

Xpert[®] C. difficile BT

REF GXCDIFFBT-CE-10

Mode d'emploi

CE **IVD**

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

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®], and Xpert[®] are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries.

All other trademarks are the property of their respective owners.

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

© 2016-2024 Cepheid.

See Revision History for a detailed list of changes.

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

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

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

© 2016-2024 Cepheid.

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

Xpert[®] *C. difficile* BT

Dispositif médical de diagnostic *in vitro*

1 Nom de marque déposée

Xpert[®] *C. difficile* BT

2 Nom commun ou usuel

Test Xpert *C. difficile* BT

3 Utilisation prévue

Le test Cepheid Xpert *C. difficile* BT effectué sur les systèmes d'instruments Cepheid est un test qualitatif de diagnostic *in vitro* pour la détection rapide de *C. difficile tcdB* (gène de la toxine B), *cdt* (gène de la toxine binaire) et d'une délétion d'un nucléotide à la position 117 du gène *tcdC* à partir de prélèvements de selles non moulées (liquides ou molles) provenant de patients chez lesquels une infection à *Clostridioïde difficile* (ICD) est suspectée. Le test Xpert *C. difficile* BT est conçu comme une aide au diagnostic de l'ICD et à la détection de souches potentiellement associées à une maladie plus grave. Le test utilise une méthode de réaction en chaîne de la polymérase (PCR) en temps réel automatisée pour détecter *tcdB*, *cdt* et la délétion *tcdC* sur la base 117 associée à la souche de ribotype 027. La toxine binaire est produite par un nombre restreint de souches de *C. difficile*, notamment la souche 027. La détection conjointe de la toxine binaire et de *tcdB* est souvent le signe d'une maladie plus grave ou d'une récurrence de la maladie. Les isolats de *C. difficile* négatifs pour *tcdB* mais contenant uniquement les gènes de la toxine binaire peuvent produire des symptômes comparables à ceux des souches de *C. difficile* toxigène mais l'importance clinique de ces souches n'est pas certaine à l'heure actuelle. Des cultures concomitantes sont nécessaires uniquement pour effectuer un typage supplémentaire ou récupérer des organismes.

4 Synthèse et description

C. difficile est un bacille anaérobie sporulé à Gram positif, dont la responsabilité étiologique a été établie pour la première fois en 1978.¹

Les symptômes d'une ICD vont de la diarrhée jusqu'à la colite pseudo-membraneuse grave, qui peut être mortelle.² Chez l'adulte en bonne santé, la flore bactérienne mature du côlon est en général résistante à la colonisation par *C. difficile*.³ Si la flore colique normale est altérée, la résistance à la colonisation par d'autres espèces bactériennes, telles que *C. difficile*, est cependant perdue. Le facteur de risque le plus courant pour le développement d'une ICD est la prise d'antibiotiques.⁴ Le principal facteur de virulence de *C. difficile* est la cytotoxine B.⁵ Les gènes codant pour la toxine A (*tcdA* ; l'entérotoxine) et la toxine B (*tcdB*) font partie du locus de pathogénicité (PaLoc)^{6,7}. La plupart des souches pathogènes sont positives à la toxine A et à la toxine B (A+B+), même si des isolats de variants négatifs à la toxine A et positifs à la toxine B (A-B+) ont été identifiés comme étant pathogènes⁸. Certaines souches de *C. difficile* produisent aussi une ADP ribosyl transférase dirigée contre l'actine, appelée CDT ou toxine binaire. Le locus de la toxine binaire contient deux gènes distincts (*cdtA* et *cdtB*) et se situe en dehors du PaLoc^{9,10,11}.

Le diagnostic de l'ICD est traditionnellement basé sur la détection de la toxine B directement dans les selles (test de neutralisation de la cytotoxicité de la culture cellulaire [NCCC]) ou sur la culture de l'organisme suivie de la détermination de la production de toxine B par l'isolat (culture toxigène). Le test NCCC et la culture toxigène exigent tous deux beaucoup de travail mais sont encore considérés comme les « méthodes de référence » en raison de la spécificité de la première et de la sensibilité de la deuxième^{12,13}. Plusieurs immunoanalyses enzymatiques rapides ont été développées pour

détecter les toxines A et B. Ces tests sont toutefois moins sensibles et spécifiques que le test NCCC. Des méthodes PCR pour détecter les gènes associés à la production de toxine A et/ou de toxine B ont été développées et affichent une sensibilité et une spécificité élevées par comparaison à la culture toxinogène¹⁴.

Outre les toxines A et B, la bibliographie récente suggère un lien entre la production de toxine binaire et la gravité de la maladie et son issue thérapeutique. Bauer et al.¹⁵ ont montré la présence des gènes de la toxine binaire dans les isolats toxinogènes de 23 % des cas d'ICD en Europe. La toxine binaire produite par les gènes *cdt* est souvent observée dans les souches de *C. difficile* associées à une gravité accrue de l'ICD. La toxine binaire appartient à la famille des toxines ADP-ribosylantes et comprend les gènes *cdtA*, l'ADP-ribosyltransférase enzymatique, qui modifie l'actine, et *cdtB*, qui se fixe aux cellules hôte et transporte le produit du gène *cdtA* dans le cytosol. Plusieurs études cliniques indiquent une association entre la présence des gènes de la toxine binaire chez *C. difficile* et une mortalité accrue de l'ICD à 30 jours, indépendamment du PCR-ribotype. La bibliographie montre également que les sujets atteints d'ICD grave, de colite fulminante et/ou d'ICD récidivante sont plus fréquemment infectés par des ribotypes de *C. difficile* portant des gènes de production de la toxine binaire (*cdtA/cdtB*) que ceux ne présentant pas ces complications^{16,17}.

Un sous-ensemble d'isolats produisant la toxine binaire comporte des mutations sur le gène de régulation négative de la toxine (*tcdC*), à savoir une délétion sur le nucléotide 117 (*tcdCΔ117*), ce qui est cohérent avec les souches de ribotype 027. L'infection causée par les souches 027/NAP1/BI peut être associée à un taux plus élevé de mortalité et de morbidité, notamment l'admission en unité de soins intensifs (USI) et une durée de séjour prolongée. L'analyse multivariée a démontré une association significative entre la gravité de la maladie et la présence de ribotypes porteurs du gène de la toxine binaire avec ou sans délétion sur le nucléotide 117. Au cours des dernières années, des flambées épidémiques d'ICD attribuées à un certain nombre de souches émergentes « hypervirulentes », notamment des souches résistantes aux fluoroquinolones appartenant au PCR-ribotype 027 (désignées également groupe NAP1 par électrophorèse sur gel en champ pulsé et type BI avec le test par endonucléase de restriction)^{8,18}. Les souches 027 peuvent présenter une production accrue de toxine, attribuée à des délétions sur le gène de régulation *tcdC*, et elles peuvent produire davantage de spores, ce qui entraîne une persistance accrue dans l'environnement^{19,20}. Un résultat 027 positif présumé peut aider à identifier les sources possibles d'une flambée épidémique 027.

Enfin, d'autres études ont rapporté des cas de patients atteints de diarrhées et d'une infection suspectée à *C. difficile* due au toxinotype XI/PCR-ribotype 033 ou des souches de type 033 positives pour la toxine binaire mais négatives pour les toxines A et B^{21,22}. La signification clinique de ces souches positives pour la toxine binaire mais négatives pour la toxine B n'est pas entièrement comprise.

5 Principe de la procédure

Le système automatise et intègre la préparation des échantillons, la purification et l'amplification de l'acide nucléique et la détection des séquences cibles dans des échantillons simples ou complexes par PCR en temps réel. Les systèmes comprennent un instrument, un ordinateur personnel et un logiciel préinstallé pour l'exécution des tests sur les échantillons cliniques et l'affichage des résultats. Les systèmes nécessitent l'utilisation des cartouches GeneXpert jetables à usage unique qui contiennent les réactifs pour la PCR et hébergent les processus d'extraction et d'amplification de l'ADN et de détection de l'amplicon. Les cartouches étant closes, la contamination croisée entre les échantillons est réduite au minimum. Pour une description complète du système, voir le *GeneXpert Dx System Operator Manual* ou le *GeneXpert Infinity System Operator Manual* approprié.

Le test Xpert *C. difficile* BT comprend les réactifs nécessaires pour la détection de *C. difficile* producteur de toxine ainsi que pour le contrôle du traitement de l'échantillon (CTE). Le CTE indique le traitement adéquat de la bactérie cible et surveille la présence d'inhibiteurs lors de la réaction PCR. Le contrôle de vérification des sondes (CVS) consiste à vérifier la réhydratation du réactif, le remplissage du tube de PCR dans la cartouche, l'intégrité des sondes et la stabilité du fluorochrome.

Les amorces et les sondes du test Xpert *C. difficile* BT détectent des séquences sur les gènes codant pour la toxine B (*tcdB*), la toxine binaire (*cdt*) et le *tcdCΔ117*.

6 Réactifs et instruments

6.1 Matériel fourni

Le kit Xpert C. difficile BT contient suffisamment de réactifs pour traiter 10 échantillons cliniques ou échantillons de contrôle qualité.

Le kit contient les éléments suivants :

Xpert C. difficile BT Cartouches avec tubes réactionnels intégrés	10
<ul style="list-style-type: none"> • Bille 1, Bille 2 et Bille 3 (lyophilisées) • Réactif 1 • Réactif 2 (hydroxyde de sodium) 	<ul style="list-style-type: none"> 1 par cartouche 3,0 ml par cartouche 3,0 ml par cartouche
Sachets de réactif Xpert C. difficile BT	10
<ul style="list-style-type: none"> • Réactif échantillon (thiocyanate de guanidinium) 	10 x 2,0 ml par sachet
CD	1 par kit
<ul style="list-style-type: none"> • Fichiers de définition du test (Assay Definition Files, ADF) • Instructions pour importer l'ADF dans le logiciel • Mode d'emploi (fiche technique) 	

Remarque

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

Remarque

Le stabilisateur de protéine contenu dans les billes de ce produit a été produit et fabriqué exclusivement à partir de plasma bovin provenant des États-Unis. Les animaux n'ont pas été alimentés par des protéines de ruminant ou d'autres protéines animales ; ils ont subi avec succès les analyses ante- et post-mortem. Pendant la fabrication, le produit n'a été mélangé à aucun autre produit d'origine animale.

6.2 Conservation et manipulation

- Conserver le kit Xpert C. difficile BT à 2–28 .
- Ne pas utiliser le réactif échantillon ou les cartouches après leur date de péremption.
- Ne pas ouvrir le couvercle de la cartouche avant d'être prêt à réaliser le test.
- Ne pas utiliser un réactif échantillon visiblement trouble ou ayant changé de couleur.
- Ne pas utiliser une cartouche qui a fui.

6.3 Matériel requis mais non fourni

- ou (numéro de référence différent selon la configuration) : instrument GeneXpert, ordinateur avec logiciel exclusif GeneXpert version 4.3 ou plus récente, lecteur de codes-barres et manuel d'utilisation.
- Imprimante : si une imprimante est nécessaire, contacter le représentant commercial de Cepheid pour convenir de l'achat d'une imprimante recommandée.
- Agitateur à vortex
- Pipettes de transfert propres jetables
- Écouvillon sec pour le transfert de l'échantillon, comme l'écouvillon fourni dans le Cepheid Sample Collection Device (numéro de référence Cepheid : 900-0370), le Cepheid Single-Use Disposable Swab (numéro de référence Cepheid : SDPS-120) ou le Copan Dual Swab and Transport System (139C LQ STUART).

7 Avertissements et mises en garde

- Traiter tous les échantillons biologiques, y compris les cartouches et les réactifs usagés, 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) et le Clinical and Laboratory Standards Institute (Institut des normes cliniques et de laboratoire) tiennent à disposition des directives concernant la manipulation des échantillons^{23,24}.

- Respecter les procédures de sécurité de l'établissement pour la manipulation de produits chimiques et d'échantillons biologiques.
- Porter une blouse propre et des gants. Changer de gants entre chaque échantillon.
- Ne pas remplacer les réactifs du test Xpert C. difficile BT par d'autres réactifs.
- Ne pas ouvrir le couvercle de la cartouche Xpert C. difficile BT, sauf pour l'ajout de l'échantillon et des réactifs, ou pour prélever l'échantillon de la cartouche d'origine afin de le retester dans une nouvelle cartouche.
- 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 entraîner des résultats non valides.
- Ne pas utiliser une cartouche dont le tube réactionnel est endommagé.
- 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 Xpert C. difficile BT à usage unique est utilisée pour effectuer un seul test. Ne pas réutiliser une cartouche usagée.
- Les échantillons biologiques, les dispositifs de transfert et les cartouches usagées doivent être considérés capables de transmettre des agents infectieux exigeant des précautions standard. Suivre les procédures environnementales d'élimination des déchets de l'établissement pour l'élimination appropriée des cartouches usagées et des réactifs inutilisés. Ces matériaux peuvent présenter des caractéristiques de déchets chimiques dangereux exigeant des procédures d'élimination spécifiques au niveau national ou régional. En l'absence de directives claires de la réglementation nationale ou régionale sur l'élimination appropriée, les échantillons biologiques et les cartouches usagées doivent être éliminés conformément aux directives de manipulation et d'élimination des déchets médicaux de l'OMS [Organisation mondiale de la Santé].
- En cas de contamination de la zone de travail ou de l'équipement avec un échantillon 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^{25,26}

- Mention d'avertissement : ATTENTION
- **Mentions de danger SGH ONU :**
 - Nocif en cas d'ingestion.
 - Provoque une irritation cutanée.
 - Provoque une sévère irritation des yeux.
- **Conseils de prudence SGH ONU :**
 - **Prévention**
 - Se laver soigneusement après manipulation.
 - Ne pas manger, boire ou fumer en manipulant ce produit.
 - Éviter le rejet dans l'environnement.
 - 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.
 - Enlever les vêtements contaminés et les laver avant réutilisation.
 - Traitement spécifique, voir les instructions supplémentaires de premiers secours.
 - En cas d'irritation cutanée : consulter un médecin.
 - EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX : rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes. Enlever les lentilles de contact si la victime en porte et si elles peuvent être facilement enlevées. Continuer à rincer.
 - Si l'irritation des yeux persiste : consulter un médecin.
 - EN CAS D'INGESTION : appeler immédiatement un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin en cas de malaise.
 - Rincer la bouche.
- **Stockage/Mise au rebut**

- Éliminer le contenu et/ou le récipient conformément aux réglementations locales, régionales, nationales, et/ou internationales.

9 Prélèvement, transport et conservation des échantillons

1. Recueillir les selles non moulées dans un récipient propre. Observer les directives de l'établissement pour le recueil des échantillons pour les tests *C. difficile*.
2. Étiqueter avec le numéro Id du patient et envoyer au laboratoire pour analyse.
3. Stocker l'échantillon entre 2 °C et 8 °C. L'échantillon est stable pendant une période maximale de 5 jours lorsqu'il est conservé entre 2 °C et 8 °C. Les échantillons peuvent aussi être conservés à température ambiante (entre 20 °C et 30 °C) pendant une période maximale de 24 heures.

10 Procédure

10.1 Préparation de la cartouche

Important Démarrer le test dans les 30 minutes qui suivent l'ajout de l'échantillon à la cartouche.

Pour ajouter l'échantillon à la cartouche:

1. Retirer la cartouche et le réactif échantillon de l'emballage.
2. Immerger brièvement un écouvillon dans l'échantillon de selles non formées. Il n'est pas nécessaire de tremper complètement l'écouvillon.
3. Introduire l'écouvillon dans le tube qui contient le réactif échantillon.

Remarque Utiliser un tampon de gaze stérile pour réduire au minimum le risque de contamination.

4. Tenir l'écouvillon par la tige à proximité du bord du tube, sortir l'écouvillon de quelques millimètres pour l'éloigner du fond du tube puis appuyer la tige contre le bord du tube pour la casser. S'assurer que l'écouvillon est suffisamment court pour permettre au capuchon d'être bien refermé.
5. Fermer le couvercle et mélanger au vortex à haute vitesse pendant 10 secondes.
6. Ouvrir le couvercle de la cartouche. À l'aide d'une pipette de transfert propre, transférer tout le contenu du réactif échantillon dans la chambre échantillon de la cartouche.
7. Fermer le couvercle de la cartouche.

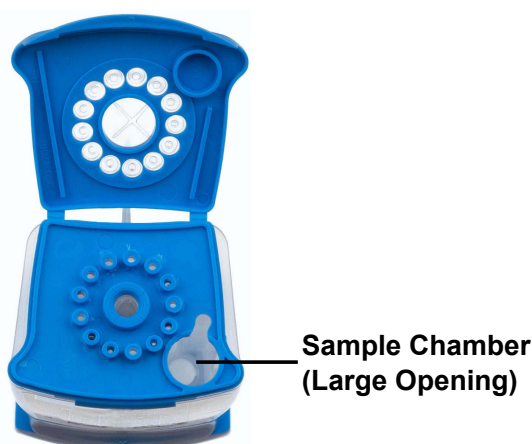


Figure 1. Cartouche (vue de dessus)

10.2 Démarrage du test

Important	<p>Si un système <i>GeneXpert Dx</i> est utilisé, avant de démarrer le test, vérifier qu'il utilise le logiciel <i>GeneXpert Dx</i> version 4.7b ou ultérieure et que le fichier de définition du test correct est importé dans le logiciel.</p>
Important	<p>Si un système <i>GeneXpert Infinity</i> est utilisé, avant de démarrer le test, vérifier que le logiciel <i>Xpertise</i> version 6.4b ou ultérieure est installé sur le système et que le fichier de définition du test correct est importé dans le logiciel.</p>
Remarque	<p>Cette section énumère les étapes de base pour l'exécution du test. Pour des instructions détaillées, consulter le <i>Manuel d'utilisation du système GeneXpert Dx</i> ou le <i>Manuel d'utilisation du système GeneXpert Infinity</i>, selon le modèle utilisé.</p> <p>Les étapes à suivre peuvent être différentes si l'administrateur du système a modifié le schéma opérationnel par défaut du système.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mettre le système <i>GeneXpert</i> sous tension : <ul style="list-style-type: none"> • Si l'<i>instrument GeneXpert Dx</i> est utilisé, commencer par mettre l'instrument <i>GeneXpert Dx</i> sous tension, puis allumer l'ordinateur. Le logiciel <i>GeneXpert</i> démarrera automatiquement. Si ce n'est pas le cas, double-cliquer sur l'icône de raccourci du logiciel <i>GeneXpert Dx</i> sur le bureau Windows®. ou • Si l'<i>instrument GeneXpert Infinity</i> est utilisé, allumer l'instrument. Le logiciel <i>Xpertise</i> démarrera automatiquement. Si ce n'est pas le cas, double-cliquer sur l'icône de raccourci du logiciel <i>Xpertise</i> sur le bureau Windows®. 2. Se connecter au logiciel du système <i>GeneXpert</i> en saisissant le nom d'utilisateur et le mot de passe. 3. Dans la fenêtre du système <i>GeneXpert</i>, cliquer sur Créer un test (Create Test) (<i>GeneXpert Dx</i>) ou sur Commandes (Orders) et sur Commander test (Order Test) (<i>Infinity</i>). La fenêtre Créer un test (Create Test) s'affiche. La boîte de dialogue Lire le code-barres du n° Id du patient (Scan Patient ID Barcode) s'ouvre. 4. Lire ou saisir l'ID patient (N° Id du patient). 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 est affiché dans la fenêtre Afficher les résultats (View Results), ainsi que dans tous les rapports. La boîte de dialogue Lire le code-barres du n° Id de l'échantillon (Scan Sample ID Barcode) s'affiche. 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 numéro d'identification de l'échantillon est associé aux résultats du test et indiqué dans la fenêtre Afficher les résultats (View Results) ainsi que dans tous les rapports. La boîte de dialogue Lire le code-barres de la cartouche (Scan Cartridge Barcode) s'ouvre. 6. Scannez le code-barres sur la cartouche. 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 S/N) et Date de péremption (Expiration Date). <p>S'il n'est pas possible de scanner le code-barres sur la cartouche, refaire le test avec une nouvelle cartouche. Une fois le code-barres de la cartouche scanné dans le logiciel, si le fichier de définition du test n'est pas disponible, un écran indiquant que le fichier de définition du test n'est pas chargé sur le système s'affiche. Si l'écran apparaît, contacter le service du Support Technique de Cepheid.</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Cliquer sur Démarrer le test (Start Test) (<i>GeneXpert Dx</i>) ou sur Soumettre (Submit) (<i>Infinity</i>). Dans la boîte de dialogue qui s'affiche, saisir le mot de passe, le cas échéant. 8. Pour le système <i>GeneXpert Infinity</i>, 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. <p>ou</p> <p>Pour l'<i>instrument GeneXpert Dx</i> :</p> <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 un conteneur à déchets pour échantillons approprié, conformément aux pratiques standard de l'établissement.

11 Affichage et impression des résultats

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

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

12 Contrôle qualité

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

- **Contrôle du traitement de l’échantillon (CTE)** : Assure le traitement correct de l’échantillon. 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 et des spores de *C. difficile* s’est produite, si les organismes sont présents, et 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, garantit 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 des sondes (CVS)**: avant le début de la réaction PCR, le système GeneXpert mesure le signal de fluorescence des sondes pour surveiller la réhydratation des billes, le remplissage du tube réactionnel, l’intégrité de la sonde et la stabilité du colorant. La vérification des sondes réussit si elle répond aux critères d’acceptation attribués.

13 Interprétation des résultats

Les résultats sont interprétés par le à partir des signaux fluorescents mesurés et des algorithmes de calcul intégrés, puis ils sont affichés dans la fenêtre **Afficher les résultats (View Results)**. Les résultats possibles sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1. Résultats et interprétation du test Xpert C. difficile BT

Résultat	Interprétation
<p>C. diff. toxinogène POS ; toxine binaire NÉG ; 027 NÉG (Toxinogenic C. diff POS; Binary Toxin NEG; 027 NEG)</p> <p>Voir Figure 2.</p>	<p>Les séquences d'ADN de la cible <i>C. difficile</i> producteur de toxine sont détectées.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>C. difficile</i> producteur de toxine – la cible de <i>C. difficile</i> producteur de toxine (gène de la toxine B) a une valeur Ct dans la plage de validation et un point final supérieur à la valeur minimum définie. • Le gène de la toxine binaire et la délétion <i>tcdC</i> sur le nt 117 ne sont pas détectés. • CTE – SO (sans objet) [SPC — NA (not applicable)] ; le CTE est ignoré car l'amplification de la cible <i>C. difficile</i> risque de faire concurrence à ce contrôle. • Vérification des sondes – RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification des sondes ont réussi.
<p>C. diff. toxinogène POS ; toxine binaire POS ; 027 NÉG (Toxinogenic C. diff POS; Binary Toxin POS; 027 POS)</p> <p>Voir Figure 3.</p>	<p>Les séquences d'ADN de la cible <i>C. difficile</i> producteur de toxine sont détectées.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les cibles de <i>C. difficile</i> producteur de toxine (gène de la toxine B plus gène de la toxine binaire) ont des valeurs Ct dans la plage de validation et des points finaux supérieurs à la valeur minimum définie ; la délétion <i>tcdC</i> au nt 117 n'est pas détectée. • CTE – SO (NA) (sans objet) ; le CTE est ignoré car l'amplification de la cible <i>C. difficile</i> risque de faire concurrence à ce contrôle. • Vérification des sondes – RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification des sondes ont réussi.
<p>C. diff. toxinogène POS ; toxine binaire POS ; 027 POS PRÉSUMÉ (Toxinogenic C. diff. POS; Binary Toxin POS; 027 PRESUMPTIVE POS)</p> <p>Voir Figure 4.</p>	<p>Les séquences d'ADN de la cible <i>C. difficile</i> producteur de toxine et 027 présumé sont détectées.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toutes les cibles <i>C. difficile</i> producteur de toxine, 027 présumé (toxine B, toxine binaire et délétion <i>tcdC</i> au nt 117) ont des valeurs Ct dans la plage de validation et des points finaux supérieurs à la valeur minimum définie. • CTE – SO (NA) (sans objet) ; le CTE est ignoré car l'amplification de la cible <i>C. difficile</i> risque de faire concurrence à ce contrôle. • Vérification des sondes – RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification des sondes ont réussi.
<p>C. diff. toxinogène NÉG ; toxine binaire POS ; 027 NÉG (Toxinogenic C. diff NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG)</p> <p>Voir Figure 5.</p>	<p>Les séquences du gène de la toxine B de <i>C. difficile</i> ne sont pas détectées ; toutefois une autre cible ADN (gène de la toxine binaire) est détectée et a une valeur Ct dans la plage de validation et un point final supérieur à la valeur minimum définie. La signification clinique des isolats uniquement positifs pour la toxine binaire doit encore être déterminée.</p> <ul style="list-style-type: none"> • CTE – SO (NA) (sans objet) ; le CTE est ignoré car l'amplification de la cible <i>C. difficile</i> risque de faire concurrence à ce contrôle. • Vérification des sondes – RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification des sondes ont réussi.
<p>C. diff. toxinogène NÉG ; toxine binaire NÉG ; 027 NÉG (Toxinogenic C. diff. NEG; Binary Toxin NEG; 027 NEG)</p> <p>Voir Figure 6.</p>	<p>Les séquences d'ADN de la cible <i>C. difficile</i> (gène de la toxine B, gène de la toxine binaire) ne sont pas détectées.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les séquences de gène du <i>C. difficile</i> producteur de toxine (gène de la toxine B et gène de la toxine binaire) ne sont pas détectées ; les autres cibles ADN pour le <i>C. difficile</i> toxinogène (délétion <i>tcdC</i> au nt 117) ne sont pas détectées. • CTE – RÉUSSITE (PASS) ; le CTE a une valeur Ct dans la plage de validation et un point final supérieur au réglage minimum. • Vérification des sondes – RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification des sondes ont réussi.

Résultat	Interprétation
NON VALIDE (INVALID) Voir Figure 7.	<p>La présence ou l'absence d'ADN cible de <i>C. difficile</i> est impossible à déterminer. Répéter le test conformément aux instructions données dans la Section 15. Le CTE ne répond pas aux critères d'acceptation, l'échantillon n'a pas été correctement traité ou la PCR est inhibée.</p> <ul style="list-style-type: none"> • NON VALIDE (INVALID) – La présence ou l'absence d'ADN cible de <i>C. difficile</i> est impossible à déterminer. • CTE – ÉCHEC (SPC — FAIL) ; le résultat de la cible de CTE est négatif, la valeur Ct du CTE n'est pas dans la plage de validation et le point final est inférieur à la valeur minimum définie. • Vérification des sondes – RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification des sondes ont réussi.
ERREUR (ERROR)	<p>La présence ou l'absence d'ADN cible de <i>C. difficile</i> est impossible à déterminer. Répéter le test conformément aux instructions données dans la Section 15. Le contrôle de vérification des sondes a échoué, probablement en raison d'un tube réactionnel mal rempli, de la détection d'un problème d'intégrité de la sonde ou d'un dépassement des limites de pression maximale.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxine B – PAS DE RÉSULTAT (Toxin B — NO RESULT) • Toxine binaire – PAS DE RÉSULTAT (Binary Toxin — NO RESULT) • Délétion <i>tcdC</i> au nt 117 – PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) • *CTE – PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) • Vérification de la sonde – ÉCHEC* (Probe Check — FAIL) ; échec d'un ou de plusieurs résultats de vérification des sondes. <p>* Si la vérification des sondes 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 d'ADN cible de <i>C. difficile</i> est impossible à déterminer. Répéter le test conformément aux instructions données dans la Section 15. Les données recueillies sont insuffisantes pour produire un résultat de test (par exemple, l'opérateur a interrompu un test en cours).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxine B (<i>tcdB</i>) – PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) • Toxine binaire (<i>cdt</i>) – PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) • <i>tcdC</i>Δ117 — PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) • CTE – PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) • Vérification des sondes – SO (NA) (sans objet)

Remarque Les écrans présentés dans cette section (figure 2, figure 3, figure 4, figure 5, figure 6 et figure 7) proviennent d'un exécutant le logiciel .

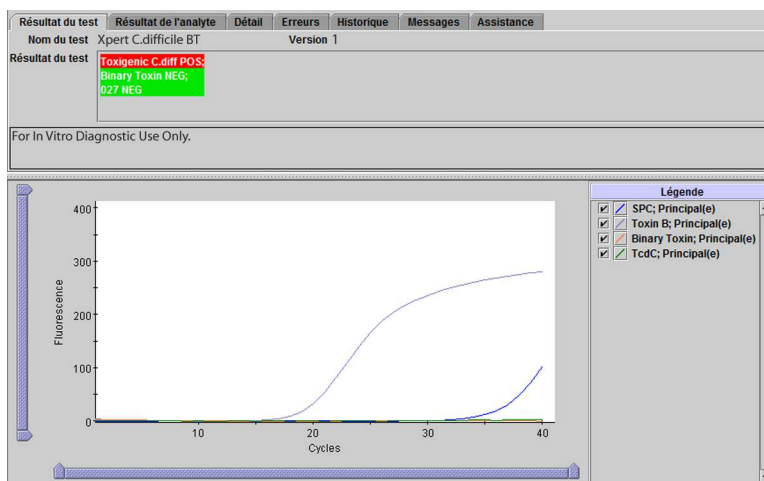


Figure 2. Exemple de résultats C. diff. toxigène positif (Toxigenic C. diff Positive), toxine binaire négative (Binary Toxin Negative) et 027 négatif (027 Negative)

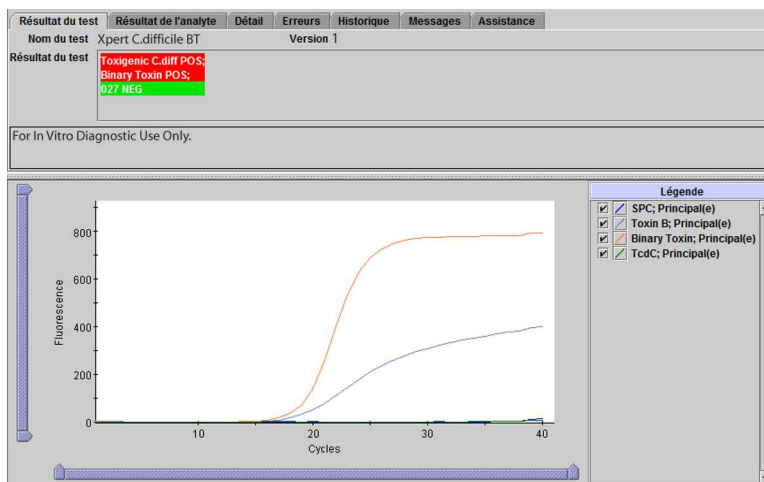


Figure 3. Exemple de résultats C. diff. toxigène positif (Toxigenic C. diff Positive), toxine binaire positive (Binary Toxin Positive) et 027 négatif (027 Negative)

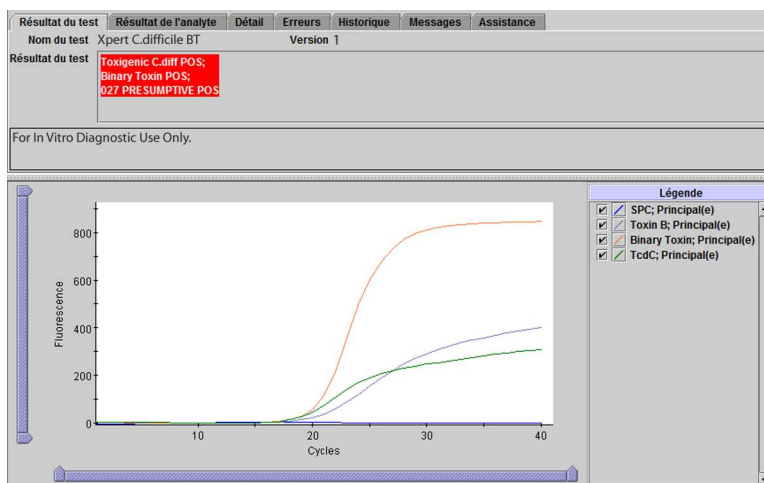


Figure 4. Exemple de résultats C. diff. toxigène positif (Toxigenic C. diff Positive), toxine binaire positive (Binary Toxin Positive) et 027 positif présumé (027 Presumptive Positive)

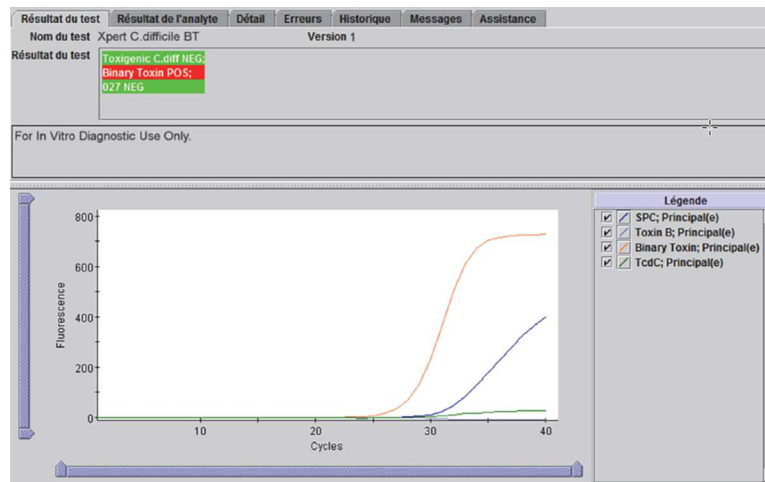


Figure 5. Exemple de résultats C. diff. toxigène négatif (Toxigenic C. diff Negative), toxine binaire positive (Binary Toxin Positive) et 027 négatif (027 Negative)

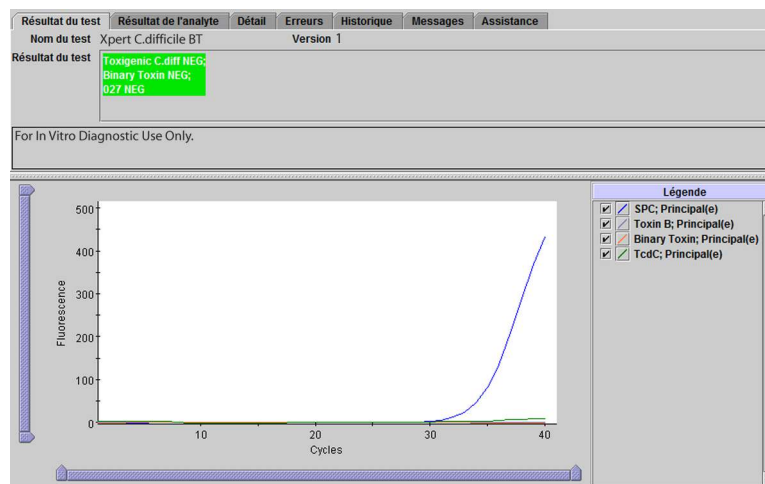


Figure 6. Exemple de résultats C. diff. toxigène négatif (Toxigenic C. diff Negative), toxine binaire négative (Binary Toxin Negative) et 027 négatif (027 Negative)

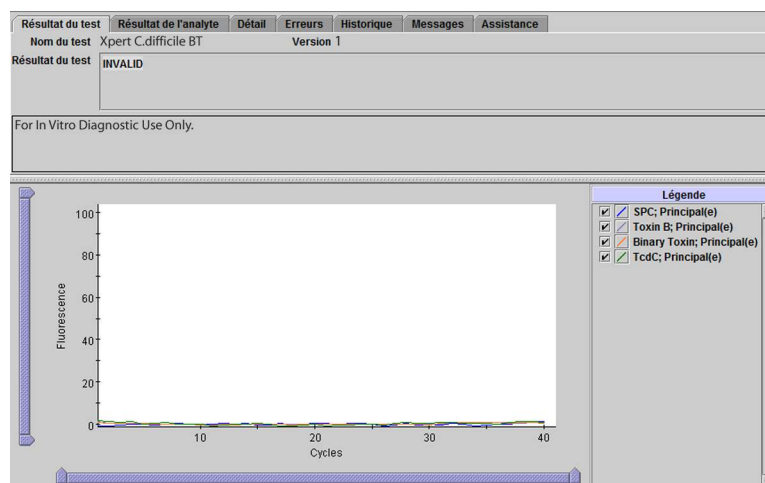


Figure 7. Exemple d'un résultat non valide

14 Raisons pour lesquelles le test doit être répété

Si l'un des résultats de test cités ci-dessous se produit, répéter le test conformément aux instructions données dans la Section 15.

- Un résultat **NON VALIDE (INVALID)** indique que le CTE a échoué. L'échantillon n'a pas été traité correctement ou la PCR a été inhibée.
- Un résultat **ERREUR (ERROR)** indique que le contrôle de vérification des sondes peut avoir 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 du réactif, 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.

15 Procédure de répétition du test

Si le nouveau test est accompli dans les 3 heures suivant un résultat indéterminé, utiliser une nouvelle cartouche (ne pas réutiliser la cartouche) et de nouveaux réactifs.

1. Sortir une nouvelle cartouche du kit.
2. Transférer tout le contenu restant de la chambre échantillon vers un nouveau flacon de réactif échantillon en utilisant une pipette de transfert jetable.
3. Mélanger au vortex et ajouter tout le contenu du réactif échantillon à la chambre échantillon de la nouvelle cartouche Xpert C. difficile.
4. Fermer le couvercle et démarrer le nouveau test.

Si le nouveau test est accompli plus de 3 heures suivant un résultat indéterminé, répéter le test avec un nouvel échantillon sur écouvillon de l'échantillon patient d'origine.

16 Limites

- Les isolats non 027 représentant le toxinotype XIV sont rendus en **C. diff toxigène POS ; toxine binaire POS ; 027 POS PRÉSUMÉ (Toxigenic C. diff POS; Binary Toxin POS; 027 PRESUMPTIVE POS)** avec le test Xpert C. difficile BT.
- Les isolats **C. diff toxigène NÉG ; toxine binaire POS ; 027 NÉG présumé (Toxigenic C. diff NEG; Binary Toxin POS; Presumptive 027 NEG)** avec le test Xpert C. difficile BT peuvent héberger le gène de la toxine B et/ou la délétion *tdc* sous la LDD du test.
- Occasionnellement, les isolats non 027 représentant les toxinotypes IV, V et X sont rendus en **C. diff toxigène POS ; toxine binaire POS ; 027 POS PRÉSUMÉ (Toxigenic C. diff POS; Binary Toxin POS; 027 PRESUMPTIVE POS)** avec le test Xpert C. difficile BT.
- Les performances du test Xpert C. difficile BT ont été validées en utilisant uniquement les procédures indiquées dans cette fiche technique. Des modifications apportées à ces procédures peuvent modifier les performances du test.
- Les résultats du test Xpert C. difficile BT doivent être interprétés ensemble avec d'autres données biologiques et cliniques à la disposition du clinicien.
- Des résultats de test erronés peuvent se produire en raison d'un prélèvement incorrect de l'échantillon, du non-respect des procédures recommandées pour le prélèvement, la manipulation et le stockage des échantillons, d'une erreur technique, d'une confusion dans les échantillons ou d'une concentration de micro-organismes dans l'échantillon trop basse pour être détectée par le test. Il est nécessaire de respecter scrupuleusement les instructions de cette fiche technique afin d'éviter des résultats erronés.
- En raison du facteur de dilution associé à la procédure pour retester, il est possible que des prélèvements positifs à C. difficile, très proches ou à la limite de détection (LDD) du test Xpert C. difficile BT, produisent un résultat faux négatif lorsqu'ils sont retestés.
- Une inhibition du test Xpert C. difficile BT a été observée en présence des substances suivantes : pommade d'oxyde de zinc et crème Vagisil®.
- Une flambée épidémique d'ICD peut être provoquée par des souches autres que 027.
- Des résultats faussement négatifs peuvent se produire quand l'organisme infectant présente des mutations, insertions, délétions ou réorganisations génomiques, ou quand le test est effectué très tôt dans le cours de la maladie.
- Des résultats positifs obtenus chez des patients immunodéprimés peuvent refléter un portage asymptomatique de C. difficile.

- La détection de l'acide nucléique de *C. difficile* dans les selles confirme la présence de ces organismes chez les patients diarrhéiques mais n'indique pas nécessairement que les *C. difficile* sont les agents étiologiques de la diarrhée.
- Les caractéristiques des performances n'ont pas été établies pour les patients âgés de < 2 ans.
- Il est possible que des mutations ou polymorphismes des zones de liaison de l'amorce ou de la sonde affectent la détection des types de *C. difficile* ciblés, ce qui entraînerait un résultat faux négatif.

17 Valeurs attendues

Dans l'étude clinique sur le test Xpert *C. difficile* BT, un total de 2 293 prélèvements de selles non moulées provenant de 7 centres aux États-Unis et au Canada ont été inclus. Le nombre et le pourcentage de cas positifs à *C. difficile* toxigène par culture, calculés par tranche d'âge et par sexe, sont présentés respectivement aux tableaux ci-dessous.

Tableau 2. Prévalence observée de *C. difficile* toxigène par tranche d'âge^a

Tranche d'âge	N	Prévalence de <i>C. difficile</i> toxigène (y compris 027)	Prévalence de la toxine binaire	027 Prévalence de
2-5	16	37,5 % (6/16)	12,5 % (2/16)	12,5 % (2/16)
6-21	105	12,4 % (13/105)	2,9 % (3/105)	0,9 % (1/105)
22-59	898	16,4 % (147/898)	4,8 % (43/898)	3,3 % (30/898)
>60	1274	20,7 % (264/1 274)	9,2 % (117/1 274)	7,2 % (92/1 274)
Total	2293	18,8 % (430/2 293)	7,2 % (165/2 293)	5,5 % (125/2 293)

^a sur la base des résultats Xpert.

Tableau 3. Prévalence observée de *C. difficile* toxigène par sexe^a

Sexe	N	Prévalence de <i>C. difficile</i> toxigène (y compris 027)	Prévalence de la toxine binaire	027 Prévalence de
Homme	1 072	18,2 % (195/1 072)	6,3 % (68/1 072)	5,0 % (54/1 072)
Femme	1221	19,2 % (235/1 221)	7,9 % (97/1 221)	5,8 % (71/1 221)
Total	2293	18,8 % (430/2 293)	7,2 % (165/2 293)	5,5 % (125/2 293)

^a sur la base des résultats Xpert.

18 Caractéristiques des performances

18.1 Performances cliniques

Les caractéristiques des performances du test Xpert *C. difficile* BT ont été déterminées lors d'une étude expérimentale prospective multicentrique réalisée dans sept établissements aux États-Unis et Canada, en comparant le test Xpert *C. difficile* BT à la culture de référence, suivie de tests de NCCC sur les isolats et de typage des souches toxigènes par PCR-ribotypage.

Les sujets comprenaient des patients dont les soins de routine exigeaient des tests de *C. difficile*. Une portion de chaque prélèvement restant de selles non moulées a été obtenue en vue d'être testée avec le test Xpert *C. difficile* BT. Le reste de l'échantillon non utilisé a été envoyé à un laboratoire central pour culture de référence et tests de cytotoxine B. Chaque prélèvement de selles a été inoculé dans une gélose directe CCFA-D (cyclosérine-céfoxitine-fructose-agar) pré-réduite et un bouillon cyclosérine-céfoxitine-mannitol avec taurocholate-lysozyme-cystéine (CCMB-TAL). Après 24 heures, le milieu CCMB-TAL était mis en sous-culture sur une deuxième gélose CCFA-E (CCFA- enrichie). Cette méthode de culture directement enrichie est désignée ci-après par « culture de référence ».

Si *C. difficile* était isolé de la gélose CCFA-D et que l'isolat était positif au test NCCC, l'échantillon était classé « positif à *C. difficile* toxigène » et la gélose CCFA-E n'était pas testée davantage. Si aucun *C. difficile* n'était isolé de la gélose CCFA-D ou si l'isolat était négatif au test NCCC, la gélose CCFA-E était testée davantage.

Si la gélose CCFA-E était positive à *C. difficile* et que l'isolat était positif au test NCCC, l'échantillon était classé « positif à *C. difficile* toxigène ». L'échantillon était rendu en « négatif » si la gélose CCFA-E était négative à *C. difficile* ou si l'isolat était négatif au test NCCC.

Après les tests par la culture de référence, les isolats positifs à *C. difficile* toxigène étaient envoyés à un deuxième groupe de laboratoires de référence pour l'identification des souches par PCR-ribotypage.

Les performances du test Xpert *C. difficile* BT étaient calculées par rapport aux résultats de la culture directe avec typage de la souche et par rapport aux résultats de la culture de référence avec typage de la souche.

18.2 Résultats généraux

Au total, 2 293 échantillons ont été testés avec le test Xpert *C. difficile* BT, par culture et par typage de souche.

18.2.1 Résultats des performances versus la culture directe

Par rapport à la culture directe avec PCR-ribotypage, le test Xpert *C. difficile* BT a démontré une sensibilité et une spécificité respectives pour *C. difficile* toxigène de 98,78 % et 90,86 %. Le test Xpert *C. difficile* BT a également démontré une concordance positive de 100 % et une concordance négative de 97,70 % pour 027 (voir le tableau ci-dessous).

Tableau 4. Performances du test Xpert *C. difficile* BT versus la culture directe et le PCR-ribotypage

Culture directe et PCR-ribotypage					
		Toxine B + 027+	Toxine B+ 027-	NÉG	Total
Xpert <i>C. difficile</i> BT^b	Toxine B + 027+	74	4	47	125
	Toxine B+ 027-	0	164	140	304 ^a
	NÉG	0	3	1860	1863
	Total	74	171	2 047	2292 ^a
		<i>C. difficile</i> toxigène		<i>C. difficile</i> toxigène / 027	
		Sensibilité : 98,78 % (242/245) Spécificité : 90,86 % (1860/2047) Exactitude : 91,71 % (2102/2292) PPV ^c : 56,41 % (242/429) NPV ^d : 99,84 % (1860/1863)		Concordance pos. : 100 % (74/74) Concordance nég. : 97,70 % (2167/2218) Exactitude : 97,77 % (2241/2292) VPP : 59,20 % (74/125) VPN : 100 % (2218/2218)	

a. Un isolat n'a pas pu être typé en raison d'une contamination ; cet échantillon n'est pas inclus dans les statistiques des performances.

b. Les résultats Xpert sont pour la première ou la deuxième tentative. Environ 3,2 % des échantillons étaient indéterminés à la première tentative.

c. Valeur prédictive positive

d. Valeur prédictive négative

18.2.2 Performances versus la culture de référence

Par rapport à la culture de référence avec PCR-ribotypage, le test Xpert C. difficile BT a démontré une sensibilité et une spécificité respectives pour C. difficile toxigène de 93,39 % et 94,02 %. Le test Xpert C. difficile BT a également démontré une concordance positive de 98,89 % et une concordance négative de 98,36 % pour 027 (voir le tableau 5).

Tableau 5. Performances du test Xpert C. difficile BT versus la culture de référence et le PCR-ribotypage

Culture de référence et PCR-ribotypage					
		Toxine B + 027+	Toxine B+ 027-	NÉG	Total
Xpert C. difficile BT^b	Toxine B + 027+	89	5	31	125
	Toxine B+ 027-	0	217	86	303 ^a
	NÉG	1	21	1841	1863
	Total	90	243	1 958	2 291 ^a
		C. difficile toxigène		C. difficile toxigène / 027	
		Sensibilité : 93,39 % (311/333) Spécificité : 94,02 % (1 841/1 958) Exactitude : 93,93 % (2 152/2 291) PPV ^c : 72,66 % (311/428) NPV ^d : 98,82 % (1 841/1 863)		Concordance pos. : 98,89 % (89/90) Concordance nég. : 98,36 % (2 165/2 201) Exactitude : 98,38 % (2 254/2 291) VPP : 71,20 % (89/125) VPN : 99,95 % (2 165/2 166)	

a. Deux isolats n'ont pas pu être typés en raison d'une contamination ; les échantillons ne sont pas inclus dans les statistiques des performances.

b. Les résultats Xpert sont pour la première ou la deuxième tentative. Environ 3,2 % des échantillons étaient indéterminés à la première tentative.

c. Valeur prédictive positive.

d. Valeur prédictive négative.

18.2.3 Résumé

Le tableau ci-dessous répertorie le nombre total d'échantillons pour chaque résultat du test différent sur les 2 293 échantillons inclus dans l'analyse des données des performances cliniques.

Tableau 6. Performances globales du test Xpert C. difficile BT

Résultat du test	N
C. diff. toxigène POS ; toxine binaire NÉG ; 027 NÉG (Toxinogenic C. diff POS; Binary Toxin NEG; 027 NEG)	272
C. diff. toxigène POS ; toxine binaire POS ; 027 NÉG (Toxinogenic C. diff POS; Binary Toxin POS; 027 POS)	36
C. diff. toxigène POS ; toxine binaire POS ; 027 POS PRÉSUMÉ (Toxinogenic C. diff. POS; Binary Toxin POS; 027 PRESUMPTIVE POS)	122
C. diff. toxigène NÉG ; toxine binaire POS ; 027 NÉG (Toxinogenic C. diff NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG)	7 ^a

Résultat du test	N
C. diff. toxigène NÉG ; toxine binaire NÉG ; 027 NÉG (Toxigenic C. diff. NEG; Binary Toxin NEG; 027 NEG)	1856
Total	2293

^a Dans un test supplémentaire, 4 souches sur 7 ont montré qu'elles contenaient le gène de la toxine B.

18.2.4 Prise d'antibiotiques

Parmi les 2 293 cas inclus dans le groupe principal, 1 630 sujets ont rapporté une prise d'antibiotiques dans les 2 mois précédant le prélèvement, et 570 sujets ont confirmé n'avoir pris aucun antibiotique ; la présence d'une antibiothérapie était inconnue dans 93 cas. La prise d'antibiotiques n'a produit aucune différence statistiquement significative dans les performances du test.

19 Performances analytiques

19.1 Spécificité analytique

Cinquante-cinq (55) souches ont été recueillies, quantifiées et testées avec le test Xpert C. difficile BT. Les souches étaient obtenues de l'American Type Culture Collection (ATCC), la Culture Collection, Université de Göteborg (CCUG), la German Collection of Microorganisms and Cell Cultures (DSMZ), les Centers for Disease Control and Prevention (CDC), l'Institute of Public Health, Maribor, Slovénie et le Swedish Institute for Infectious Disease Control (SMI).

Parmi les espèces bactériennes testées, dix (10) souches de C. difficile non toxigène et onze (11) espèces de C. difficile Clostridium étaient incluses. Les organismes testés ont été identifiés comme étant soit Gram positifs (37), soit Gram négatifs (18). Les organismes ont aussi été classés comme aérobies (24), anaérobies (29) ou microaérobies (2).

Chaque souche a été testée en triple à des concentrations allant de $1,1 \times 10^8$ à $2,2 \times 10^{10}$ UFC/écouvillon. Des contrôles positifs et négatifs étaient inclus dans l'étude.

Dans les conditions de l'étude, tous les isolats ont été rendus en **C. diff toxigène NÉG ; toxine binaire NÉG ; 027 NÉG (Toxigenic C. diff NEG; Binary Toxin NEG; 027 NEG)** (voir le tableau 7). La spécificité analytique était de 100 %.

Une série supplémentaire d'espèces de Clostridium non difficiles a été testée pour démontrer la spécificité du test de toxine binaire.

Tableau 7. Résultats de l'étude de spécificité du gène de la toxine binaire

Genre	Espèce	Nombre de tests	Toxine A/B	Toxine binaire
Clostridium	aldenense	2	neg	neg
Clostridium	de type aminovalericum	2	neg	neg
Clostridium	baratii	2	neg	neg
Clostridium	bartletti	1	neg	neg
Clostridium	bifermentans	2	neg	neg
Clostridium	bolteae	2	neg	neg
Clostridium	butyricum	2	neg	neg
Clostridium	cadaveris	2	neg	neg
Clostridium	celerecrescens	2	neg	neg
Clostridium	citroniae	2	neg	neg
Clostridium	clostridioforme	2	neg	neg

Genre	Espèce	Nombre de tests	Toxine A/B	Toxine binaire
<i>Clostridium</i>	<i>cochlearium</i>	1	nég	nég
<i>Clostridium</i>	<i>colicanis</i>	2	nég	nég
<i>Clostridium</i>	<i>disporicum</i>	1	nég	nég
<i>Clostridium</i>	<i>fallax</i>	2	nég	nég
<i>Clostridium</i>	<i>glycolicum</i>	2	nég	nég
<i>Clostridium</i>	<i>hastiforme</i>	1	nég	nég
<i>Clostridium</i>	<i>hathewayi</i>	2	nég	nég
<i>Clostridium</i>	<i>hylemonae</i>	2	nég	nég
<i>Clostridium</i>	<i>innocuum</i>	2	nég	nég
<i>Clostridium</i>	<i>lactatifermentans</i>	2	nég	nég
<i>Clostridium</i>	<i>lavalense</i>	1	nég	nég
<i>Clostridium</i>	<i>limosum</i>	2	nég	nég
<i>Clostridium</i>	<i>mangenotii</i>	1	nég	nég
<i>Clostridium</i>	<i>de type mayombei</i>	1	nég	nég
<i>Clostridium</i>	<i>novyi</i>	2	nég	nég
<i>Clostridium</i>	<i>paraputrificum</i>	2	nég	nég
<i>Clostridium</i>	<i>perfringens</i>	2	nég	nég
<i>Clostridium</i>	<i>perfringens, type E</i>	3	nég	nég
<i>Clostridium</i>	<i>ramosum</i>	2	nég	nég
<i>Clostridium</i>	<i>sardiniense</i>	1	nég	nég
<i>Clostridium</i>	<i>scindens</i>	2	nég	nég
<i>Clostridium</i>	<i>septicum</i>	2	nég	nég
<i>Clostridium</i>	<i>sordellii</i>	2	nég	nég
<i>Clostridium</i>	<i>sp</i>	19	nég	nég
<i>Clostridium</i>	<i>spiroforme</i>	1	nég	nég
<i>Clostridium</i>	<i>sporogenes</i>	2	nég	nég
<i>Clostridium</i>	<i>groupe subterminale</i>	3	nég	nég
<i>Clostridium</i>	<i>symbiosum</i>	2	nég	nég
<i>Clostridium</i>	<i>tertium</i>	2	nég	nég
<i>Clostridium</i>	<i>tetani</i>	1	nég	nég
<i>Clostridium</i>	<i>xylano/aerotolerans</i>	1	nég	nég
<i>Clostridium</i>	<i>difficile RT 027</i>	5	+	+
<i>Clostridium</i>	<i>difficile RT 078</i>	2	+	+

Tous les isolats ne contenant pas la toxine binaire ont été rendus négatifs avec le test Xpert *C. difficile* BT.

19.2 Sensibilité analytique

Des études ont été réalisées pour déterminer les intervalles de confiance à 95 % pour la limite de détection (LDD) analytique de *C. difficile* dilué dans une matrice fécale d'origine humaine pouvant être détecté par le test Xpert *C. difficile* BT. La matrice fécale se composait de selles liquides humaines (négatives à *C. difficile* par le test Xpert *C. difficile* BT) diluées dans du PBS avec 15 % de glycérol. La LDD est définie comme le plus petit nombre d'unités formant colonie (UFC) par écouvillon pouvant être différencié de façon reproductible des échantillons négatifs avec une confiance de 95 %.

Vingt répliquats ont été évalués à chaque concentration de *C. difficile* testée (UFC/écouvillon) pour 7 souches différentes de *C. difficile* représentant les toxinotypes 0 (deux souches), III (deux souches), IV, V et VIII (une souche de chaque).

L'estimation et les intervalles de confiance ont été déterminés par régression logistique avec des données (nombre de résultats positifs par nombre de répliquats à chaque niveau) couvrant la gamme des UFC testées. Les intervalles de confiance ont été déterminés en utilisant des estimations de probabilité maximale sur les paramètres du modèle logistique en utilisant la grande matrice de variance-covariance des échantillons. Les estimations du point de LDD et les intervalles de confiance supérieur et inférieur à 95 % pour chaque toxinotype de *C. difficile* testé sont résumés au tableau ci-dessous.

Tableau 8. Intervalles de confiance à 95 % pour la LDD analytique – *C. difficile*

ID de souche	Toxinotype	LDD ₉₅ % (UFC/écouvillon)	IC inférieur à 95 %	IC supérieur à 95 %
VPI 10463 (CCUG19126)	0	255	190	632
90556-M6S (ATCC9689)	0	460	419	587
LUMC-1 (027) ^a	III	23	19	31
LUMC-5 (027) ^a	III	75	45	176
LUMC-7	V	45	34	104
LUMC-6	VIII	60	50	74
9101	XII	41	34	49

^a Par PCR-ribotypage

Les résultats de cette étude indiquent que le test Xpert *C. difficile* BT produira un résultat positif à *C. difficile* 95 % du temps pour un échantillon fécal contenant 460 UFC/écouvillon, et un résultat 027 positif présumé 95 % du temps pour un écouvillon contenant 75 UFC.

Outre la détermination de la LDD, dix-huit souches de *C. difficile* représentant les toxinotypes 0 plus 12 variants de toxinotypes, y compris quatre isolats de toxinotype III 027, ont été testés avec le test Xpert *C. difficile* BT. Les souches de *C. difficile* ont été sélectionnées pour représenter la majorité des toxinotypes de *C. difficile* observés en pratique. Des souches de collection ont été préparées par suspension de la croissance bactérienne des géloses dans du tampon PBS contenant 15 % de glycérol. La concentration de chaque souche de collection a été ajustée à 1,4-5,9 unités McFarland. Toutes les souches ont été diluées en série à environ 900 UFC/écouvillon et testées en triple.

Dans les conditions de cette étude, le test Xpert *C. difficile* BT a correctement identifié les 18 souches testées en *C. diff* toxigène POS (Toxigenic *C. diff* POS). Le panel comprenait 8 toxinotypes rapportés comme positifs pour la production de toxine binaire (CDT) également. Tous étaient positifs à CDT avec le test Xpert *C. difficile* BT. Les quatre isolats de 027 représentant le toxinotype III ont été correctement identifiés en ***C. diff* toxigène POS ; toxine binaire POS ; 027 POS PRÉSUMÉ (Toxigenic *C. diff* POS; Binary Toxin POS; 027 PRESUMPTIVE POS)**.

Sept isolats de *C. difficile* du PCR-ribotype 033 et trois isolats supplémentaires de *C. difficile* d'un PCR-ribotype apparenté négatifs pour *tcdA* et *tcdB* mais produisant de la toxine binaire (CDT)₂₂ ont été testés avec le test Xpert *C. difficile* BT. Les 10 isolats ont tous donné des résultats positifs uniquement pour la toxine binaire (voir le Tableau 9), ce qui confirme la capacité du test à détecter les isolats Toxine A -, toxine B -, et toxine binaire +).

Tableau 9. Test d'organismes produisant uniquement de la toxine binaire (toxine A-, toxine B-) avec le test Xpert *C. difficile* BT

Organisme	ID de souche	PCR- Ribotype	Résultat du test
<i>C. difficile</i>	CD12-066	033	<i>C. diff.</i> toxinogène NÉG ; toxine binaire POS ; 027 NÉG (Toxigenic <i>C. diff</i> NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG)
<i>C. difficile</i>	CD12-203	033	<i>C. diff.</i> toxinogène NÉG ; toxine binaire POS ; 027 NÉG (Toxigenic <i>C. diff</i> NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG)
<i>C. difficile</i>	CD13-022	033	<i>C. diff.</i> toxinogène NÉG ; toxine binaire POS ; 027 NÉG (Toxigenic <i>C. diff</i> NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG)
<i>C. difficile</i>	06-08-02	033	<i>C. diff.</i> toxinogène NÉG ; toxine binaire POS ; 027 NÉG (Toxigenic <i>C. diff</i> NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG)
<i>C. difficile</i>	06-20-01	033	<i>C. diff.</i> toxinogène NÉG ; toxine binaire POS ; 027 NÉG (Toxigenic <i>C. diff</i> NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG)
<i>C. difficile</i>	NT077	033	<i>C. diff.</i> toxinogène NÉG ; toxine binaire POS ; 027 NÉG (Toxigenic <i>C. diff</i> NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG)
<i>C. difficile</i>	AI-0016	238	<i>C. diff.</i> toxinogène NÉG ; toxine binaire POS ; 027 NÉG (Toxigenic <i>C. diff</i> NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG)
<i>C. difficile</i>	WA-0012	239	<i>C. diff.</i> toxinogène NÉG ; toxine binaire POS ; 027 NÉG (Toxigenic <i>C. diff</i> NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG)
<i>C. difficile</i>	ES-0145	288	<i>C. diff.</i> toxinogène NÉG ; toxine binaire POS ; 027 NÉG (Toxigenic <i>C. diff</i> NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG)
<i>C. difficile</i>	R-0010	033	<i>C. diff.</i> toxinogène NÉG ; toxine binaire POS ; 027 NÉG (Toxigenic <i>C. diff</i> NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG)

19.3 Substances interférentes

Vingt-et-une (21) substances biologiques et chimiques occasionnellement utilisées ou trouvées dans les prélèvements de selles ont été testées pour leur interférence potentielle avec le test Xpert *C. difficile* BT. Les substances potentiellement interférentes comprennent, entre autres, la crème Vagisil et la pommade d'oxyde de zinc (voir la section 16. Limites). Les 19 substances qui figurent au tableau ci-dessous n'ont montré aucune interférence détectable avec le test Xpert *C. difficile* BT.

Tableau 10. Substances testées ne montrant aucune interférence avec le test

Substance	Substance
Sang total Karolinska University Hospital	K-Y Jelly/Gelée® McNeil-PPC
Mucine (porcine) Sigma	Vaseline Unilever
Kaopectate® Chattem	Dulcolax® Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals
Immodium® McNeil-PPC	Lingettes Preparation H Wyeth Consumer Healthcare
Pepto-Bismol® Proctor & Gamble	Film contraceptif vaginal Apothecus Pharmaceutical
Preparation H® Wyeth Consumer Healthcare	Vancomicine Fluka
Fleet® CB Fleet Company	Métronidazole Actavis
Graisses fécales Karolinska University Hospital	Anusol® Plus TM Warner-Lambert Company
Monistat® McNeil-PPC	Sulfate de baryum de haute densité E-Z HDTM pour suspension E-Z EM Canada
Crème à base d'hydrocortisone Longs Drugs	

20 Reproductibilité

Un panel comprenant 7 échantillons avec des concentrations variées de *C. difficile* toxigène et de *C. difficile* du ribotype 027 a été testé pendant 10 jours différents par 2 opérateurs différents sur chacun des 3 sites (7 échantillons x 2 opérateurs/jour x 10 jours x 3 sites). Un lot du test Xpert *C. difficile* BT a été utilisé dans chacun des 3 sites de test. Xpert *C. difficile* BT tests ont été effectués conformément à la procédure du test Xpert *C. difficile* BT. Les résultats sont résumés dans les deux tableaux ci-dessous.

Tableau 11. Synthèse des résultats de reproductibilité (tous)

N° Id de l'échantillon	% de concordance ^a			% de concordance globale par échantillon
	Site 1	Site 2	Site 3	
Négatif	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
Négatif élevé à <i>C. difficile</i> toxinogène	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
Positif bas à <i>C. difficile</i> toxinogène	100 % (20/20)	85 % (17/20)	85 % (17/20)	90 % (54/60)
Positif moyen à <i>C. difficile</i> toxinogène	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
Négatif élevé à <i>C. difficile</i> toxinogène, ribotype 027	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
Positif bas à <i>C. difficile</i> toxinogène, ribotype 027	100 % (20/20)	95 % (19/20)	95 % (19/20)	96,7 % (58/60)
Positif moyen à <i>C. difficile</i> toxinogène, ribotype 027	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
% de concordance globale par centre	100 % (140/140)	97,1 % (136/140)	97,1 % (136/140)	98,1 % (412/420)

^a Pour les échantillons négatifs et négatifs élevés, % de concordance = (nbre de résultats négatifs/total des échantillons testés) ; pour les échantillons positifs faibles et moyens, % de concordance = (nbre de résultats positifs/total des échantillons testés).

Tableau 12. Synthèse des résultats de valeur Ct par niveau d'échantillon et par sonde

CTE			
Niveau	Moy	Écart-type	CV
Nég. élevé à <i>C. diff</i> toxinogène	32,17	0,59	1,83 %
Pos. bas à <i>C. diff</i> toxinogène	32,14	0,53	1,66 %
Pos. moy. à <i>C. diff</i> toxinogène	31,98	0,47	1,47 %
Nég. élevé à 027	32,11	0,65	2,03 %
Pos. bas à 027	31,93	0,72	2,26 %
Pos. moy. à 027	31,96	0,61	1,90 %
Nég.	32,26	0,72	2,22 %
<i>tcdB</i> (Toxine B)			
Niveau	Moy	Écart-type	CV
Nég. élevé à <i>C. diff</i> toxinogène	39,59	0,70	1,77 %
Pos. bas à <i>C. diff</i> toxinogène	35,88	0,81	2,24 %

Pos. moy. à <i>C. diff</i> toxigène	32,17	0,45	1,39 %
Nég. élevé à 027	39,11	0,98	2,50 %
Pos. bas à 027	35,49	0,58	1,65 %
Pos. moy. à 027	32,10	0,63	1,97 %

Un panel supplémentaire comprenant 6 échantillons, dont 3 étaient négatifs et 3 négatifs élevés à *C. difficile* toxigène, a été testé pendant 5 jours différents par 2 opérateurs différents sur chacun des 3 sites (6 échantillons x 2 opérateurs/jour x 5 jours x 3 sites). Les échantillons négatifs élevés étaient préparés à une concentration inférieure à la LDD, de sorte qu'il était attendu qu'ils produisent un résultat négatif 20 à 80 % du temps. Un lot du test Xpert *C. difficile* BT a été utilisé dans chacun des 3 sites de test. Xpert *C. difficile* BT tests ont été effectués conformément à la procédure du test Xpert *C. difficile* BT. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 13. Synthèse des résultats de reproductibilité des échantillons supplémentaires

N° Id de l'échantillon	% de concordance ^a			% de concordance globale par échantillon
	Site 1	Site 2	Site 3	
Négatif	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)
Négatif élevé à <i>C. difficile</i> toxigène ^b	60 % (18/30)	60 % (18/30)	53,3 % (16/30)	57,8 % (52/90)

^a (nbre de résultats négatifs/total d'échantillons négatifs élevés testés)

^b Concordance attendue de 20 à 80 % pour un échantillon négatif élevé

21 Bibliographie

- Larson HE, Price AB, Honour P, Borriello SP. *Clostridium difficile* and the aetiology of pseudomembranous colitis, Lancet 1978; 1:1063-1066.
- Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002; 31:334-339
- Borriello SP. The influence of the normal flora on *Clostridium difficile* colonization of the gut. Ann Med 1990; 22:61-67
- Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. J Hosp Infect 1998; 40:1-15.
- Kelly CP, Pothoulakis C, Lamont JT. *Clostridium difficile* colitis. N Engl J Med 1994; 330:257-262.
- Braun V, Hundsberger T, Leukel P, et al. Definition of the single integration site of the pathogenicity locus of *Clostridium difficile*. 1996; Gene 181:29-38.
- Hammond GA, Johnson JL. The toxigenic element of *Clostridium difficile* strain VPI 10463. Microb Pathog. 1995;19:203-213.
- Sambol SP, Merrigan MM, Lysterly D, et al. Toxin gene analysis of a variant strain of *Clostridium difficile* that causes human clinical disease. Infect. Immun 2000;68:5480-5487.
- Goncalves C, Decre D, Barbut F, et al. Prevalence and characterization of a binary toxin (actin-specific ADP- ribosyl-transferase) from *Clostridium difficile*. J Clin Microbiol 2004;42:1933-1939
- Stubbs S, Rupnik M, Gibert M, et al. Production of actin-specific ADP-ribosyltransferase (binary toxin) by strains of *Clostridium difficile*. FEMS Microbiol Lett 2000;186:307-12.
- Popoff MR, Rubin EJ, Gill DM, Boquet P. Action-specific ADP-ribotransferase produced by a *Clostridium difficile* strain. Infect Immun 1998;56:2299-2306.
- MacCannell DR, Louie TJ, Gregson DB, et al. Molecular analysis of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 isolates from Eastern and Western Canada, J Clin Microbiol. 2006 Jun;44(6):2147-2152.
- Wilkins TD, Lysterly DM. *Clostridium difficile* testing: after 20 years, still challenging. Clin Microbiol. 2003 Feb;41:531-534.
- Delmee M. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* disease. Clin Microbiol Infect. 2001;7:411-416.

15. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet*. 2011;377:63-73.
16. Walker AS, Eyre DW, Wyllie DH, et al. Relationship between bacterial strain type, host biomarkers, and mortality in *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2013; 56:1589-1600.
17. See I, Mu Y, Cohen J, Beldavs ZG, et al. NAP1 strain type predicts outcomes from *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2014;58:1394-1400.
18. Kuijper EJ, Coignard B, Tull P. ESCMID Study Group for *Clostridium difficile*; EU Member States; European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2006; 12 Suppl 6:2-18.
19. Curry SR, Marsh JW, Muto CA, et al. *tcdC* genotypes associated with severe *TcdC* truncation in an epidemic clone and other strains of *Clostridium difficile*, *J Clin Microbiol*. 2007 Jan;45:215-221. Erratum dans : *J Clin Microbiol*. 2007 Jun;45(6):2103.
20. Weiss K, Boisvert A, Chagnon M, et al. Multipronged Intervention Strategy to Control an Outbreak of *Clostridium difficile* Infection (CDI) and Its Impact on the Rates of CDI from 2002 to 2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(2):156-162.
21. Eckert C, Emirian A, Le Monnier A, et al. Prevalence and pathogenicity of binary toxin-positive *Clostridium difficile* strains that do not produce toxins A and B. *New Microbes New Infect*. 2014;8;3:12-7.
22. Androga GO, McGovern AM, Elliott B, et al. Evaluation of the Cepheid Xpert *C. difficile/Epi* and meridian bioscience illumigene *C. difficile* assays for detecting *Clostridium difficile* ribotype 033 strains. *J Clin Microbiol*. 2015;53:973-5
23. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Richmond JY and McKinney RW (eds) (1993). N° de document HHS (CDC) 93-8395.
24. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (consulter l'édition la plus récente).
25. RÈGLEMENT (CE) n° 1272/2008 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL DU 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, liste des conseils de prudence, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE (modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006).
26. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
27. Killgore G, Thompson A, Johnson S, et al. Comparison of seven techniques for typing international epidemic strains of *Clostridium difficile*: restriction endonuclease analysis, pulsed-field gel electrophoresis, PCR-ribotyping, multilocus sequence typing, multilocus variable-number tandem-repeat analysis, amplified fragment length polymorphism, and surface layer protein A gene sequence typing. *J Clin Microbiol* 2008;46:431-437.

22 Emplacements des sièges de Cepheid

Siège social

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Téléphone : + 1 408 541 4191
Fax : + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Siège européen

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Téléphone : + 33 563 825 300
Fax : + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

23 Assistance technique

Avant de nous contacter

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

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

Support technique États-Unis


















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

Support technique France

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

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

24 Tableau des symboles

Symbole	Signification
	Numéro de référence
	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>
	Ne pas réutiliser
	N° de lot
	Consulter la notice d'utilisation
	Mise en garde
	Fabricant
	Pays de fabrication
	Quantité suffisante pour n tests
	Contrôle
	Date de péremption
	Marquage CE – Conformité européenne
	Limite de température
	Risques biologiques
	Attention
	Mandataire sis en Suisse
	Importateur



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna,
Sweden



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



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



25 Historique des révisions

Description des modifications : 301-6190-FR, Rév. D à Rév. E

Section	Description des modifications
Sensibilité analytique	Correction d'une erreur dans la section «Sensibilité analytique».
Tableau des symboles	Correction d'une erreur dans la section «Tableau des symboles».