

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

REF			
09289267119	09289267500	200	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Français

Informations techniques

Pour l'analyseur **cobas e 411** : Test n° 2550

Pour les analyseurs **cobas e 601** et **cobas e 602** : Code d'application (ACN) 71

Domaine d'utilisation

Test immunologique pour la détermination qualitative et semi-quantitative in vitro des anticorps (notamment les IgG) dirigés contre le domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine S (Spike) du coronavirus 2 responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) dans le sérum et le plasma humains. Le test est une aide à l'évaluation de la réponse immunitaire humorale adaptative à la protéine S du SARS-CoV-2. Le test peut également détecter une réponse à la vaccination.

Les performances du dispositif n'ont pas été évaluées sur des échantillons d'individus qui ont été infectés par des variantes émergentes du SRAS-CoV-2 préoccupantes pour la santé publique.

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S est destiné à être utilisé par des professionnels de laboratoire dans un environnement de laboratoire. Ce test par électrochimiluminescence « ECLIA » s'utilise sur les systèmes d'immunoanalyse cobas e.

Note: Veuillez noter que le numéro apparaissant sur l'encart détient seulement les 8 premiers chiffres du numéro de catalogue à 11 chiffres qui est homologue : 09289267190 pour le Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S. Les 3 derniers chiffres -190 ont été remplacés par -119 à des fins logistiques.

Caractéristiques

Le SARS-CoV-2, agent à l'origine de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), est un bêtacoronavirus enveloppé à ARN simple brin. 7 coronavirus ont été identifiés comme agents infectieux chez l'homme, responsables de diverses maladies allant d'un simple rhume à une insuffisance respiratoire sévère.¹

Le SARS-CoV-2 se transmet d'une personne à une autre principalement via les gouttelettes et les aérosols émis par les voies respiratoires.^{2,3} La période d'incubation allant de l'infection jusqu'à la présence d'une charge virale détectable chez l'hôte varie généralement de 2 à 14 jours.^{4,5} La détection d'une charge virale peut être associée à l'apparition de signes et de symptômes cliniques, bien qu'une proportion importante d'individus reste asymptomatique ou légèrement symptomatique.^{6,7,8} L'intervalle pendant lequel un individu porteur de l'infection COVID-19 est contagieux n'a pas encore été déterminé avec précision. Toutefois, la transmission par des individus symptomatiques, asymptomatiques et présymptomatiques a été bien documentée.^{9,10,11}

Les génomes des coronavirus codent pour les 4 protéines structurales principales suivantes : spicule (S), enveloppe (E), membrane (M) et nucléocapside (N). La protéine S est une protéine transmembranaire de grande taille qui s'auto-assemble en trimères pour former les spicules de surface distinctifs des coronavirus. Chaque monomère S se compose d'une sous-unité S1 N-terminale et d'une sous-unité S2 proximale de la membrane. Le virus pénètre dans les cellules hôtes par l'intermédiaire de la liaison de la protéine S à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), qui est présente à la surface de nombreux types de cellules, notamment des cellules alvéolaires pulmonaires de type II et des cellules épithéliales de la muqueuse buccale.^{12,13} Du point de vue mécanistique, l'ACE2 se lie au domaine de liaison au récepteur (RBD) sur la sous-unité S1.^{14,15}

Lors d'une infection par SARS-CoV-2, l'hôte développe une réponse immunitaire contre le virus, impliquant typiquement la production d'anticorps dirigés spécifiquement contre des antigènes viraux. Les anticorps IgM et IgG dirigés contre le SARS-CoV-2 semblent apparaître presque simultanément dans le sang.¹⁶ Il existe une différence significative entre les individus en ce qui concerne les taux et l'apparition chronologique des anticorps chez les patients atteints de l'infection COVID-19, mais une séroconversion médiane a été observée après approximativement 2 semaines.^{17,18,19,20} Des anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 présentant une forte capacité neutralisante, particulièrement puissante contre le RBD, ont été identifiés.^{21,22,23,24} De nombreux vaccins contre l'infection COVID-19 sont en cours de développement, dont une grande partie se concentre sur le déclenchement d'une réponse immunitaire contre le RBD.^{25,26,27}

Les analyses sérologiques peuvent jouer un rôle important dans la compréhension de l'épidémiologie virale dans la population générale et l'identification des individus naïfs et donc vraisemblablement sensibles au virus.

Le test Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S utilise une protéine recombinante représentant le RBD de l'antigène S dans une analyse de type sandwich à double antigène, ce qui favorise la détermination quantitative des anticorps



200

anti-SARS-CoV-2 de forte affinité. La quantification de la réponse anticorps peut aider à déterminer le titre d'anticorps spécifiques et aider à la surveillance longitudinale de la dynamique de la réponse anticorps chez des patients individuels.

Principe

Principe du dosage de type sandwich à double antigène. Durée totale du cycle analytique : 18 minutes.

- 1ère incubation : 20 µL d'échantillon sont mis en présence d'un antigène recombinant spécifique au RBD de la protéine S du SARS-CoV-2 biotinylé et d'un antigène recombinant spécifique au RBD de la protéine S du SARS-CoV-2 ruthénylé.^{a)} Il se forme un « sandwich ».
- 2ème incubation: les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immun est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.
- Le mélange réactionnel est aspiré dans la cellule de mesure où les microparticules sont maintenues au niveau de la surface de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell ou ProCell M. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée spécifiquement pour l'analyseur utilisé par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans l'étiquette code-barres ou le e-code-barres du réactif.

a) (Ru(bpy)₃)²⁺ : Tris(2,2'-bipyridyl)ruthénium(II)

Réactifs - composition et concentrations

Le rackpack de réactifs est étiqueté ACOV2S.

- M Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon (bouchon transparent), 12 mL :
Microparticules tapissées de streptavidine, 0.72 mg/mL ; conservateur.
- R1 Antigène de protéine S du SARS-CoV-2~biotine, 1 flacon (bouchon gris), 16 mL :
Domaine RBD biotinylé de la protéine S du SARS-CoV-2 comme antigène recombinant < 0.4 mg/L ; tampon HEPES^{b)} 50 mmol/L, pH 7.4 ; conservateur.
- R2 Antigène de protéine S du SARS-CoV-2~Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon (bouchon noir), 16 mL :
Domaine RBD de la protéine S du SARS-CoV-2 comme antigène recombinant ruthénylé < 0.4 mg/L ; tampon HEPES 50 mmol/L, pH 7.4 ; conservateur.

b) HEPES = acide [4-(2-hydroxyéthyl)-piperazine]-éthane sulfonique

Précautions d'emploi et mises en garde

Pour diagnostic in vitro.

Observer les précautions habituelles de manipulation en laboratoire. L'élimination de tous les déchets devrait être effectuée conformément aux dispositions légales.

Fiche de données de sécurité disponible sur demande pour les professionnels.

Ce coffret contient des substances classées de la manière suivante selon le Règlement (CE) No. 1272/2008 :



Mise en garde

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

H317 Peut provoquer une allergie cutanée.

Prévention :

- P261 Éviter de respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/aérosols.
- P272 Les vêtements de travail contaminés ne devraient pas sortir du lieu de travail.
- P280 Porter des gants de protection.

Réponse :

- P333 + P313 En cas d'irritation ou d'éruption cutanée: consulter un médecin.
- P362 + P364 Enlever les vêtements contaminés et les laver avant réutilisation.

Élimination :

- P501 Éliminer le contenu/récipient dans un centre de collecte de déchets agréé.

L'étiquetage de sécurité du produit est conforme aux recommandations SGH de l'UE.

Contact tél.: tous pays: +49-621-7590

Éviter la formation de mousse dans les réactifs et les échantillons de tous types (échantillons de patients, calibrateurs et contrôles).

Préparation des réactifs

Usage réservé aux professionnels.

Les réactifs contenus dans le coffret sont prêts à l'emploi et ne peuvent être utilisés séparément.

Toutes les informations nécessaires au bon déroulement du test sont mémorisées sur le code-barres des flacons de réactifs et doivent être saisies.

Conservation et stabilité

Conservation entre 2 et 8 °C.

Ne pas congeler.

Ranger le coffret de réactifs Elecsys **en position verticale**, de manière à ce que toutes les microparticules soient rassemblées pour l'homogénéisation automatique qui précède l'analyse.

Stabilité :	
Avant ouverture, entre 2 et 8 °C	Jusqu'à la date de péremption indiquée
Après ouverture, entre 2 et 8 °C	28 jours (4 semaines)
Sur les analyseurs	14 jours

Prélèvement et préparation des échantillons

Seuls les types d'échantillons indiqués ci-dessous ont été testés et peuvent être utilisés.

Sérum recueilli dans des tubes de prélèvement standard.

Plasma recueilli sur héparinate de lithium, EDTA et citrate de sodium.

Critère d'acceptabilité : Pente 1.00 ± 0.10 + biais à $0.8 \text{ U/mL} \pm 20 \%$.

Pour les échantillons natifs de plasma recueilli sur citrate de sodium : Pente 0.84 ± 0.10 .

Les anticoagulants liquides contenus dans les dispositifs de recueil d'échantillons ont un effet de dilution conduisant à l'obtention de plus faibles valeurs (U/mL) dans certains échantillons de patients. Pour minimiser les effets de dilution, il est essentiel de remplir entièrement ces dispositifs de recueil d'échantillons conformément aux instructions données par le fabricant.

Stabilité : 3 jours entre 15 et 25 °C, 14 jours entre 2 et 8 °C, 3 mois à -20 °C (± 5 °C). Les échantillons peuvent être congelés 3 fois.

Les différents types d'échantillons indiqués ci-dessus ont été testés à l'aide d'une sélection de tubes de prélèvement disponibles dans le commerce au moment du test : Les tubes de prélèvement des différents fabricants n'ont

pas tous été testés. Les systèmes de prélèvement du sang de divers fabricants peuvent contenir différents matériaux pouvant, dans certains cas, avoir une influence sur le résultat du test. En cas d'utilisation de tubes primaires (systèmes de prélèvement du sang), suivre les instructions données par le fabricant.

Veiller à ce que les échantillons ne se dégradent pas en présence d'additifs (par exemple des biocides, des anti-oxydants ou toute substance pouvant modifier le pH ou la force ionique de l'échantillon) afin d'éviter l'obtention de résultats erronés.

Les échantillons décongelés et les échantillons contenant un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse.

S'assurer avant l'analyse que la température des échantillons de patients, des calibrateurs et des contrôles se situe entre 20 et 25 °C.

En raison des risques d'évaporation, il est recommandé de doser les échantillons, les contrôles et les calibrateurs dans les 2 heures qui suivent leur mise en place sur les analyseurs.

Les performances analytiques du test Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S avec les échantillons de cadavres ou de fluides corporels autres que le sérum et le plasma n'ont pas été établies.

Matériel fourni

Voir paragraphe « Réactifs - composition et concentrations ».

Matériel auxiliaire nécessaire

- REF 09289291190, CalSet Anti-SARS-CoV-2 S, pour 4 x 1.0 mL
- REF 09289313190, PreciControl Anti-SARS-CoV-2 S, 4 x 1.0 mL
- REF 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL, diluant pour échantillon ou REF 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL, diluant pour échantillon ou REF 05192943190, Diluent Universal 2, 2 x 36 mL, diluant pour échantillon

- Équipement habituel de laboratoire

- Analyseur **cobas e**

Matériel auxiliaire pour l'analyseur **cobas e 411** :

- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL, tampon système
- REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL solution de lavage pour la cellule de mesure
- REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL, additif pour la solution de lavage
- REF 11933159001, SysClean Adapter, adaptateur pour SysClean
- REF 11706802001, AssayCup, 60 x 60 cuvettes réactionnelles
- REF 11706799001, AssayTip, 30 x 120 embouts de pipette
- REF 11800507001, Clean-Liner

Matériel auxiliaire pour les analyseurs **cobas e 601** et **cobas e 602** :

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L, tampon système
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L, solution de lavage pour la cellule de mesure
- REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 godets pour la thermorégulation de ProCell M et CleanCell M avant emploi
- REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL, solution de lavage de l'aiguille en fin de série et entre les changements de réactifs
- REF 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 blocs de 84 cuvettes réactionnelles/embouts de pipettes, sacs pour déchets
- REF 03023150001, WasteLiner, sacs pour déchets
- REF 03027651001, SysClean Adapter M, adaptateur pour SysClean

Matériel auxiliaire nécessaire pour tous les analyseurs :

- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL, solution de lavage du système

Réalisation du test

Pour garantir le bon fonctionnement du test, se conformer aux instructions relatives à l'analyseur utilisé indiquées dans le présent document. Pour les instructions spécifiques de l'analyseur, se référer au manuel d'utilisation approprié.

L'analyseur effectue automatiquement l'homogénéisation des microparticules et la lecture de tous les paramètres spécifiques du test contenus dans le code-barres des réactifs. Si, exceptionnellement, le code-barres ne peut être lu par l'appareil, saisir manuellement la série des 15 chiffres inscrits sur l'étiquette.

Amener les réactifs réfrigérés à environ 20 °C et les placer dans le compartiment réactifs de l'appareil thermostaté à 20 °C. Éviter la formation de mousse. L'analyseur gère le contrôle de la température, l'ouverture et la fermeture des flacons.

Calibration

Traçabilité : La méthode a été standardisée par rapport à un standard interne anti-protéine S du SARS-CoV-2 de Roche. Ce standard se compose d'un mélange équimolaire de 2 anticorps monoclonaux qui se lient au RBD de Spike-1 au niveau de 2 différents épitopes. 1 nM de ces anticorps correspond à 20 U/mL du test Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S. Il n'existe pas de standard international pour les anticorps anti-protéine S du SARS-CoV-2.

Remarque : L'unité définie est spécifique au test Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S et n'est pas interchangeable avec les unités d'autres tests.

Le code-barres des réactifs Elecsys contient toutes les informations nécessaires à la calibration du lot. La courbe de référence est adaptée à l'analyseur à l'aide du CalSet respectif.

Fréquence des calibrations : Effectuer une calibration par lot de réactif en utilisant du réactif frais (le même coffret de réactifs ayant été enregistré depuis au maximum 24 heures sur l'analyseur).

La fréquence de calibration peut être réduite après une vérification acceptable de la calibration par le laboratoire.

Une nouvelle calibration est recommandée :

- Après 31 jours pour un même lot de réactif
- Après 14 jours pour un même coffret de réactifs resté sur l'analyseur
- Si nécessaire : Par ex. si les résultats du contrôle de qualité se situent en dehors des limites de confiance définies

Contrôle de qualité

Utiliser PreciControl Anti-SARS-CoV-2 S.

D'autres contrôles appropriés peuvent également être utilisés.

Il est recommandé de réaliser un dosage simple des contrôles (sans réplique) au moins une fois toutes les 24 heures pendant une routine, pour chaque nouveau **cobas e** pack et après chaque calibration.

La fréquence des contrôles et les limites de confiance devraient être adaptées aux exigences du laboratoire. Les résultats devraient se situer dans les limites de confiance définies. Chaque laboratoire devrait établir la procédure à suivre si les résultats se situent en dehors des limites définies.

Le cas échéant, refaire une analyse des échantillons concernés.

Se conformer à la réglementation et aux directives locales en vigueur relatives au contrôle de qualité.

Calcul des résultats

L'analyseur calcule automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon. Les résultats sont exprimés en U/mL.

Interprétation des résultats

Résultat	Interprétation
< 0.80 U/mL	Négatif pour les anticorps anti-protéine S du SARS-CoV-2
≥ 0.80 U/mL	Positif pour les anticorps anti-protéine S du SARS-CoV-2

Remarque : En raison de la diversité des anticorps, le taux mesuré d'anticorps anti-protéine S du SARS-CoV-2 peut varier en fonction de la méthode de dosage utilisée et du standard appliqué. Les résultats peuvent donc varier en cas d'utilisation de tests de différents fabricants pour un même échantillon. En cas de changement de méthode d'analyse au cours d'un suivi des titres d'anticorps, les taux d'anticorps anti-protéine S du SARS-CoV-2 doivent être confirmés par les deux méthodes en parallèle pendant la période de transition. Pour le plasma citraté (1 volume de solution de citrate + 9 volumes de sang), l'effet de dilution doit être pris en compte.

Limites d'utilisation - interférences

L'influence des substances endogènes et médicamenteuses suivantes sur les performances analytiques du test a été recherchée. Les interférences ont été testées jusqu'aux concentrations indiquées. Aucune influence sur les résultats n'a été observée.

Substances endogènes

Substance	Concentration testée
Bilirubine	≤ 1129 µmol/L or ≤ 66 mg/dL
Hémoglobine	≤ 1000 mg/dL or ≤ 10 g/L
Intralipid	≤ 2000 mg/dL
Biotine	≤ 4912 nmol/L or ≤ 1200 ng/mL
Facteur rhumatoïde	≤ 1200 IU/mL
IgG	≤ 7.0 g/dL or ≤ 70 g/L
IgA	≤ 1.6 g/dL or ≤ 16 g/L
IgM	≤ 1.0 g/dL or ≤ 10 g/L
Albumine	≤ 70 g/L

Critère d'acceptabilité : Pour les concentrations de 1.0-20 U/mL, l'écart est ≤ 20 %. Pour les concentrations > 20 U/mL, l'écart est ≤ 30 %. Pour les concentrations < 1.0 U/mL, l'écart est ≤ 0.2 U/mL.

L'effet crochet ne conduit pas à l'obtention de résultats faussement négatifs avec le test Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S, mais la présence d'un tel effet ne peut pas être complètement exclue.

Substances pharmaceutiques

L'influence de 17 médicaments fréquemment administrés a été recherchée in vitro.³² Aucune interférence n'a été observée, excepté avec l'itraconazole.

L'interférence de l'itraconazole a été testée jusqu'à la concentration indiquée. Aucune influence sur les résultats n'a été observée.

Médicament	Concentration testée
Itaconazole	15 mg/L

Les interférences médicamenteuses sont mesurées selon les recommandations des directives EP07 et EP37 du CLSI ou de toute autre publication de la littérature. Les effets de concentration dépassant ces recommandations n'ont pas été caractérisés. Dans de rares cas, des titres extrêmement élevés d'anticorps dirigés contre des anticorps spécifiques de l'analyte, la streptavidine ou le ruthénium peuvent conduire à des interférences. Ces effets sont minimisés dans le test par un procédé approprié. Ce test n'est pas destiné à être utilisé pour le dépistage des patients ou comme aide au diagnostic des patients suspects d'infection à COVID-19.

À utiliser en conjonction avec la stratégie de dépistage définie par les autorités de santé publique de votre région.

Des résultats négatifs n'excluent pas l'infection au SARS-CoV-2 et ne doivent pas être utilisés comme seule base prise en charge des patients.

Les résultats négatifs doivent être associés aux observations cliniques, aux antécédents du patient et aux informations épidémiologiques.

Des résultats faussement négatifs peuvent survenir chez les patients âgés et immunodéprimés.

False positive results for IgM and IgG antibodies may occur due to cross reactivity from pre-existing antibodies or other possible causes.

Les résultats concernent la détection des anticorps contre le SARS-CoV-2. Les anticorps IgM contre le SARS-CoV-2 sont généralement détectables dans le sang plusieurs jours après l'infection initiale, bien que les niveaux au cours de l'infection ne soient pas bien caractérisés. Les anticorps IgG contre le SARS-CoV-2 deviennent détectables plus tard après l'infection. À l'heure actuelle, on ignore combien de temps les anticorps IgM ou IgG peuvent persister après l'infection initiale.

Des résultats positifs pour les IgG et les IgM peuvent survenir après l'infection et peuvent être le signe d'une infection aiguë ou récente [et une réponse immunitaire réussie à un vaccin].

La présence d'anticorps spécifiques est un signe d'une infection antérieure ou actuelle, et peut également être utilisée pour déterminer l'efficacité du traitement.

Les performances de ce dispositif n'ont pas été évaluées dans une population vaccinée contre le COVID-19.

Ce test identifie les anticorps dirigés contre la protéine Spike du virus SARS-CoV-2 et est donc incapable de faire la distinction entre les individus précédemment infectés et les individus vaccinés.

Les laboratoires sont tenus de signaler tous les résultats positifs aux autorités de santé publique appropriées.

Un résultat négatif n'exclut pas complètement la présence d'une infection à SARS-CoV-2. Les échantillons de sérum ou de plasma de la phase précoce (pré-séroconversion) de l'infection peuvent donner des résultats négatifs. Ce test ne peut donc pas être utilisé pour diagnostiquer une infection aiguë. Il a également été rapporté que certains patients chez qui a été confirmée une infection par le SARS-CoV-2 ne développent pas d'anticorps.²⁴ De plus, la diminution des titres d'anticorps a été rapportée chez certains individus dans l'intervalle de quelques mois après l'infection, une caractéristique qui a également été rapportée pour d'autres coronavirus.^{28,29,30}

Limites et intervalles

Domaine de mesure

0.40-250 U/mL (défini par la Limite de Quantification et le maximum de la courbe de référence). Les taux situés au-dessous de la Limite de Quantification sont exprimés de la manière suivante : < 0.40 U/mL. Les taux situés au-dessus du domaine de mesure sont exprimés de la manière suivante : > 250 U/mL (ou jusqu'à 2500 U/mL pour les échantillons dilués (1/10)).

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S



Limites inférieures de mesure

Limite du Blanc, Limite de Détection et Limite de Quantification

Limite du Blanc = 0.30 U/mL

Limite de Détection = 0.35 U/mL

Limite de Quantification = 0.40 U/mL

La Limite du Blanc, la Limite de Détection et la Limite de Quantification ont été déterminées conformément aux exigences EP17-A2 du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).

La Limite du Blanc correspond au 95^{ème} centile d'au moins 60 déterminations d'échantillons exempts d'analyte dans plusieurs séries indépendantes. La Limite du Blanc correspond à la concentration au-dessous de laquelle on obtient des échantillons exempts d'analyte avec une probabilité de 95 %.

La Limite de Détection a été déterminée sur la base de la Limite du Blanc et de l'écart-type des échantillons de faible concentration. La Limite de Détection correspond à la concentration en analyte la plus basse qui peut être détectée (valeur située au-dessus de la Limite du Blanc avec une probabilité de 95 %).

La Limite de Quantification est définie comme étant la concentration en analyte la plus basse pouvant être quantifiée exactement avec un CV ≤ 20 %. Elle a été déterminée à l'aide d'échantillons présentant une faible concentration en anticorps anti-protéine S du SARS-CoV-2.

Dilution

Les échantillons présentant une concentration en anticorps anti-protéine S du SARS-CoV-2 située au-dessus du domaine de mesure peuvent être dilués avec Diluent Universel ou Diluent Universel 2. Rapport de dilution recommandé : 1/10. La concentration de l'échantillon dilué doit être ≥ 20 U/mL.

Si la dilution est effectuée par l'analyseur, le logiciel tient compte automatiquement de la dilution lors du calcul de la concentration de l'échantillon.

Remarque : En raison de l'hétérogénéité des anticorps anti-SARS-CoV-2, certains échantillons dilués peuvent montrer une non linéarité.

Performances analytiques

Les performances analytiques indiquées ci-dessous sont représentatives. Les résultats obtenus au laboratoire peuvent différer de ceux-ci.

Précision

La précision a été déterminée à l'aide de réactifs Elecsys, d'échantillons et de contrôles, selon un protocole (EP05-A3) du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Chaque échantillon a été dosé une fois par jour en 5 répliques pendant 5 jours (n = 25). Les résultats suivants ont été obtenus :

Analyseur cobas e 411					
Échantillon	Moyenne U/mL	Répétabilité		Précision intermédiaire	
		SD U/mL	CV %	SD U/mL	CV %
ÉCH ^{c)} 1	0.483	0.014	2.8	0.016	3.4
ÉCH 2	0.826	0.023	2.8	0.023	2.8
ÉCH 3	5.74	0.131	2.3	0.150	2.6
ÉCH 4	12.3	0.266	2.2	0.304	2.5
ÉCH 5	54.6	1.58	2.9	1.58	2.9
ÉCH 6	77.9	1.78	2.3	2.07	2.7
ÉCH 7	190	3.03	1.6	3.69	1.9
PC ^{d)} ACOV2S 1	< 0.40	-	-	-	-
PC ACOV2S 2	10.8	0.207	1.9	0.230	2.1

c) ÉCH = échantillon humain (sérum/plasma)

d) PC = PreciControl : PC ACOV2S 1 est exempt d'analyte et a donc systématiquement conduit à une valeur inférieure à l'intervalle de mesure (< 0.40 U/mL) pendant toute la durée de l'expérience. L'écart-type et le coefficient de variation n'ont donc pas pu être déterminés.

Analyseurs cobas e 601 et cobas e 602					
Échantillon	Moyenne U/mL	Répétabilité		Précision intermédiaire	
		SD U/mL	CV %	SD U/mL	CV %
ÉCH 1	0.441	0.007	1.6	0.016	3.7

Analyseurs cobas e 601 et cobas e 602					
Échantillon	Moyenne U/mL	Répétabilité		Précision intermédiaire	
		SD U/mL	CV %	SD U/mL	CV %
ÉCH 2	0.933	0.014	1.5	0.022	2.3
ÉCH 3	5.60	0.102	1.8	0.181	3.2
ÉCH 4	12.0	0.189	1.6	0.334	2.8
ÉCH 5	53.2	0.761	1.4	1.46	2.7
ÉCH 6	75.5	1.55	2.1	2.70	3.6
ÉCH 7	183	3.31	1.8	5.13	2.8
PC ACOV2S 1	< 0.40	-	-	-	-
PC ACOV2S 2	10.5	0.118	1.1	0.341	3.3

Spécificité analytique

1468 échantillons contenant des analytes à potentiel de réaction croisée ont été testés avec le test Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S. Tous les échantillons ont été obtenus avant octobre 2019. Aucune réaction croisée n'a été observée. La spécificité globale obtenue était de 100 %. Les résultats sont indiqués dans les tableaux suivants :

Affection associée au SARS-CoV-2

Indication	n	Réactif	Spécificité %
MERS CoV (IgG+ anti-S1)	51	0	100
Panel avec coronavirus commun ^{e)}	151	0	100

e) 100 échantillons pré-pandémiques ont été testés pour leur réactivité au coronavirus HKU1, NL63, 229E ou OC43. Sur 100 échantillons 94 présentaient une réactivité sérologique aux antigènes d'au moins 1, généralement plusieurs, de ces virus. Ces 94 échantillons ont été évalués pour leur réactivité à l'aide du test Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S.

Maladies respiratoires infectieuses

Indication	n	Réactif	Spécificité %
Bordetella pertussis	39	0	100
Chlamydia pneumoniae	36	0	100
Panel avec simple rhume ^{f)}	21	0	100
Entérovirus	35	0	100
Haemophilus influenzae B	75	0	100
Grippe A	40	0	100
Grippe B	45	0	100
Individus vaccinés contre la grippe	25	0	100
Mycoplasma pneumoniae	46	0	100
Parainfluenza	82	0	100
Virus respiratoire syncytial	51	0	100

f) 21 échantillons à potentiel de réaction croisée provenant d'individus présentant les symptômes d'un simple rhume, recueillis avant octobre 2019

Autres maladies infectieuses

Indication	n	Réactif	Spécificité %
Adenovirus	25	0	100
Borrelia	6	0	100
Candida albicans	13	0	100
Chlamydia trachomatis	12	0	100
Stade aigu de CMV (IgM+, IgG+)	86	0	100

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

Indication	n	Réactif	Spécificité %
E. coli (réactif pour les anticorps anti-E. coli)	10	0	100
Stade aigu de VEB (IgM+, IgG+ anti-VCA)	106	0	100
Gonorrhée (chaude-pisse)	5	0	100
Stade aigu de VHA (IgM+)	10	0	100
Stade tardif de VHA (IgG+)	15	0	100
Individus vaccinés contre le VHA	15	0	100
Stade aigu de VHB	12	0	100
VHB chronique	12	0	100
Individus vaccinés contre le VHB	15	0	100
VHC	50	0	100
VHE	12	0	100
VIH	10	0	100
Stade aigu de VHS (IgM+)	24	0	100
HTLV	6	0	100
Legionella (IgGAM+)	7	0	100
Listeria	6	0	100
Rougeole	10	0	100
Oreillons	14	0	100
Parvovirus B19	30	0	100
Plasmodium falciparum (paludisme)	8	0	100
Stade aigu de rubéole (IgM+, IgG+)	12	0	100
Toxoplasma gondii (IgM+, IgG+)	8	0	100
Treponema pallidum (syphilis)	62	0	100
VZV (virus de la varicelle et du zona)	30	0	100

Maladies auto-immunes

Indication	n	Réactif	Spécificité %
AMA (anticorps anti-mitochondries)	30	0	100
ANA (anticorps anti-nucléaires)	17	0	100
Individus hémophiles	15	0	100
PR (polyarthrite rhumatoïde)	10	0	100
LED (lupus érythémateux disséminé)	10	0	100

Maladies hépatiques

Indication	n	Réactif	Spécificité %
Hépatite/cirrhose alcoolique	13	0	100
Hépatite/cirrhose médicamenteuse	10	0	100
Stéatose hépatique	10	0	100
Cancer du foie	10	0	100

Indication	n	Réactif	Spécificité %
Maladie hépatique d'origine non virale	15	0	100

Spécificité clinique

13 871 échantillons au total ont été testés avec le test Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S. Tous les échantillons ont été obtenus avant octobre 2019. 4 échantillon faux positif a été détecté.

La spécificité globale obtenue dans l'étude interne était de 99.98 %. La limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % était de 99.91 %.

Cohorte	n	Reactif	Spécificité %	Limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 %, en %	Limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %, en %
Diagnostic de routine (Europe)	5352	1	99.98	99.90	100
Donneurs de sang (USA)	2713	1	99.96	99.79	100
Donneurs de sang (Africa)	750	0	100	99.51	100
Donneurs de sang (Europe)	5056	3	99.94	99.83	99.99
Total	13871	4	99.97	99.91	100

Sensibilité

1610 échantillons au total provenant de 402 patients symptomatiques (incluant 297 échantillons provenant de 243 patients hospitalisés) présentant une infection à SARS-CoV-2 confirmée par PCR ont été testés avec le test Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S. Un ou plusieurs échantillons consécutifs ont été prélevés sur ces patients à différents moments après la confirmation par PCR.

1423 échantillons parmi les échantillons testés ont été prélevés au moins 14 jours après le diagnostic par PCR. Sur ces 1423 échantillons, 1406 ont été déterminés comme présentant une valeur ≥ 0.8 U/mL avec le test Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S et ont donc été considérés comme positifs, conduisant à une sensibilité de 98.8 % (IC à 95 % : 98.1-99.3 %) dans cette cohorte d'échantillons.

U/mL	Jours après diagnostic par résultat de PCR positif					
	0-6	7-13	14-20	21-27	28-34	> 35
< 0.4	4	16	7	3	0	0
0.4 - < 0.8	0	6	7	0	0	0
0.8 - < 1.5	2	3	4	1	0	0
1.5 - < 2.5	0	2	6	2	0	0
2.5 - < 5	3	10	9	12	10	40
5 - < 10	1	7	7	15	25	49
10 - < 20	0	11	19	32	25	62
20 - < 50	1	13	19	40	38	183
50 - < 100	3	9	11	34	48	232
100 - < 150	1	4	11	11	21	135
150 - < 200	2	4	2	5	11	95
200 - \leq 250	3	8	0	1	5	47
> 250	15	59	28	20	14	77
≥ 0.8	31	130	116	173	197	920
Total	35	152	130	176	197	920
Sensibilité, en %	88.6	85.5	89.2	98.3	100	100

U/mL	Jours après diagnostic par résultat de PCR positif					
	0-6	7-13	14-20	21-27	28-34	> 35
SC ^{g)} , en %	86.1		98.8			
IC à 95 % ^{h)} , en %	80.3 - 90.7		98.1 - 99.3			

g) SC = Sensibilité cumulée

h) IC = Intervalle de confiance

Le développement des titres a été recherché à partir d'échantillons consécutifs de patients individuels prélevés jusqu'à 126 jours après un résultat par PCR réactif. Aucun de ces échantillons n'a présenté de diminution du titre au-dessous de l'intervalle des échantillons réactifs.

Le développement des titres en fonction du temps pour les échantillons de patients prélevés au moins 100 jours après un résultat par PCR réactif est présenté ci-dessous.

Donneur	D* U/mL	D U/mL	D U/mL	D U/mL	D U/mL	D U/mL	D U/mL	D U/mL
1	20 20.4	23 22.2	27 30.5	33 47.4	36 51.7	61 73.5	82 87.7	103 114
2	21 36.1	24 44.3	31 32.4	34 48.5	37 51.4	62 63.1	83 73.2	104 71.9
3	26 139	34 223	38 186	41 153	45 150	67 198	87 147	106 155
4	21 32.3	30 95.3	33 151	36 315	41 374	62 293	83 244	107 214
5	30 33.0	35 29.5	38 31.2	42 41.2	112 59.9			
6	20 7.88	30 32.6	38 26.6	62 39.2	71 35.7	76 40.3	86 36.0	107 42.1
7	19 20.7	22 40.4	25 101	29 149	39 115	48 97.7	59 115	104 175
8	15 22.1	22 14.2	30 37.1	37 166	40 136	55 226	79 124	107 96.9
9	34 181	41 148	45 148	52 165	67 152	74 154	87 125	106 119
10	26 4.42	29 4.79	32 4.83	35 5.21	42 4.67	52 5.95	73 7.28	103 7.69
11	16 305	42 296	78 371	106 408				
12	28 139	31 162	40 114	44 166	47 141	62 93.0	86 69.5	103 59.1
13	24 33.9	31 45.6	38 63.7	46 53.4	59 47.4	74 41.8	92 41.9	102 42.8
14	25 79.8	28 86.4	33 120	41 117	47 103	59 108	76 97.1	109 105
15	36 255	52 165	68 126	77 94.8	92 122	96 107	106 141	126 162
16	30 425	44 246	51 379	58 298	73 215	85 169	90 173	104 147
17	29 220	32 205	40 177	48 141	55 136	76 122	95 116	101 101
18	31 63.6	39 66.9	43 53.4	53 43.4	64 57.3	68 48.9	92 69.7	102 58.8
19	32 94.5	46 79.5	53 84.3	60 71.8	68 92.1	74 73.6	94 78.9	102 75.8
20	38 56.4	46 84.2	68 104	74 106	82 114	99 141	106 152	110 146
21	31 9.4	38 10.1	48 8.7	52 9.0	57 8.0	71 8.8	92 10.4	106 10.4

Donneur	D* U/mL	D U/mL	D U/mL	D U/mL	D U/mL	D U/mL	D U/mL	D U/mL
22	44 54.3	49 51.0	61 59.2	70 56.9	117 99.8			
23	35 524	42 451	55 416	74 386	81 392	109 345		
24	44 669	48 685	51 584	58 605	63 582	73 562	90 591	104 570
25	36 64.0	49 83.5	56 78.6	69 83.9	82 100	89 103	105 121	

* Nombre de jours après un premier résultat positif par PCR

Corrélation des résultats du test avec la capacité de neutralisation du sérum

Le test Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S a été comparé à un test de pseudo-neutralisation basé sur le VSVⁱ⁾.³¹ Les résultats obtenus sur 15 échantillons cliniques de patients individuels sont résumés dans le tableau suivant :

Test Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S		Test de pseudo-neutralisation		
		Positif	Indéterminé	Négatif
	≥ 0.8 U/mL	12	0	0
	< 0.8 U/mL	1	1	1

Taux conventionnel pour échantillon positif : 92.3 %

i) VSV = Virus de la stomatite vésiculaire

Sensibilité clinique

En outre, une étude externe sur trois sites européens a été réalisée. Un ou plusieurs échantillons consécutifs ont été collectés à différents moments après confirmation par PCR de 272 sujets (dont 54 patients hospitalisés). L'intervalle de temps des échantillons prélevés après une PCR positive était compris entre le jour 0 et le jour 120. Pour les sujets avec des prélèvements de sang séquentiels avec plus d'un échantillon par intervalle de temps, seule la dernière valeur valide par intervalle de temps a été inscrite pour le calcul de la sensibilité. En tant que tel, un total de 240 échantillons provenant de différents patients avaient une date d'échantillonnage de 14 jours ou plus après le diagnostic par PCR. 235 échantillons sur 240 ont été déterminés avec ≥ 0.8 U / mL dans le test Elecsys Anti SARS CoV 2 S et ont donc été pris en compte positif, résultant en une sensibilité de 97,92% (IC à 95%: 95,21 - 99,32%).

U/ml	Jours après diagnostic par résultat de PCR positif*							≥14
	0-6	7-13	14-20	21-27	28-34	≥35		
<0.4	18	6	1	0	0	5		5
0.4 - <0.8	1	1	0	0	0	0		0
0.8 - <1.5	0	1	0	0	0	2		2
1.5 - <2.5	2	0	2	2	0	1		5
2.5 - <5	2	3	0	0	0	2		2
5 - <10	0	2	2	6	2	7		11
10 - <20	2	2	2	3	2	13		17
20 - <50	3	3	4	5	4	23		32
50 - <100	4	5	2	3	4	27		32
100 - <150	2	3	1	7	1	12		17
150 - <200	1	3	1	1	5	12		18
200 - ≤250	1	1	4	4	2	8		16
>250	8	19	28	27	23	57		83
≥0.8	25	42	46	58	43	164		240
Total	44	49	47	58	43	169		235
Sensibilité, %	56.82	85.71%	97.87%	100.00%	100.00%	97.04%		97.92%
[95% CI], %	[41.03 - 71.65]	[72.76 - 94.06%]	[88.71 - 99.95%]	[93.84 - 100.00%]	[91.78 - 100.00%]	[93.23 - 99.03%]		[95.21 - 99.32%]

* Les intervalles de temps incluent uniquement le dernier échantillon par intervalle de chaque sujet (voir la ligne marquée en gris pour le nombre d'échantillons inclus).

Références bibliographiques

- Ye Z-W, Yuan S, Yuen K-S, et al. Zoonotic origins of human coronaviruses. Int J Biol Sci 2020 Mar 15;16(10):1686-1697.
- Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 14]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 2020 20;382(8):727-733.

- 4 Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020 15;395(10223):514-523.
- 5 Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020 Mar 10.
- 6 Zhou R, Li F, Chen F, et al. Viral dynamics in asymptomatic patients with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases* 2020 Jul 1;96:288-290.
- 7 He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine* 2020 May;26(5):672-675.
- 8 Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, et al. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill* 2020 Mar 12;25(10).
- 9 Gao M, Yang L, Chen X, et al. A study on infectivity of asymptomatic SARS-CoV-2 carriers. *Respir Med* 2020 Aug;169:106026.
- 10 Yu P, Zhu J, Zhang Z, et al. A Familial Cluster of Infection Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Possible Person-to-Person Transmission During the Incubation Period. *J Infect Dis* 2020 11;221(11):1757-1761.
- 11 Liu Z, Chu R, Gong L, et al. The assessment of transmission efficiency and latent infection period on asymptomatic carriers of SARS-CoV-2 infection. *International Journal of Infectious Diseases* 2020 Jun 13.
- 12 Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 2020;5(4):562-569.
- 13 Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 2020 Feb 24;12(1):1-5.
- 14 Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020 13;367(6483):1260-1263.
- 15 Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020 16;181(2):271-280.e8.
- 16 Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2020 Jun 4]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>
- 17 Long Q-X, Liu B-Z, Deng H-J, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* 2020 Apr 29.
- 18 Lou B, Li T-D, Zheng S-F, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since exposure and post symptom onset. *Eur Respir J* 2020 May 19;2000763.
- 19 Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020 Mar 28.
- 20 Tuillon E, Bolloré K, Pisoni A, et al. Detection of SARS-CoV-2 antibodies using commercial assays and seroconversion patterns in hospitalized patients. *Journal of Infection* 2020 Jun 3.
- 21 Salazar E, Kuchipudi SV, Christensen PA, et al. Relationship between Anti-Spike Protein Antibody Titers and SARS-CoV-2 In Vitro Virus Neutralization in Convalescent Plasma [Internet]. *Immunology*; 2020 Jun [cited 2020 Jun 13]. Available from: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.08.138990>
- 22 Klasse P, Moore JP. Antibodies to SARS-CoV-2 and their potential for therapeutic passive immunization. *Giamarellos-Bourboulis EJ, van der Meer JW, editors. eLife*. 2020 Jun 23;9:e57877.
- 23 Premkumar L, Segovia-Chumbez B, Jadi R, Martinez DR, Raut R, Markmann AJ, et al. The receptor-binding domain of the viral spike protein is an immunodominant and highly specific target of antibodies in SARS-CoV-2 patients. *Science Immunology* 2020 Jun 11;5(48).
- 24 Luchsinger LL, Ransegnola B, Jin D, et al. Serological Analysis of New York City COVID-19 Convalescent Plasma Donors [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 Jun [cited 2020 Jul 23]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.08.20124792>
- 25 Mukherjee R. Global efforts on vaccines for COVID-19: Since, sooner or later, we all will catch the coronavirus. *J Biosci* 2020;45.
- 26 Graham BS. Rapid COVID-19 vaccine development. *Science* 2020 29;368(6494):945-946.
- 27 Hotez PJ, Corry DB, Bottazzi ME. COVID-19 vaccine design: the Janus face of immune enhancement. *Nature Reviews Immunology* 2020 Jun;20(6):347-348.
- 28 Liu A, Wang W, Zhao X, et al. Disappearance of antibodies to SARS-CoV-2 in a Covid-19 patient after recovery. *Clinical Microbiology and Infection* 2020 Jul 8;0(0).
- 29 Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature Medicine* 2020 Jun 18;1-5.
- 30 Wu L-P, Wang N-C, Chang Y-H, et al. Duration of Antibody Responses after Severe Acute Respiratory Syndrome - Volume 13, Number 10 - October 2007 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. [cited 2020 Jul 16]; Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/13/10/07-0576_article
- 31 Meyer B, Torriani G, Yerly S, et al. Validation of a commercially available SARS-CoV-2 serological Immunoassay. medRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20080879>.
32. The 17 commonly used pharmaceuticals tested are:

Drug	Concentration tested
Acetylcysteine	150 mg/L
Acetylsalicylic acid	30 mg/L
Ampicillin	75 mg/L
Ascorbic acid	52.5 mg/L
Cefoxitin	750 mg/L
Doxycycline	18 mg/L
Heparin	3300 IU/L
Levodopa	7.5 mg/l
Methyldopa	22.5 mg/L
Metronidazole	123 mg/L
Rifampicin	48 mg/L
Acetaminophen	156 mg/L
Cyclosporine	1.8 mg/L
Ibuprofen	219 mg/L
Theophylline	60 mg/l
Phenylbutazone	321 mg/L
Itraconazole	15 mg/L

Dans cette fiche technique, le séparateur décimal pour distinguer la partie décimale de la partie entière d'un nombre décimal est un point. Aucun séparateur de milliers n'est utilisé.

Symboles

Roche Diagnostics utilise les signes et les symboles suivants en plus de ceux de la norme ISO 15223-1 (pour les USA : voir dialog. Roche.com pour la définition des symboles utilisés) :

- CONTENT Contenu du coffret
- SYSTEM Analyseurs/appareils compatibles avec les réactifs
- REAGENT Réactif
- CALIBRATOR Calibrateur
- Volume après reconstitution ou homogénéisation
- GTIN Code article international

Les ajouts, modifications ou suppressions sont signalés par une barre verticale dans la marge.

© 2020, Roche Diagnostics

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.Roche.com

