Les écouvillons ont été placés dans une matrice d'échantillons d'écouvillons rectaux négatifs mélangés ou une matrice d'échantillons d'écouvillons périrectaux négatifs mélangés et 20 répliqués ont été évalués à un minimum de cinq concentrations différentes sur quatre jours. La LDD pour chacun des dix organismes produisant des carbapénémases a été déterminée par une analyse probits. La LDD est définie comme la concentration la plus faible en cellules cibles (UFC/écouvillon) qui peut se distinguer de manière répétée des échantillons négatifs avec une confiance à 95 %. L'étude a été réalisée sur deux lots différents de réactifs Xpert Carba-R et la LDD revendiquée est la plus élevée des deux déterminations. Les LDD estimées ont été vérifiées en préparant et en testant 10 répliqués de deux dilutions indépendantes de chaque bactérie à chaque LDD estimée.

La LDD revendiquée pour chaque paire de microorganismes produisant des carbapénémases dans des matrices d'écouvillons rectaux et périrectaux est présentée dans le Tableau 15 et le Tableau 16.

Tableau 15. Estimations et vérification de la LDD pour des organismes présentant des gènes de carbapénémases à l'aide du test Xpert Carba-R dans une matrice d'écouvillons rectaux

Gène cible et organisme	Estimations LDD (Probit) UFC/écouvillon		Revendication LDD UFC/écouvillon	LDD estimée dans le réactif échantillon (UFC/ml)	Vérification (positifs/20)
	Lot 1	Lot 2			
<i>Acinetobacter baumannii</i> IMP-1	174	141	174	35	20/20
<i>Klebsiella pneumoniae</i> IMP-1	303	306	306	61	20/20
<i>Klebsiella pneumoniae</i> VIM-1	247	305	305	61	20/20
<i>Escherichia coli</i> VIM-4	815	468	815	163	20/20
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC BAA-2146 NDM-1	117	251	251	50	20/20
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NDM	74	57	74	15	19/20
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 13438 KPC-3	373	292	373	75	20/20
<i>Enterobacter cloacae</i> KPC	779	537	779	156	20/20
<i>Enterobacter cloacae</i> OXA-48	154	109	154	31	20/20
<i>Escherichia coli</i> OXA-48	104	99	104	21	20/20

Tableau 16. Estimations et vérification de la LDD pour des microorganismes présentant des gènes de carbapénémases à l'aide du test Xpert Carba-R dans une matrice d'écouvillons périrectaux

Gène cible et organisme	Estimations LDD (Probit) (UFC/écouvillon)		Revendication LDD UFC/écouvillon	LDD estimée dans le réactif échantillon (UFC/ml)	Vérification (positifs/20)
	Lot 1	Lot 2			
<i>Acinetobacter baumannii</i> IMP-1	90	118	118	24	19/20
<i>Klebsiella pneumoniae</i> IMP-1	269	635	635	127	20/20
<i>Klebsiella pneumoniae</i> VIM-1	901	514	901	180	20/20
<i>Escherichia coli</i> VIM-4	446	403	446	89	20/20
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC BAA-2146 NDM-1	133	113	133	27	20/20
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NDM	56	54	56	11	20/20
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 13438 KPC-3	358	292	358	72	20/20
<i>Enterobacter cloacae</i> KPC	1259	1303	1303	261	20/20
<i>Enterobacter cloacae</i> OXA-48	223	166	223	45	20/20
<i>Escherichia coli</i> OXA-48	126	137	137	27	20/20

18.2 Réactivité analytique (inclusivité)

18.2.1 Étude des matrices d'écouillons rectaux et périrectaux

La réactivité analytique du test Xpert Carba-R avec matrice d'écouillons rectaux et matrice d'écouillons périrectaux a été évaluée en testant un panel de 72 échantillons. Ce panel comprenait les souches bactériennes bien caractérisées suivantes : 11 *bla*_{KPC} (KPC), 11 *bla*_{VIM} (VIM), 8 *bla*_{OXA-48} (OXA-48), 5 *bla*_{NDM}/*bla*_{OXA-181} (NDM/OXA-181), 6 *bla*_{OXA-181} (OXA-181), 17 *bla*_{IMP} (IMP) et 1 *bla*_{KPC}/*bla*_{VIM} (KPC/VIM). Les souches testées dans les matrices d'écouillons rectaux et périrectaux et leurs concentrations de test sont présentées dans le Tableau 17.

Pour les tests dans les matrices d'écouillons rectaux et périrectaux, les microorganismes ont été ensemencés dans une matrice d'écouillons rectaux négatifs regroupés ou une matrice d'écouillons périrectaux négatifs regroupés. Toutes les souches bactériennes ont été testées trois fois pour les deux matrices d'écouillons. Les gènes cibles du test Xpert Carba-R ont été détectés dans 69 des 72 souches bactériennes produisant des carbapénémases, bien que l'IMP-4 ait été détecté uniquement en utilisant une concentration plus forte (Tableau 17). Les séquences d'ADN cible du test Xpert Carba-R n'ont pas été détectées pour trois souches bactériennes comme présenté dans le Tableau 17. Pour l'une des trois souches bactériennes, le gène IMP-13 n'a pas été détecté par le test, même si l'analyse *in silico* avait prédit qu'il le serait. Pour deux des trois autres souches bactériennes, l'analyse *in silico* n'avait pas non plus prédit que les gènes IMP-7 et IMP-14 non détectés par le test seraient détectés. Voir le Section 15, Limites dans la notice d'utilisation.

Tableau 17. Réactivité analytique du test Xpert Carba-R dans des matrices d'écouillons rectaux et périrectaux

ID de souche	Organisme	Marqueur de résistance avec information sur le variant	Concentration testée dans des matrices d'écouillons rectaux et périrectaux (UFC/ml)
NCTC 13438	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-3	153
31551	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-4	50
ATCC BAA-1705	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2	130
PA-Col	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	KPC-2	250
KBM18	<i>Enterobacter aerogenes</i>	KPC-2	250
BM9	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-3	330
PA3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2	100
CGNC	<i>Serratia marcescens</i>	KPC-2	300
CFVL	<i>Enterobacter cloacae</i>	KPC-2	160
COL	<i>Escherichia coli</i>	KPC-2	147
GR-04/KP-69	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2, VIM	80
164-3	<i>Klebsiella oxytoca</i>	KPC	70
NCTC 13437	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM-10	500
NCTC 13439	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM-1	130
NCTC 13440	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM-1	70
758	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM	250
PA-87	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM	200
B92A	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM	2000
Col1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM-2	500

Tableau 17. Réactivité analytique du test Xpert Carba-R dans des matrices d'écouillons rectaux et périrectaux

ID de souche	Organisme	Marqueur de résistance avec information sur le variant	Concentration testée dans des matrices d'écouillons rectaux et périrectaux (UFC/ml)
BM19	<i>Serratia marcescens</i>	VIM-2	250
KOW7	<i>Escherichia coli</i>	VIM-4	250
DIH	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM-19	250
MSH2014-3	<i>Enterobacter cloacae</i>	VIM	500
NCTC 13443	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM-1	80
ATCC BAA-2146	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM-1	80
34262	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM	80
GEN	<i>Acinetobacter baumannii</i>	NDM-1	130
3047	<i>Enterobacter cloacae</i>	NDM-1	70
7892	<i>Proteus mirabilis</i>	NDM-1	30
CAN	<i>Salmonella spp.</i>	NDM-1	70
EGY	<i>Acinetobacter baumannii</i>	NDM-2	40
I5	<i>Escherichia coli</i>	NDM-4	30
405	<i>Escherichia coli</i>	NDM-5	30
CF-ABE	<i>Citrobacter freundii</i>	NDM	30
73999	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NDM	50
39365	<i>Providencia rettgeri</i>	NDM-1	70
NCTC 13442	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48	40
OM11	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48	60
501	<i>Enterobacter cloacae</i>	OXA-48	80
DUW	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48	120
OM22	<i>Escherichia coli</i>	OXA-48	80
BOU	<i>Enterobacter cloacae</i>	OXA-48	80
TUR	<i>Enterobacter cloacae</i>	OXA-48	120
11670	<i>Escherichia coli</i>	OXA-48	100
166643	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-181	20
42194	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-181	20
MSH2014-64	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-181	280
MSH2014-72	<i>Escherichia coli</i>	OXA-181	100
74	<i>Escherichia coli</i>	OXA-181	100
CDC0051	<i>Klebsiella ozaenae</i> ^a	OXA-181	250
B108A	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181	10
C10192-DISCS	<i>Enterobacter aerogenes</i>	NDM, OXA-181	10

Tableau 17. Réactivité analytique du test Xpert Carba-R dans des matrices d'écouvillons rectaux et périrectaux

ID de souche	Organisme	Marqueur de résistance avec information sur le variant	Concentration testée dans des matrices d'écouvillons rectaux et périrectaux (UFC/ml)
KP-OMA3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181	60
1300920	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181	15
MSH2014-69	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181	20
NCTC 13476	<i>Escherichia coli</i>	IMP-1	250
695	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP-1	1720
2340	<i>Enterobacter cloacae</i>	IMP-1	250
IMPBMI	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-1	100
Yonsei_1	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP-1	1000
Yonsei_2	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP-1	500
6852	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-1	100
MKAM	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-1	500
70450-1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-1	250
3994	<i>Pseudomonas spp.</i>	IMP-10	250
CDC0161	<i>Enterobacter aerogenes</i> ^a	IMP-4	5,00E+04
5344	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-2	60
3985	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-11	2000
4032	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-6	80
3424	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-7 ^{b,c}	1,00E+06
32443	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-13 ^c	1,00E+06
92	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-14 ^{b,c}	1,00E+06

a. Ces organismes n'ont pas été testés comme isolats bactériens.

b. Les gènes IMP-7 et IMP-14 (*Pseudomonas aeruginosa*) n'ont pas été détectés par le test et l'analyse *in silico* n'avait pas prédit qu'ils seraient détectés (voir Section 15, Limites).

c. Gène IMP-13 (*Klebsiella pneumoniae*) : l'analyse *in silico* avait prédit sa détection, mais le gène IMP-13 n'a pas été détecté par le test (voir le Section 15, Limites).

18.2.2 Étude des isolats bactériens

La sensibilité analytique du test Xpert Carba-R avec isolats bactériens a aussi été évaluée en testant un panel de 71 échantillons comprenant les souches bactériennes bien caractérisées suivantes : 11 *bla*_{KPC} (KPC), 13 *bla*_{NDM} (NDM), 11 *bla*_{VIM} (VIM), 8 *bla*_{OXA-48} (OXA-48), 5 *bla*_{NDM/bla}_{OXA-181} (NDM/OXA-181), 5 *bla*_{OXA-181} (OXA-181), 17 *bla*_{IMP} (IMP) et 1 *bla*_{KPC/bla}_{VIM} (KPC/VIM). Les souches testées comme isolats bactériens sont présentées au Tableau 18.

Pour le test des isolats bactériens, des organismes ont été testés en réplicats de quatre et ont été préparés en diluant 10 µl d'une suspension cellulaire à 0,5 McFarland de chaque souche bactérienne dans 5 ml de réactif échantillon. L'analyse a été réalisée sur les boîtes de gélose au sang et de MacConkey. Les gènes cibles du test Xpert Carba-R ont été détectés dans 68 des 71 souches bactériennes sur les deux boîtes. Les séquences d'ADN cible du test Xpert Carba-R n'ont pas été détectées pour trois souches bactériennes comme présenté dans la note en bas de tableau sous le Tableau 18. Pour l'une des trois souches bactériennes, le gène IMP-13 n'a pas été détecté par le test, même si l'analyse *in silico* avait prédit qu'il le serait. Pour deux des trois souches bactériennes, l'analyse *in silico* n'avait pas non plus prédit que les gènes IMP-7 et IMP-14 non détectés par le test seraient détectés. Voir la section sur les limites dans la notice.

Tableau 18. Réactivité analytique du test Xpert Carba-R – Isolats bactériens

ID de souche	Organisme	Marqueur de résistance avec information sur le variant
NCTC 13438	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-3
31551	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-4
ATCC BAA-1705	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2
PA-Col	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	KPC-2
KBM18	<i>Enterobacter aerogenes</i>	KPC-2
BM9	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-3
PA3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2
CGNC	<i>Serratia marcescens</i>	KPC-2
CFVL	<i>Enterobacter cloacae</i>	KPC-2
COL	<i>Escherichia coli</i>	KPC-2
GR-04/KP-69	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2, VIM
164-3	<i>Klebsiella oxytoca</i>	KPC
NCTC 13437	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM-10
NCTC 13439	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM-1
NCTC 13440	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM-1
758	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM
PA-87	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM
B92A	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM
Col1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM-2
BM19	<i>Serratia marcescens</i>	VIM-2
KOW7	<i>Escherichia coli</i>	VIM-4
DIH	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM-19
MSH2014-3	<i>Enterobacter cloacae</i>	VIM
NCTC 13443	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM-1
ATCC BAA-2146	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM-1
34262	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM
GEN	<i>Acinetobacter baumannii</i>	NDM-1

Tableau 18. Réactivité analytique du test Xpert Carba-R – Isolats bactériens (Suite)

ID de souche	Organisme	Marqueur de résistance avec information sur le variant
3047	<i>Enterobacter cloacae</i>	NDM-1
7892	<i>Proteus mirabilis</i>	NDM-1
CAN	<i>Salmonella spp.</i>	NDM-1
EGY	<i>Acinetobacter baumannii</i>	NDM-2
I5	<i>Escherichia coli</i>	NDM-4
405	<i>Escherichia coli</i>	NDM-5
CF-ABE	<i>Citrobacter freundii</i>	NDM
73999	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NDM
39365	<i>Providencia rettgeri</i>	NDM-1
NCTC 13442	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48
OM11	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48
501	<i>Enterobacter cloacae</i>	OXA-48
DUW	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48
OM22	<i>Escherichia coli</i>	OXA-48
BOU	<i>Enterobacter cloacae</i>	OXA-48
TUR	<i>Enterobacter cloacae</i>	OXA-48
11670	<i>Escherichia coli</i>	OXA-48
MSH2014-64	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-181
MSH2014-72	<i>Escherichia coli</i>	OXA-181
B108A	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181
C10192-DISCS	<i>Enterobacter aerogenes</i>	NDM, OXA-181
KP-OMA3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM-1, OXA-181
166643	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-181
42194	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-181
1300920	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181
MSH2014-69	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181
74	<i>Escherichia coli</i>	OXA-181
NCTC 13476	<i>Escherichia coli</i>	IMP-1
695	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP-1
2340	<i>Enterobacter cloacae</i>	IMP-1
IMPBMI	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-1
6852	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-1
Yonsei_1	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP-1
Yonsei_2	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP-1
70450-1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-1
3994	<i>Pseudomonas spp.</i>	IMP-10
MKAM	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-1

Tableau 18. Réactivité analytique du test Xpert Carba-R – Isolats bactériens (Suite)

ID de souche	Organisme	Marqueur de résistance avec information sur le variant
5344	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-2
G029	<i>Salmonella spp</i>	IMP-4
3985	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-11
4032	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-6
3424	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-7 ^{a,b}
32443	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-13 ^a
92	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-14 ^{a,b}

- a. Pas détecté par le test Xpert Carba-R (voir Section 15, Limites).
b. Les gènes IMP-7 et IMP-14 n'ont pas été détectés par le test et l'analyse *in silico* n'avait pas non plus prédit qu'ils seraient détectés (voir Section 15, Limites).

Les variants détectés et les prédictions de détection d'autres sous-types de chaque gène de résistance, basés sur l'analyse *in silico*, sont présentés dans le Tableau 19 (représentant les résultats à la fois de la matrice d'écouvillons rectaux et de l'étude des isolats bactériens).

Tableau 19. Résumé des variants détectés par analyse en laboratoire ou dont l'analyse *in silico* avait prédit la détection

Marqueur (ou sous-groupe traditionnel)	Analyse en laboratoire			Non testé mais détection prédite par l'analyse <i>in silico</i>
	Nb d'échantillons	Type(s) détecté(s)	Type(s) non détecté(s)	
KPC	12	KPC-2,3,4	--	KPC-5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16
NDM	18	NDM-1,2,4,5	--	NDM-3, 6, 7, 8, 9
VIM	12	VIM-1,2,4,10,19	--	VIM-5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38
OXA-48	18	OXA-48, 181 (variant OXA-48)	--	OXA-162, 163, 204, 232, 244, 245, 247
IMP	17	IMP-1 (9 souches), IMP-2, 4, 6, 10, 11	IMP-7 ^a , 13 ^b , 14 ^a	IMP-3, 8, 9, 13 ^b , 19, 20, 21, 22, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 33, 37, 40, 42

- a. Les gènes IMP-7 et IMP-14 (*Pseudomonas aeruginosa*) n'ont pas été détectés par le test et l'analyse *in silico* n'avait pas prédit qu'ils seraient détectés (voir Section 15, Limites).
b. Le gène IMP-13 (*Klebsiella pneumoniae*) a été testé : l'analyse *in silico* avait prédit sa détection, mais le gène IMP-13 n'a pas été détecté par le test (voir le Section 15, Limites).

18.3 Spécificité analytique (réactivité croisée)

La spécificité analytique du test Xpert Carba-R a été évaluée pour des isolats bactériens, des microorganismes ensemencés dans la matrice d'écouvillons rectaux et des microorganismes ensemencés dans la matrice d'écouvillons périrectaux. Pour les trois types d'échantillons, un panel de 62 souches bactériennes bien caractérisées de bactéries sensibles aux carbapénèmes ou de bactéries non sensibles aux carbapénèmes, en raison de gènes ou de mécanismes autres que les gènes cibles du test Xpert Carba-R (Tableau 20 et Tableau 21) et 24 souches bactériennes commensales et autres microorganismes entériques ont également été évalués dans l'étude (Tableau 22). Des cellules humaines ont également été analysées dans les matrices d'écouvillons rectaux et périrectaux (Tableau 23). Les mécanismes de résistance ont été déterminés par tests PCR, analyse de séquence d'ADN ou puce ADN Check-Points version CT102.

Pour les échantillons de matrice d'écouvillons rectaux et de matrice d'écouvillons périrectaux, 62 souches ont été testées à des concentrations $> 1 \times 10^6$ UFC/ml avec comme exception le *Peptostreptococcus anaerobius* qui a été testé à 5×10^5 UFC/ml. Les virus ont été testés à des concentrations $> 1 \times 10^5$ DICT₅₀/ml ou supérieures à $2,5 \times 10^7$ copies d'ARN/ml. Une lignée cellulaire de vessie (ADN génomique humain) a été testée à 1×10^5 cellules/ml. Les microorganismes ont été dilués dans une matrice d'écouvillons rectaux négatifs regroupés ou une matrice d'écouvillons périrectaux négatifs regroupés et testés en triple. Aucun des 94 microorganismes et acides nucléiques testés pouvant présenter une réactivité croisée n'a été détecté par le test Xpert Carba-R.

Pour les isolats bactériens, les organismes ont été mis en culture en conditions aérobie sur des boîtes de gélose au sang et de gélose MacConkey. Deux suspensions cellulaires équivalentes à une suspension à 0,5 McFarland ont été préparées à partir des colonies isolées sur chaque type de boîte de gélose. Chaque organisme a été testé quatre fois au total (deux réplicats de chacune des deux suspensions cellulaires à 0,5 McFarland par organisme) pour chaque boîte.

Le test Xpert Carba-R n'a produit aucune réaction croisée avec les organismes testés (Tableau 20, Tableau 21, Tableau 22 et Tableau 23). La spécificité analytique du test était de 100 %.

Tableau 20. Nombre d'organismes sensibles et non sensibles aux carbapénèmes pour chaque antibiotique

	Ertapénème	Imipénème	Méropénème
Sensible	19	30	24
Intermédiaire	0	8	4
Résistant	43	24	34

Tableau 21. Panel de réactivité croisée

Organisme	ID de souche	Mécanismes de résistance confirmés	Sensibilité aux carbapénèmes (S/I/R) ^a		
			ETP ^a	IMP ^a	MEM ^a
<i>Escherichia coli</i>	NCTC 13441	CTX-M (-1, analogue au type 15) ; TEM	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 13465	CTX-M (25)	S	S	S
<i>Enterobacter aerogenes</i>	810	Déficient en OmpC/OmpF ; TEM	R	R	R
<i>Citrobacter freundii</i>	1698	TEM (WT+164S)	S	S	S
<i>Enterobacter cloacae</i>	5557	AmpC (ACT/MIR)	R	R	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	kpn5	CTX-M-2	R	S	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	kpn12	TEM ; SHV ; CTX-M	R	R	R
<i>Escherichia coli</i>	eco1	TEM ; CTX-M-2	R	R	R
<i>Escherichia coli</i>	eco2	CTX-M (2) ; TEM ; OXA-2	R	S	S
<i>Enterobacter cloacae</i>	cor1	CTX-M (2) ; TEM	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	hpp21	CTX-M (2) ; TEM	S	S	S
<i>Morganella morganii</i>	fer29	CTX-M (2) ; TEM	S	R	S
<i>Proteus mirabilis</i>	gut25	CTX-M (2) ; TEM	S	R	S

Tableau 21. Panel de réactivité croisée (Suite)

Organisme	ID de souche	Mécanismes de résistance confirmés	Sensibilité aux carbapénèmes (S/I/R) ^a		
			ETP ^a	IMP ^a	MEM ^a
<i>Salmonella spp.</i>	3209	CTX-M (2) ; TEM	S	S	S
<i>Shigella flexnerii</i>	3331	CTX-M (2) ; TEM	S	S	S
<i>Enterobacter cloacae</i>	PA_3	AmpC ; CTX-M-15 ; TEM	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32189	SHV	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32443	CTX-M (1, analogue au type 15) ; SHV	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32598	CTX-M (-1, analogue au type 15) ; SHV ; TEM	R	I	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	33560	CTX-M (15) ; SHV-11 ; TEM-1	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	33603	SHV-2	R	I	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	33617	SHV-27	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	33643	SHV (-5, -55) ; TEM	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	34430	SHV ; TEM ; CTX-M-15	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	34680	TEM ; CTX-M-2	R	S	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	34732	CTX-M (15) ; SHV ; TEM	R	S	S
<i>Enterobacter cloacae</i>	PA_174	GX-/Culture+ ; SHV ; TEM	S	S	S
<i>Enterobacter aerogenes</i>	STU 645	SHV (WT+238S+240K)	R	S	R
<i>Enterobacter aerogenes</i>	STU 669	SHV (WT+238S+240K)	R	R	R
<i>Escherichia coli</i>	C3015	AmpC (CMY II) ; TEM	R	R	R
<i>Enterobacter aerogenes</i>	RI_100	AmpC (DHA) ; SHV	R	R	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	B4A	SHV (WT + 238S +240K)	R	R	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	B13A	SHV (WT + 238S +240K)	R	S	S
<i>Enterobacter cloacae</i>	RI_474	AmpC (ACT/MIR)	R	I	I
<i>Enterobacter amnigenus</i>	B71	AmpC (ACT/MIR)	R	R	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	DD82A	SHV (WT + 238S + 240K)	R	S	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	B100	CTX-M (-1, analogue au type 15) ; SHV (WT+238S) ; TEM	R	S	R
<i>Enterobacter cloacae</i>	135B	TEM	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	B157	SHV ; TEM	R	R	R
<i>Escherichia coli</i>	T2914280	CTX-M (-1, -15) ; TEM	R	S	R
<i>Providencia stuartii</i>	DD188	TEM (104K + 164S)	R	I	I
<i>Enterobacter cloacae</i>	DD189	AmpC (ACT/MIR)	R	S	S
<i>Escherichia coli</i>	B198B	CTX-M (-1, analogue au type 15) ; TEM	R	S	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	T3019989-1	CTX-M (-1, analogue au type 15) ; SHV	R	I	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	T3019989-2	CTX-M (-1, analogue au type 15) ; SHV	R	S	R
<i>Enterobacter cloacae</i>	ENC-THAI14	VEB-1, TEM	S	S	S
<i>Escherichia coli</i>	CB154006	CTX-M (9) ; TEM	R	I	I

Tableau 21. Panel de réactivité croisée (Suite)

Organisme	ID de souche	Mécanismes de résistance confirmés	Sensibilité aux carbapénèmes (S/I/R) ^a		
			ETP ^a	IMP ^a	MEM ^a
<i>Enterobacter cloacae</i>	S35766	AmpC (ACT/MIR)	S	S	S
<i>Enterobacter cloacae</i>	X1856910	AmpC (ACT/MIR) ; TEM	R	I	I
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	W3758164	CTX-M (-1, analogue au type 15) ; SHV ; TEM	R	I	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	X2135758	CTX-M (-1, analogue au type 15) ; SHV	R	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	W3809535	CTX-M (-1, analogue au type 15) ; SHV	R	R	R
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CDC0064	SPM	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0099	SME	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0121	SME	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0122	SME	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0123	SME	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0124	SME	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0130	SME	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0131	SME	R	R	R
Groupe <i>Enterobacter cloacae</i>	CDC0132	IMI	R	R	R
Complexe <i>Enterobacter cloacae</i>	CDC0164	IMI	R	R	R

a. S/I/R = sensible/intermédiaire/résistant, ETP = entapénème, IMP = imipénème, MEM = méropénème

Tableau 22. Panel de réactivité croisée (microorganismes entériques commensaux et autres)

ID de souche	Organisme	Concentration testée (UFC/ml sauf autre mention)
ATCC 25922	<i>Escherichia coli</i>	2,67E+06
ATCC 29212	<i>Enterococcus faecalis</i>	3,15E+06
ATCC 700603	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5,20E+06
ATCC 35218	<i>Escherichia coli</i>	2,47E+06
ATCC 25923	<i>Staphylococcus aureus</i>	4,53E+06
ATCC 27853	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,17E+06
ATCC 9689	<i>Clostridium difficile</i> ^a	1,80E+07
ATCC 700621	<i>Enterobacter cloacae</i>	8,95E+06
ATCC 9756	<i>Enterococcus faecium</i>	6,54E+06
ATCC 13182	<i>Klebsiella oxytoca</i>	4,76E+06
ATCC BAA-747	<i>Acinetobacter baumannii</i>	2,27E+06
ATCC 33128	<i>Citrobacter freundii</i>	2,01E+06
ATCC 49948	<i>Morganella morganii</i>	8,19E+06

Tableau 22. Panel de réactivité croisée (microorganismes entériques commensaux et autres) (Suite)

ID de souche	Organisme	Concentration testée (UFC/ml sauf autre mention)
ATCC 51331	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3,15E+06
ATCC 27028	<i>Citrobacter koseri</i>	5,05E+06
ATCC 49809	<i>Providencia stuartii</i>	3,01E+06
ATCC 49037	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ^a	5,00E+05
CCUG 29780 / ATCC 12401	<i>Streptococcus agalactiae</i>	5,21E+06
ATCC 15703	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> ^a	1,10E+08
ATCC 51697	<i>Enterobacter aerogenes</i>	3,19E+06
ATCC 43071	<i>Proteus mirabilis</i>	1,78E+06
CCUG 34787	<i>Acinetobacter spp.</i>	2,40E+06
CCUG 418	<i>Citrobacter freundii</i>	2,95E+06
CCUG 33629	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	4,48E+06
CCUG 17874	<i>Helicobacter pylori</i>	1,61E+06
CCUG 33548	<i>Listeria monocytogenes</i>	4,77E+06
CCUG 6325	<i>Providencia alcalifaciens</i>	4,91E+06
CCUG 43594 / ATCC 33560	<i>Campylobacter jejuni</i> ^a	3,27E+06
MRVP/ZeptoMetrix	Adénovirus B de type 7A/NY ^a	1,40E+05 DICT ₅₀ /ml
MRVP/ZeptoMetrix	Entérovirus de type 71/NY ^a	4,40E+05 DICT ₅₀ /ml
Échantillon clinique—Cepheid	Norovirus GI ^a	2,5 x 10 ⁷ copies d'ARN/ml

a. Ces microorganismes ont uniquement été testés dans une matrice d'écouillons rectaux et périrectaux.

Tableau 23. Lignée cellulaire représentant l'ADN génomique humain

Nom de l'organisme	Source
Carcinome des cellules de vessie (hgDNA)	ATCC HTB-4

18.4 Interférence compétitive

Une étude d'interférence compétitive a été réalisée pour tester si un titrage plus élevé d'un ou plusieurs microorganismes produisant des carbapénémases aurait une interférence sur la détection d'un second organisme cible produisant des carbapénémase présent avec un titrage inférieur. Des échantillons à fort titrage ont été formulés à des concentrations de 5×10^6 UFC/écouvillon et des cibles à faible titrage ont été formulés à environ 2x la LDD pour les souches respectives soit de la matrice d'écouillons rectaux ou de la matrice d'écouillons périrectaux. Une souche bactérienne produisant des carbapénémases pour chaque analyte de gène, c'est-à-dire les gènes codant pour KPC, NDM, VIM, OXA-48 et IMP a été utilisée pour cette étude. Chaque type de souche bactérienne produisant des carbapénémases a été testé à faible titrage en conjonction avec un titrage élevé de chacun des autres ou deux types de souches bactériennes produisant des carbapénémases (Tableau 24). Les échantillons ont été testés en réplicats de huit.

Un effet inhibiteur a été observé pour trois des cinq cibles (IMP, VIM et OXA-48) quand une faible concentration de chaque cible était présente en combinaison avec une forte concentration d'une ou deux autres cibles pour les échantillons testés dans la matrice des écouillons rectaux. Les trois cibles (IMP, VIM et OXA-48) ont été testées à une concentration plus forte (4x LDD) en combinaison avec une concentration élevée d'une de deux autres cibles pour les échantillons dans la matrice des écouillons rectaux. Aucun effet inhibiteur n'a été observé pour les trois cibles (IMP, VIM et OXA-48) à 4x la LDD en présence de co-infections cliniquement pertinentes pour le test Xpert Carba-R.

Un effet inhibiteur a été observé pour deux des cinq cibles (NDM et IMP) quand une faible concentration de chaque cible était présente en combinaison avec une forte concentration d'une ou de deux autres cibles pour les échantillons testés dans la matrice des écouvillons périrectaux. Les deux cibles (NDM et IMP) ont été testées à une concentration plus forte (4x LDD) en combinaison avec une concentration élevée d'une ou de deux autres cibles pour les échantillons dans la matrice des écouvillons périrectaux. Aucun effet inhibiteur n'a été observé pour les deux cibles (NDM et IMP) à 4x la LDD en présence de co-infections cliniquement pertinentes pour le test Xpert Carba-R.

L'effet inhibiteur compétitif sur les cibles Carba-R (NDM, IMP, VIM et OXA-48) est traité au Section 15, Limites dans la notice d'utilisation.

Tableau 24. Combinaisons de bactéries produisant des carbapénémases testées avec le test Xpert Carba-R

Combinaison
KPC élevé/NDM élevé/VIM faible
KPC élevé/NDM élevé/OXA faible
KPC élevé/NDM élevé/IMP faible
VIM élevé/OXA élevé/KPC faible
VIM élevé/OXA élevé/NDM faible
VIM élevé/OXA élevé/IMP faible
IMP élevé/KPC faible
IMP élevé/NDM faible
IMP élevé/VIM faible
IMP élevé/OXA faible
OXA élevé/VIM faible
VIM élevé/OXA faible
KPC élevé/NDM faible
Négatif

18.5 Substances potentiellement interférentes

La performance du test Xpert Carba-R a été évaluée avec 24 substances potentiellement interférentes pouvant être présentes dans les échantillons d'écouvillon rectal et périrectal. Les solutions de substances potentiellement interférentes (SI) ont été préparées et testées aux concentrations précisées dans le Tableau 25. Des échantillons positifs et négatifs étaient inclus dans cette étude. Des échantillons positifs comprenaient un mélange de cinq microorganismes produisant des carbapénémases et recelant des séquences des gènes KPC, NDM, VIM, IMP-1 et OXA-48 ensemencées dans une matrice d'écouvillons rectaux négatifs regroupés ou une matrice d'écouvillons périrectaux négatifs regroupés à environ 3x la LDD. Huit échantillons positifs de réplicats ont été testés par substance. Les échantillons négatifs comprenaient une matrice d'écouvillons rectaux négatifs regroupés ou une matrice d'écouvillons périrectaux négatifs regroupés non ensemencés de microorganismes produisant des carbapénémases. Huit réplicats d'échantillons négatifs ont été testés par substance pour déterminer l'effet sur la performance du contrôle de traitement de l'échantillon (CTE). Les contrôles comprenaient des échantillons positifs et négatifs sans ajout de substances interférentes. L'effet de chaque substance potentiellement interférente sur les réplicats positifs et négatifs a été évalué en comparant les valeurs de cycle au seuil (Ct) des cibles générées en présence de la substance avec les valeurs Ct des contrôles sans la substance. Les échantillons de réplicats positifs et négatifs pour 22 substances potentiellement interférentes ont été identifiés correctement à l'aide du test Xpert Carba-R. On peut observer une interférence avec le test Xpert Carba-R pour le sulfate de baryum à > 0,1 % m/v et le Pepto-Bismol à > 0,01 % m/v dans les tests avec échantillons de matrice d'écouvillons rectaux. Voir le Section 15, Limites dans la notice d'utilisation. Les échantillons de matrice d'écouvillons rectaux, positifs pour un mélange de cinq microorganismes produisant des carbapénémases recelant les séquences de gènes KPC, NDM, VIM, IMP-1 et OXA-48 ayant été testés avec de la graisse fécale à 0,25 % m/v, n'ont pas rapporté de résultats faux négatifs. Cependant, on a observé des valeurs seuils de cycle retardé pour la cible VIM. Cette interférence potentielle de la présence de 0,25 % m/v de graisse fécale est fournie dans la section Limites de la notice d'utilisation. On peut observer une interférence avec le test Xpert Carba-R pour le sulfate de baryum à > 0,1 % m/v et le Pepto-Bismol à > 0,025 % m/v dans les tests avec échantillons de matrice d'écouvillons périrectaux. Voir la Section 15, Limites.

Tableau 25. Substances potentiellement interférentes testées

Substance/Classe	Principe actif	Concentration testée
Médicament anti-inflammatoire non stéroïdien	Naproxène	0,25 % m/v
Composants d'imagerie	Sulfate de baryum	0,25 % et 0,1 % m/v
Antibiotique (oral)	Céphalexine	0,25 % m/v
Antibiotique (oral)	Ciprofloxacine	0,25 % m/v
Préservatif avec lubrifiant spermicide	Nonoxynol-9	1 préservatif ^a
Crèmes/Onguents/Suppositoires	Hydrocortisone	0,25 % m/v
Laxatif	Sennosides	0,25 % m/v
Lipides	Acide stéarique/acide palmitique/cholestérol (graisse fécale)	0,25 % m/v
Médicament anti-diarrhéique	Chlorhydrate de loperamide/sous-salicylate de bismuth (Imodium)	0,25 % m/v
Médicament anti-diarrhéique	Chlorhydrate de loperamide/sous-salicylate de bismuth (Kaopectate)	0,25 % m/v
Crème topique	Gelée K-Y	0,25 % m/v
Antiacides	Carbonate de calcium/hydroxyde d'aluminium/hydroxyde de magnésium/siméthicone (Lait de magnésium)	0,25 % m/v
Lavements	Huile minérale	0,25 % m/v
Antibiotique (topique)	Polymyxine B/ Néomycine/Bacitracine (Neosporin)	0,25 % m/v
Anti-fongique/anti-démangeaisons vaginales	Nystatine	0,25 % m/v
Antiacide	Famotidine (Pepcid)	0,25 % m/v
Médicament anti-diarrhéique	Chlorhydrate de loperamide/sous-salicylate de bismuth (Pepto-Bismol)	0,25 %, 0,1 %, 0,05 %, 0,025 %, 0,01 % m/v
Crème topique	Gelée de pétrole	0,25 % m/v
Crèmes/onguents anti-hémorroïdes	Phényléphrine (Préparation H)	0,25 % m/v
Réducteur d'acide ; antacide	Oméprazole (Prilosec)	0,25 % m/v
Lavements	Lavement salin	0,25 % m/v
Antiacide	Cimétidine (Tagamet)	0,25 % m/v
Antifongique/anti-démangeaison vaginale	Benzocaïne, résorcinol (Vagisil)	0,25 % m/v
Serviettes humides	Chlorure de benzalkonium, éthanol (Wet Ones)	1 pièce ^b

a. Un préservatif ajouté à une matrice d'écouvillons de 40 ml.

b. Une pièce (12,7 cm x 19,05 cm) ajoutée à la matrice d'écouvillons de 40 ml.

18.6 Étude de contamination inter-échantillons

Une étude a été menée pour démontrer que les cartouches GeneXpert closes à usage unique empêchent la contamination par transfert des échantillons négatifs testés après des échantillons très fortement positifs. L'étude consistait à traiter un échantillon négatif dans le même module GeneXpert immédiatement après un échantillon très fortement positif. L'échantillon fortement positif est composé de cellules inactivées d'*E.coli* contenant un plasmide avec une insertion composée d'un oligonucléotide synthétique avec les séquences d'amplicon provenant des cinq gènes d'analyte ciblés du test Xpert Carba-R (cibles KPC, NDM, VIM, IMP et OXA-48). Les cellules positives ont été diluées dans une matrice d'écouvillons rectaux et une matrice d'écouvillons périrectaux négatifs regroupés à une concentration de 1×10^6 UFC/ml. Le programme d'analyse a été répété 25 fois sur deux modules GeneXpert pour un total de 102 tests (25 échantillons fortement positifs par module et 26 échantillons négatifs par module) pour la matrice d'écouvillons rectaux et la matrice d'écouvillons périrectaux. Les 50 échantillons positifs ont rendu correctement toutes les cibles du test Xpert Carba-R en **DÉTECTÉ (DETECTED)**, et les 52 échantillons négatifs ont rendu correctement toutes les cibles du test Xpert Carba-R en **NON DÉTECTÉ (NOT DETECTED)** pour chaque type de matrice testé.

19 Reproductibilité

19.1 Étude des matrices d'écouvillons rectaux et périrectaux

La reproductibilité du test Xpert Carba-R a été évaluée à l'aide de deux panels de 11 échantillons, un préparé dans une matrice d'écouvillons rectaux négatifs regroupés et un préparé dans une matrice d'écouvillons périrectaux négatifs regroupés. Deux opérateurs à chacun des trois sites d'étude ont testé un panel de 11 échantillons en réplicats de quatre par jour sur six journées de test (11 échantillons x 2 réplicats x 2 fois/jour x 6 jours x 2 opérateurs x 3 sites). Trois lots de cartouches Xpert Carba-R ont été utilisés sur chacun des 3 sites d'analyse. Le test Xpert Carba-R a été réalisé conformément à la procédure de test Xpert Carba-R. Les résultats sont résumés dans le Tableau 26.

Tableau 26. Résumé des résultats de reproductibilité – % de concordance, matrices d'écouvillons rectaux et périrectaux

Échan- tillon	Matrice ^a	Site 1			Site 2			Site 3			% de concordance globale par échantillon
		Op 1	Op 2	Site	Op 1	Op 2	Site	Op 1	Op 2	Site	
Nég.	R	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
IMP pos mod	R	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
IMP pos faible	R	91,7 % (22/24)	87,5 % (21/24)	89,5 % (43/48)	83,3 % (20/24)	87,5 % (21/24)	85,4 % (41/48)	87,5 % (21/24)	79,2 % (19/24)	83,3 % (40/48)	86,1 % (124/144)
VIM pos mod	R	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
VIM pos faible	R	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
NDM pos mod	R	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
NDM pos faible	R	91,7 % (22/24)	95,8 % (23/24)	93,8 % (45/48)	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	95,8 % (46/48)	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (46/48)	95,1 % (137/144)
KPC pos mod	R	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
KPC pos faible	R	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,9 % (47/48)	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (46/48)	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	95,8 % (46/48)	96,5 % (139/144)
OXA-48 pos mod	R	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
OXA-48 pos faible	R	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,9 % (47/48)	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,9 % (47/48)	91,7 % (22/24)	100 % (24/24)	95,8 % (46/48)	97,2 % (140/144)
Nég.	PR	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
IMP pos mod	PR	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)

Tableau 26. Résumé des résultats de reproductibilité – % de concordance, matrices d'écouillons rectaux et périrectaux (Suite)

Échantillon	Matrice ^a	Site 1			Site 2			Site 3			% de concordance globale par échantillon
		Op 1	Op 2	Site	Op 1	Op 2	Site	Op 1	Op 2	Site	
IMP pos faible	PR	95,8 % (23/24)	91,7 % (22/24)	93,8 % (45/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (46/48)	96,5 % (139/144)
VIM pos mod	PR	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
VIM pos faible	PR	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (46/48)	91,7 % (22/24)	91,7 % (22/24)	91,7 % (44/48)	95,8 % (23/24)	83,3 % (20/24)	89,6 % (43/48)	92,4 % (133/144)
NDM pos mod	PR	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
NDM pos faible	PR	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	87,5 % (21/24)	100 % (24/24)	93,8 % (45/48)	97,9 % (141/144)
KPC pos mod	PR	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
KPC pos faible	PR	91,7 % (22/24)	91,7 % (22/24)	91,7 % (44/48)	91,7 % (22/24)	95,8 % (23/24)	93,8 % (45/48)	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (46/48)	93,8 % (135/144)
OXA-48 pos mod	PR	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
OXA-48 pos faible	PR	87,5 % (21/24)	87,5 % (21/24)	87,5 % (42/48)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	97,9 % (47/48)	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	95,8 % (46/48)	93,8 % (135/144)

a. R=rectal, PR=périrectal

La reproductibilité du test Xpert Carba-R a également été évaluée en termes du signal de fluorescence exprimé en valeurs Ct pour chaque cible détectée. La moyenne, l'écart-type (ET) et le coefficient de variation (CV) inter-sites, inter-jours, inter-lots, inter-opérateurs et intra-tests pour chaque membre du panel sont présentés dans le Tableau 27.

Tableau 27. Résumé des données de reproductibilité, matrices d'écouvillons rectaux et périrectaux

Échantillon	Matrice ^a	Canal de test (analyte)	N ^b	Ct moyen	Inter-sites		Inter-lots		Inter-jours		Inter-opérateurs		Intra-test		Total	
					ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)
Nég.	R	CTE	144	32,9	0,2	0,5	0,2	0,7	0,0	0,1	0,0	0	0,6	1,8	0,7	2,0
IMP pos mod	R	IMP	144	34,5	0,0	0,0	0,2	0,5	0	0,0	0,1	0,2	0,7	2,0	0,7	2,1
IMP pos faible	R	IMP	140	36,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,5	0,0	0	1,2	3,3	1,2	3,4
VIM pos mod	R	VIM	144	31,0	0,0	0,0	0,3	0,9	0	0,0	0,2	0,5	0,5	1,6	0,6	1,9
VIM pos faible	R	VIM	144	33,8	0,0	0,0	0,6	1,8	0,3	0,9	0,3	1,0	1,4	4,0	1,6	4,6
NDM pos mod	R	NDM	144	33,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,6	1,7	0,6	1,7
NDM pos faible	R	NDM	143	36,2	0,2	0,7	0,0	0,0	0,3	0,7	0,0	0,0	0,8	2,3	0,9	2,5
KPC pos mod	R	KPC	144	34,2	0,0	0,0	0,3	0,8	0,2	0,6	0,0	0,0	0,4	1,2	0,6	1,6
KPC pos faible	R	KPC	141	35,8	0,0	0,0	0,5	1,5	0,0	0,0	0,3	0,9	0,7	1,9	0,9	2,6
OXA-48 pos mod	R	OXA-48	144	34,3	0,0	0,0	0,2	0,5	0,2	0,5	0,1	0,3	0,5	1,6	0,6	1,7
OXA-48 pos faible	R	OXA-48	143	36,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,6	0,0	0,0	0,8	2,3	0,9	2,4
Nég.	PR	CTE	144	32,7	0,0	0,0	0,2	0,6	0,0	0,0	0,2	0,5	0,4	1,2	0,5	1,4
IMP pos mod	PR	IMP	144	33,7	0,0	0,0	0,1	0,2	0,0	0,0	0,2	0,5	0,5	1,5	0,5	1,6
IMP pos faible	PR	IMP	142	36,0	0,2	0,5	0,0	0,0	0,1	0,3	0,2	0,5	0,8	2,1	0,8	2,3
VIM pos mod	PR	VIM	144	31,2	0,1	0,2	0,1	0,3	0,0	0,1	0,2	0,5	0,4	1,3	0,5	1,5
VIM pos faible	PR	VIM	142	35,0	0,0	0,0	0,6	1,6	0,0	0,0	0,6	1,7	1,4	4,1	1,6	4,7
NDM pos mod	PR	NDM	144	33,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,5	0,2	0,5	0,4	1,2	0,5	1,4
NDM pos faible	PR	NDM	143	35,7	0,2	0,5	0,0	0,0	0,2	0,6	0,0	0,0	0,9	2,4	0,9	2,5

Tableau 27. Résumé des données de reproductibilité, matrices d'écouillons rectaux et périrectaux (Suite)

Échantillon	Matrice ^a	Canal de test (analyte)	N ^b	Ct moyen	Inter-sites		Inter-lots		Inter-jours		Inter-opérateurs		Intra-test		Total	
					ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)
KPC pos mod	PR	KPC	144	34,6	0,0	0,0	0,3	1,0	0,0	0,0	0,2	0,5	0,4	1,3	0,6	1,7
KPC pos faible	PR	KPC	143	36,4	0,0	0,0	0,5	1,3	0,1	0,4	0,0	0,0	0,7	2,0	0,9	2,4
OXA-48 pos mod	PR	OXA-48	144	34,4	0,1	0,2	0,2	0,6	0,0	0,0	0,2	0,5	0,5	1,5	0,6	1,7
OXA-48 pos faible	PR	OXA-48	144	36,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	1,2	0,0	0,0	1,0	2,7	1,1	2,9

a. R=rectal, PR=périrectal

b. Résultats avec valeurs Ct différentes de zéro sur 144.

19.2 Étude des isolats bactériens

La reproductibilité du test Xpert Carba-R a été évaluée à l'aide d'un panel de 13 échantillons bactériens comprenant : Deux organismes différents pour chacun des cinq gènes de résistance détectés par le test Xpert Carba-R ; deux échantillons parents comprenant deux gènes cibles ; et un échantillon parent négatif pour les cinq gènes cibles. Deux opérateurs dans chacun des trois centres d'étude ont testé un panel de 13 échantillons en réplicats de quatre par jour. Chaque échantillon était utilisé pour créer deux suspensions équivalentes à une suspension à 0,5 McFarland dont deux réplicats étaient testés sur six jours de test (13 échantillons x 2 réplicats x 2 fois/jour x 6 jours x 2 opérateurs x 3 sites). Trois lots de cartouches Xpert Carba-R ont été utilisés sur chacun des 3 sites d'analyse. Le test Xpert Carba-R a été réalisé conformément à la procédure de test Xpert Carba-R. Une fois l'analyse terminée, 25 tests effectués sur un module de l'instrument ont été exclus, ce qui a donné un total de 1847 échantillons inclus dans les analyses. Les résultats sont résumés dans le Tableau 28.

Tableau 28. Résumé des résultats de reproductibilité – % de concordance, isolats bactériens

Gène de résistance (n° échantillon)	Site 1			Site 2			Site 3			% de concordance globale par échantillon
	Op 1	Op 2	Site	Op 1	Op 2	Site	Op 1	Op 2	Site	
KPC (1)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
KPC (2)	100 % (23/23)	100 % (22/22)	100 % (45/45)	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,9 % (47/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	99,3 % (140/141)
VIM (1)	100 % (22/22)	100 % (23/23)	100 % (45/45)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (141/141)
VIM (2)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (46/46)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (142/142)
IMP (1)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (47/47)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (143/143)
IMP (2)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (46/46)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (142/142)
OXA (1)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (46/46)	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (46/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	98,6 % (140/142)

Tableau 28. Résumé des résultats de reproductibilité – % de concordance, isolats bactériens (Suite)

Gène de résistance (n° échantillon)	Site 1			Site 2			Site 3			% de concordance globale par échantillon
	Op 1	Op 2	Site	Op 1	Op 2	Site	Op 1	Op 2	Site	
OXA (2)	100 % (23/23)	100 % (22/22)	100 % (45/45)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (141/141)
NDM (1)	100 % (22/22)	100 % (21/21)	100 % (43/43)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (139/139)
NDM (2)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (46/46)	91,7 % (22/24)	100 % (24/24)	95,8 % (46/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	98,6 % (140/142)
OXA, NDM (1)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (47/47)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (143/143)
OXA, NDM (2)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (47/47)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (143/143)
NÉG	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)

La reproductibilité du test Xpert Carba-R a également été évaluée en termes du signal de fluorescence exprimé en valeurs Ct pour chaque cible détectée. La moyenne, l'écart-type (ET) et le coefficient de variation (CV) inter-sites, inter-jours, inter-lots, inter-opérateurs et intra-tests pour chaque membre du panel sont présentés dans le Tableau 29.

Tableau 29. Résumé des données de reproductibilité – isolats bactériens

Gène de résistance (N° d'échantillon)	Canal de test (analyte)	N ^a	Inter-sites		Inter-lots		Inter-jours		Inter-opérateurs		Intra-test		Total	
			ET	CV	ET	CV	ET	CV	ET	CV	ET	CV	ET	CV
KPC (1)	KPC	144	1,1	4,4	0	0	0	0	0,6	2,6	0,6	2,6	1,4	5,8
KPC (2)	KPC	143	0,8	3,1	0,1	0,2	0,2	0,9	0,5	2,0	0,8	3,1	1,2	4,9
VIM (1)	VIM	141	1,1	5,1	0	0	0	0	0,5	2,3	0,8	3,7	1,5	6,7
VIM (2)	VIM	142	0,3	1,3	0,2	0,8	0	0	0,8	3,8	0,7	3,1	1,1	5,1
IMP (1)	IMP	143	0,3	1,0	0	0	0,3	1,2	0,6	2,3	0,8	3,1	1,0	4,2
IMP (2)	IMP	142	1,4	6,3	0,1	0,5	0	0	0,6	2,8	0,7	3,2	1,7	7,6
OXA (1)	OXA48	140	0,6	2,6	0	0	0	0	0,7	2,8	0,8	3,5	1,2	5,2
OXA (2)	OXA48	141	1,1	4,9	0,3	1,5	0	0	0,5	2,0	0,7	3,3	1,5	6,4
NDM (1)	NDM	139	1,2	5,3	0	0	0	0	0,6	2,4	0,7	3,1	1,5	6,6
NDM (2)	NDM	140	0,9	4,0	0,3	1,4	0	0	0,8	3,3	0,8	3,3	1,5	6,3
NDM/OXA (1)	NDM	143	1,3	5,4	0,2	0,8	0	0	0,6	2,5	0,7	3,1	1,6	6,8
	OXA48	143	1,2	6,2	0,3	1,4	0	0	0,5	2,4	0,7	3,7	1,5	7,7
NDM/OXA (2)	NDM	143	1,2	5,3	0,2	1,1	0	0	0,5	2,4	0,8	3,5	1,6	6,9
	OXA48	143	1,2	6,0	0,2	1,2	0	0	0,5	2,5	0,7	3,8	1,5	7,6
NÉG	CTE	144	0,1	0,3	0,1	0,3	0	0	0,2	0,5	0,4	1,3	0,5	1,5

a. Résultats avec valeurs Ct différentes de zéro sur 144.

20 Bibliographie

1. Kallen AJ, et al. 2010. Current epidemiology of multidrug-resistant gram-negative bacilli in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 31 Suppl 1: S51–54.
2. Nordmann P, et al. 2012. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: a call for action! *Clin Microbiol Infect.* 18: 411–412.
3. Cornaglia G, et al. 2011. Metallo-beta-lactamases: a last frontier for beta-lactams? *Lancet Infect Dis.* 11: 381–393.
4. Kitchel B, et al. 2009. Molecular epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in the United States: Clonal expansion of MLST sequence type 258. *Antimicrob Agents Chemother.* 53:3365–3370.
5. Schwaber MJ, et al. 2011. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clin Infect Dis.* 52: 848–855.
6. Kumarasamy KK, et al. 2010. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* 10: 597–602.
7. Cuzon G, et al. 2008. Plasmid-encoded carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase OXA-48 in an imipenem-susceptible *Klebsiella pneumoniae* strain from Belgium. *Antimicrob Agents Chemother.* 52: 3463–3464.
8. Nordmann P, et al. 2011. Global spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis.* 17: 1791–1798.
9. Grundmann H, et al. 2010. Carbapenem-non-susceptible *Enterobacteriaceae* in Europe: conclusions from a meeting of national experts. *Euro Surveill.* 15:1-13.
10. van Duin D, et al. 2016. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: second-generation β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. *Clin Infect Dis.* 63(2):234-241.
11. Falcone M, Paterson D. 2016. Spotlight on ceftazidime/avibactam: a new option for MDR gram-negative infections. *J Antimicrob.* 71(10):2713-2722.
12. Navas, M and Jacobs M. 2016. Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae* - A review for laboratorians. *American Association for Clinical Chemistry (AACC) Clinical Laboratory News.*
13. Vasoo S, et al. 2015. In vitro activities of ceftazidime-avibactam, aztreonam-avibactam, and a panel of older and contemporary antimicrobial agents against carbapenemase-producing gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother.* 59(12):7842-7846.
14. Avycaz package insert. Section 14.2 Microbiology.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (refer to latest edition). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
16. Centers for Disease Control and Prevention. Accessed January 20, 2016. Healthcare-associated Infections (HAIs). <http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-facilities.html>
17. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline, Document M29 (refer to latest edition).
18. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2007).
19. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
20. CLSI M100. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA (refer to latest edition).
21. CLSI M07-A10. 2015. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically; Tenth Edition, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA.
22. CLSI M100-S24. 2014. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Edition, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA.
23. CLSI M07-A9. 2012. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically; Ninth Edition, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA.

21 Emplacements des sièges de Cepheid

Siège social

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

Siège européen

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

22 Assistance technique

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

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
















Coordonnées

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

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

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

23 Tableau des symboles

Symbole	Signification
	Numéro de référence
	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>
	Ne pas réutiliser
	N° de lot
	Consulter les instructions d'utilisation
	Attention
	Fabricant
	Pays de fabrication
	Quantité suffisante pour <n> tests
	Contrôle
	Date de péremption
	Limite de température
	Risques biologiques
	Attention
	Utilisation uniquement sur ordonnance



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



For Information Only - Not a Controlled Copy