

# Elecsys Anti-SARS-CoV-2 **cobas**<sup>®</sup>

REF			SYSTEM
09203095119	09203095500	200	<b>cobas e 411</b> <b>cobas e 601</b> <b>cobas e 602</b>

## Informations techniques

Pour l'analyseur **cobas e 411** : Test n° 3000 Pour les analyseurs **cobas e 601** et **cobas e 602** : Code d'application (ACN) 737

## Domaine d'utilisation

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 est un test immunologique pour la détection qualitative in vitro des anticorps (notamment IgG) dirigés contre le coronavirus 2 responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) dans le sérum et le plasma humains. Le test est une aide à la détermination de la réaction immunitaire au SARS-CoV-2.

Ce test n'est pas destiné à être utilisé pour le dépistage des patients ou comme une aide au diagnostic des patients présentant une suspicion d'infection à la COVID-19.

Les résultats négatifs n'empêchent pas l'infection par le SARS-CoV-2 et ne doivent pas être utilisés comme seule base pour les décisions de prise en charge des patients.

Les résultats négatifs doivent être combinés avec les observations cliniques, les antécédents du patient et les informations épidémiologiques.

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

Des résultats faussement positifs peuvent survenir en raison de la réactivité croisée des anticorps préexistants ou d'autres causes possibles.

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 homologué: 09203095190 Elecsys Anti-SARS-CoV-2. Les 3 derniers chiffres -190 ont été remplacés par -119 à des fins logistiques

## Caractéristiques

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN monobrin de la famille des Coronaviridae, du genre Betacoronavirus. Tous les coronavirus présentent des similitudes dans l'organisation et l'expression de leur génome, qui code pour 16 protéines non structurales et les 4 protéines structurales : spicule (S), enveloppe (E), membrane (M) et nucléocapside (N). Les virus de cette famille sont d'origine zoonotique. Ils provoquent des maladies dont les symptômes vont de ceux d'un simple rhume aux manifestations plus graves comme le syndrome respiratoire aigu sévère (SARS), le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) et la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). Il existe d'autres coronavirus connus pour infecter l'homme, notamment 229E, NL63, OC43 et HKU1. Ces derniers sont très répandus et provoquent des symptômes généralement similaires à ceux du rhume ou de la grippe.<sup>1,2</sup>

Le SARS-CoV-2 se transmet d'une personne à une autre principalement via les gouttelettes émises par les voies respiratoires, mais une transmission indirecte par contact avec des surfaces contaminées est également possible.<sup>3,4,5,6</sup> Le SARS-CoV-2 peut être isolé à partir d'échantillons respiratoires prélevés à l'aide d'un écouvillon naso/oropharyngé ou à partir d'une expectoration. Le virus accède aux cellules hôtes grâce à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2), que l'on trouve surtout dans les poumons.<sup>7,8</sup>

La période d'incubation du COVID-19 serait de 2 à 14 jours après exposition, les symptômes apparaissant dans la plupart des cas autour de 4 à 5 jours après exposition.<sup>3,9,10</sup> L'intervalle pendant lequel un individu porteur du COVID-19 est contagieux n'a pas encore été déterminé précisément. La littérature évoque la transmission par des individus symptomatiques, la propagation du virus à de nouveaux hôtes peu de temps

# Elecsys Anti-SARS-CoV-2 cobas®

avant l'apparition des symptômes et la transmission asymptomatique. Toutefois, les observations ne sont pas concluantes.<sup>1,11,12,13,14</sup>

Les personnes infectées peuvent présenter des symptômes du type fièvre, toux, fatigue, production d'expectorations, perte d'odorat et essoufflement, entre autres.<sup>15,16,17</sup> Le spectre de l'infection symptomatique varie de léger à critique, la plupart des cas n'étant pas graves. Les cas graves sont caractérisés par exemple par une dyspnée, une hypoxie, des infiltrations pulmonaires > 50 % en 24 à 48 heures, et touchent principalement des adultes âgés ou présentant des comorbidités médicales sous-jacentes comme une hypertension, un diabète sucré ou une maladie cardiovasculaire. Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est une complication majeure des patients présentant une forme sévère de la maladie. Les cas critiques sont caractérisés par exemple par une insuffisance respiratoire, un choc et/ou une défaillance multiviscérale. La proportion d'infections graves ou mortelles varie grandement d'une région à l'autre.<sup>16,18,19</sup> Le diagnostic définitif du COVID-19 se fait par la détection du SARS-CoV-2 à l'aide d'une technique d'amplification des acides nucléiques (TAAN).<sup>20,21,22</sup> Malgré la robustesse et l'excellente spécificité de la technique TAAN, le résultat dépend directement de la charge virale récupérée durant le prélèvement qui, entre autres, peut varier en fonction du stade de l'infection, du patient, de la méthode et du site de prélèvement, ainsi que du temps de préparation de l'échantillon.

Ainsi, les dépistages basés sur les symptômes et les résultats de TAAN sont susceptibles de ne pas détecter une proportion non négligeable d'individus infectés<sup>23,24,25</sup> qui constituent alors une source importante de contamination favorisant la poursuite de la propagation du virus. Les analyses sérologiques peuvent contribuer à identifier les personnes exposées au virus et à évaluer l'ampleur de l'exposition d'une population, et pourraient donc faciliter la prise de décision quant à l'application, le renforcement ou l'assouplissement des mesures de confinement.<sup>26</sup>

Une séroconversion a été observée dès 5 jours suivant l'apparition des symptômes pour les immunoglobulines M (IgM)<sup>27</sup> et dès 5 à 7 jours pour les IgG.<sup>27,28</sup> D'après des données encore éparses, les IgA anti-SARS-CoV-2 semblent apparaître environ 3 à 6 jours après l'apparition des symptômes.<sup>25,29</sup> En fonction de la méthode appliquée, la séroconversion s'observe après une durée médiane de 10 à 13 jours après le début des symptômes pour les IgM et de 12 à 14 jours pour les IgG.<sup>23,30,31</sup> La séroconversion est maximale à 2-3 semaines pour les IgM,<sup>23,27,28,31,32</sup> 3 à 6 semaines pour les IgG<sup>23,27,28,33</sup> et 2 semaines pour les anticorps totaux.<sup>31,34</sup> Alors que les IgM semblent disparaître autour des semaines 6-7,<sup>32,35</sup> une forte séropositivité IgG est observée à ce moment-là.<sup>27,32,35</sup> Les taux d'anticorps IgM et IgG et l'ordre chronologique de leur apparition varient énormément,<sup>23,28,31,36</sup> ce qui justifie la nécessité de les détecter tous les deux simultanément.

Des anticorps neutralisants ciblant les protéines de spicule et de nucléocapside se forment dès le 9<sup>ème</sup> jour avec une forte réponse neutralisante ; la séroconversion pourrait donc conférer une certaine protection, au moins pour une durée limitée.<sup>29,36,37,38,39</sup> Une réaction croisée a été observée entre le SARS-CoV et les anticorps neutralisants induits par le SARS-CoV-2, mais pas avec d'autres coronavirus, ce qui semble indiquer que la vaste majorité de la population est naïve du point de vue immunologique et donc sensible au virus.<sup>25,29,36,37,40</sup>

Le test Elecsys Anti-SARS-CoV-2 utilise une protéine recombinante représentant l'antigène de la nucléocapside (N) pour la détermination des anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2.

## Principe

Méthode « sandwich ». Durée totale du cycle analytique : 18 minutes.

- 1<sup>ère</sup> incubation : 20 µL d'échantillon sont mis en présence d'un antigène recombinant spécifique au SARS-CoV-2 biotinylé et d'un antigène recombinant spécifique au SARS-CoV-2 ruthénylé.<sup>a)</sup> Il se forme un « sandwich ».
- 2<sup>ème</sup> 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

# Elecsys Anti-SARS-CoV-2 **cobas**<sup>®</sup>

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.

- Le logiciel détermine automatiquement les résultats en comparant le signal électrochimiluminescent généré par la réaction avec la valeur seuil ayant été obtenue lors d'une calibration.

a) (Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>) : Tris(2,2'-bipyridyl)ruthénium(II)

## Réactifs - composition et concentrations

Le rackpack de réactifs (M, R1, R2) est étiqueté ACOV2.

- M Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon (bouchon transparent), 12 mL : Microparticules tapissées de streptavidine, 0.72 mg/mL ; conservateur.
- R1 Antigène SARS-CoV-2~biotine, 1 flacon (bouchon gris), 16 mL : Antigène recombinant spécifique au SARS-CoV-2 biotinylé (E. coli) ; conservateur.
- R2 Antigène SARS-CoV-2~Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>, 1 flacon (bouchon noir), 16 mL : Antigène recombinant spécifique au SARS-CoV-2 ruthénylé ; conservateur.

- ACOV2 Cal1 Calibrateur 1 négatif, 1 flacon (bouchon blanc), 0.67 mL : Sérum humain, non réactif pour les anticorps anti-SARS-CoV-2 ; tampon ; conservateur.
- ACOV2 Cal2 Calibrateur 2 positif, 1 flacon (bouchon noir), 0.67 mL : Sérum humain, réactif pour les anticorps anti-SARS-CoV-2 ; tampon ; conservateur.

## 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

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.

# Elecsys Anti-SARS-CoV-2 **cobas**<sup>®</sup>

## 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

Tous les matériaux d'origine humaine doivent être considérés comme potentiellement infectieux. Tous les dérivés de sang humain utilisés ont été préparés uniquement à partir de sang de donateurs où la recherche de l'antigène HBs et des anticorps anti-VHC et anti-VIH a conduit à un résultat négatif. Les méthodes utilisées pour le dépistage étaient approuvées par la FDA ou conformes à la Directive européenne 98/79/CE, Annexe II, liste A.

Le sérum contenant des anticorps anti-SARS-CoV-2 (ACOV2 Cal2) a été inactivé par la chaleur pendant 30 minutes à 56 °C.

Cependant, comme le risque d'infection ne peut être exclu avec certitude par aucune méthode, y compris l'inactivation, ce produit doit être traité avec le même soin que les échantillons de patients. En cas d'exposition, suivre les directives de l'autorité compétente en matière de santé.<sup>41,42</sup>

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 dans des flacons adaptés aux analyseurs.

Analyseur **cobas e 411** : Les calibrateurs ne devraient rester sur l'analyseur que durant la calibration entre 20 et 25 °C. Refermer les flacons immédiatement après chaque calibration et les replacer au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) en position verticale.

En raison des risques d'évaporation, il est recommandé de ne pas effectuer plus de 4 procédures de calibration par set de flacons de calibrateur.

Analyseurs **cobas e 601** et **cobas e 602** : Effectuer une seule procédure de calibration par flacon.

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

Remarque : Les étiquettes des flacons comportent 2 codes-barres différents. Le code-barres entre les marques jaunes est prévu uniquement pour les systèmes **cobas 8000**. En cas d'utilisation du système **cobas 8000**, tourner le bouchon du flacon de 180° en position correcte, de façon à ce que le code-barres entre les marques jaunes puisse être lu par le système. Placer le flacon sur l'analyseur comme habituellement.

## 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.

<i>Stabilité du rackpack de réactifs</i>	
Avant ouverture, entre 2 et 8 °C	Jusqu'à la date de péremption indiquée
Après ouverture, entre 2 et 8 °C	72 heures
Sur les analyseurs	14 jours

# Elecsys Anti-SARS-CoV-2 **cobas**<sup>®</sup>

<i>Stabilité des calibrateurs</i>	
Avant ouverture, entre 2 et 8 °C	Jusqu'à la date de péremption indiquée
Ou après ouverture, entre 2 et 8 °C	72 heures
Sur l'analyseur <b>cobas e 411</b> , entre 20 et 25 °C	Jusqu'à 3 heures
Sur les analyseurs <b>cobas e 601</b> et <b>cobas e 602</b> , entre 20 et 25 °C	Usage unique

Conserver les calibrateurs **en position verticale** pour éviter qu'une partie de la solution ne reste dans les bouchons.

## Prélèvement et préparation des échantillons

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

Sérum recueilli sur tubes de prélèvement standard.

Plasma recueilli sur héparinate de lithium, EDTA dipotassique et EDTA tripotassique.

Critère d'acceptabilité : Écart absolu pour les échantillons négatifs  $\pm 0.3$  E/S (rapport échantillon/seuil) de la valeur sérique ; échantillons réactifs : Recouvrement entre 70 et 130 % de la valeur sérique.

Stabilité : 3 jours entre 15 et 25 °C, 3 jours entre 2 et 8 °C, 3 jours à -20 °C ( $\pm 5$  °C). Les échantillons peuvent être congelés deux 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 pools d'échantillons et autres substances artificielles peuvent avoir des effets différents sur différents tests et peuvent donc conduire à des résultats discordants.

Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse.

Ne pas utiliser d'échantillons inactivés par la chaleur.

Les échantillons ou contrôles stabilisés par de l'azide ne doivent pas être utilisés.

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 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 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** 03609987190, Diluent MultiAssay, 2 x 16 mL, diluant pour échantillon
- Équipement habituel de laboratoire
- Analyseur **cobas e**

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

# Elecsys Anti-SARS-CoV-2 **cobas**<sup>®</sup>

- [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.

### Calibrateurs:

Placer les calibrateurs sur le plateau échantillon.

Toutes les informations nécessaires à la calibration du test sont lues automatiquement par l'analyseur.

Après la calibration, replacer les calibrateurs au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) ou les éliminer (analyseurs **cobas e 601** et **cobas e 602**).

## Calibration

Il n'existe pas de standard international pour les anticorps anti-SARS-CoV-2.

*Fréquence des calibrations* : Effectuer une calibration par lot de réactif en utilisant les calibrateurs ACOV2 Cal1, ACOV2 Cal2 et du réactif frais (le 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 3 jours pour un même lot de réactif
- Après 3 jours pour un même coffret de réactifs resté sur l'analyseur

# Elecsys Anti-SARS-CoV-2 cobas®

- Si nécessaire : Par ex. si les résultats du contrôle de qualité se situent en dehors des limites de confiance définies

## Contrôle de qualité

Pour le contrôle de qualité, utiliser les contrôles préparés comme suit :

**Contrôle négatif** : Déterminer le rapport E/S de ACOV2 Cal1 en le mesurant comme un échantillon de routine. Regrouper les échantillons de sérum ayant un rapport E/S  $\leq 150$  % du rapport E/S obtenu pour ACOV2 Cal1 (il est recommandé de regrouper au moins 5 échantillons non réactifs dans cet intervalle). Mélanger soigneusement en évitant la formation de mousse. Préparer des aliquotes d'au moins 250  $\mu$ L à partir de ce pool d'échantillons et les congeler à une température inférieure ou égale à -20 °C ( $\pm 5$  °C). Utiliser ces aliquotes pour effectuer des contrôles de qualité réguliers.

**L'intervalle cible du rapport E/S de ce contrôle négatif est  $< 0.8$  (résultat « non réactif » au test qualitatif).**

**Contrôle positif** : Déterminer le rapport E/S de ACOV2 Cal2 en le mesurant comme un échantillon de routine. Regrouper les échantillons de sérum dont le rapport E/S est supérieur à celui obtenu pour ACOV2 Cal2 (il est recommandé de regrouper au moins 3 échantillons réactifs dans cet intervalle). Diluer le pool d'échantillons en ajoutant du sérum du pool de sérums négatifs (pour connaître les critères de regroupement de ce pool, voir le paragraphe concernant le contrôle négatif) ou Diluent MultiAssay pour obtenir un rapport E/S compris entre 3 et 15. Mélanger soigneusement en évitant la formation de mousse. Il est recommandé de confirmer par une mesure la réactivité calculée après dilution. Préparer des aliquotes d'au moins 250  $\mu$ L à partir de ce pool d'échantillons et les congeler à une température inférieure ou égale à -20 °C ( $\pm 5$  °C). Utiliser ces aliquotes pour effectuer des contrôles de qualité réguliers. Lors de la première utilisation de ce contrôle, déterminer son rapport E/S en mesurant trois répliques du contrôle et en utilisant un rackpack de réactifs fraîchement ouvert.

**La valeur médiane des mesures obtenues sert de valeur cible au contrôle positif. Les mesures ultérieures de toutes les aliquotes de ce contrôle doivent être égales à cette valeur cible  $\pm 45$  % (3SD = 45 %, 1SD = 15 % ; résultat « réactif » au test qualitatif).** Si le contrôle de qualité échoue, décongeler une nouvelle aliquote et ré-évaluer les performances du test.

La valeur cible du contrôle positif est spécifique au lot utilisé, c'est pourquoi l'évaluation de la valeur cible comme indiqué ci-dessus doit être répétée pour chaque lot de test.

Une fois les mesures terminées, jeter les aliquotes dont le volume restant est inférieur ou égal à 250  $\mu$ L. Les aliquotes d'un volume supérieur à 250  $\mu$ L peuvent être ré-utilisées pendant au maximum 3 jours à condition de les sceller hermétiquement et de les stocker immédiatement entre 2 et 8 °C.

Si le contrôle de qualité échoue pour quelque raison que ce soit, décongeler une nouvelle aliquote de contrôle et ré-évaluer les performances du test.

Il est également possible d'utiliser des pools d'échantillons de plasma de réactivité similaire. Toutefois, le plasma décongelé donne souvent lieu à une nouvelle coagulation. Si c'est le cas, jeter l'aliquote ou la centrifuger avant emploi. Ne pas mélanger des échantillons de sérum avec des échantillons de plasma pour préparer un pool d'échantillons.

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.

Il est recommandé de réaliser un dosage simple des contrôles au moins une fois toutes les 24 heures pendant une routine, pour chaque nouveau coffret et après chaque calibration.

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.

Remarque : Les contrôles devraient être dosés comme des contrôles externes. Les valeurs et les intervalles doivent tous être saisis manuellement. Se référer au paragraphe « CQ » du manuel d'utilisation ou à l'aide en ligne du logiciel de l'appareil. L'appareil ne peut accepter qu'une seule valeur cible et un seul intervalle cible pour chaque niveau de contrôle. Les valeurs cibles spécifiques du lot de réactif doivent être à nouveau saisies chaque fois qu'un lot de réactif avec des valeurs intervalles de contrôle cibles différents est utilisé.

# Elecsys Anti-SARS-CoV-2

Deux lots de réactifs avec des valeurs et intervalles de contrôle cibles différents ne peuvent pas être utilisés en parallèle dans la même série d'analyses.

## Calcul des résultats

L'analyseur calcule automatiquement le rapport E/S à partir des mesures de ACOV2 Cal1 et ACOV2 Cal2. Le résultat d'un échantillon est présenté comme « réactif » ou « non réactif » ou sous forme de rapport échantillon/seuil (rapport E/S).

## Interprétation des résultats

Les résultats obtenus avec le test Elecsys Anti-SARS-CoV-2 peuvent être interprétés de la façon suivante :

Résultat numérique	Alerte résultat	Interprétation
$E/S < 1.0$	Non réactif	Négatif pour les anticorps anti-SARS-CoV-2
$E/S \geq 1.0$	Réactif	Positif pour les anticorps anti-SARS-CoV-2

La valeur mesurée au-dessus du rapport E/S n'indique pas la quantité totale d'anticorps présents dans l'échantillon.

La réponse immunitaire qui suit une infection à SARS-CoV-2 varie considérablement d'un individu à l'autre et les tests de différents fabricants peuvent donner des résultats différents. Les résultats obtenus avec des tests de différents fabricants ne devraient pas être considérés comme interchangeables.

## Interférences

L'effet de la substance pharmaceutique suivante sur les performances analytiques du test a été recherché. Les interférences ont été testées jusqu'à la concentration indiquée. Aucune influence sur les résultats n'a été observée.

### Substance endogène

Substance	Concentration testée
Biotine	$\leq 4912$ nmol/L ou $\leq 1200$ ng/mL
Bilirubine	$\leq 1129$ $\mu$ mol/L ou $\leq 66$ mg/dL
Lipémie	$\leq 2000$ mg/dL
Hémoglobine	$\leq 0.621$ mmol/L ou $\leq 1000$ mg/dL
Albumine	$\leq 7.0$ g/dL
IgG	$\leq 7.0$ g/dL
IgM	$\leq 1.0$ g/dL
IgA	$\leq 1.6$ g/dL
Facteur rhumatoïde	$\leq 1200$ IU/mL

Critère d'acceptabilité : Pour les échantillons avec un  $E/S \geq 1.0$ , l'écart est  $\leq 20$  %. Pour les échantillons avec un  $E/S < 1.0$ , l'écart est  $\leq 0.2$  E/S.

# Elecsys Anti-SARS-CoV-2 cobas®

Les substances pharmaceutiques autres que les substances listés ci-dessus n'ont pas été étudiées ; de telles interférences ne peuvent donc être exclues.

## Limites d'utilisation

- L'effet crochet ne conduit pas à l'obtention de résultats faussement négatifs avec le test Elecsys Anti-SARS-CoV-2, mais la présence d'un tel effet ne peut pas être complètement exclue.
- 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.
- Potentiel de réactivité croisée avec des échantillons positifs pour le SARS.
- Potentiel de réactivité croisée avec SARS-CoV-1
- Une sensibilité plus faible peut être observée dans les échantillons testés en début d'infection (<14 jours).
- À utiliser conjointement avec la stratégie de dépistage décrite par les autorités de santé publique de votre région.
- Des résultats positifs peuvent survenir après l'infection et peuvent indiquer une infection aiguë ou récente.
- De faux résultats positifs peuvent survenir en raison de la réactivité croisée des anticorps préexistants ou d'autres causes possibles.
- La présence d'anticorps spécifiques est un signe d'infection antérieure ou actuelle et peut également être utilisée pour déterminer l'efficacité du traitement.
- Les laboratoires sont tenus de signaler tous les résultats positifs aux autorités sanitaires compétentes.

**Un résultat négatif n'exclut pas complètement la présence d'une infection à SARS-CoV-2. Les échantillons de sérum et 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. En outre, les titres peuvent baisser avec le temps et finalement devenir négatifs.**

## 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): 5 aliquotes par échantillon par jour / cycle de 5 jours. Les résultats suivants ont été obtenus:

Analyseur Cobas e 411					
Échantillon	Moyenne E/S <sup>d)</sup>	Répétabilité <sup>b)</sup>		Précision intermédiaire <sup>c)</sup>	
		SD E/S	CV %	SD E/S	CV %
Échantillon Humain 1	0.063	0.002	2.40	0.003	4.40
Échantillon Humain 2	0.052	0.001	2.50	0.003	5.70
Échantillon Humain 3	1.16	0.021	1.80	0.052	4.50
Échantillon Humain 4	1.22	0.034	2.80	0.057	4.70
Échantillon Humain 5	5.02	0.137	2.70	0.209	4.20
Échantillon Humain 6	13.4	0.219	1.60	0.663	5.00
Échantillon Humain 7	22.4	0.447	2.00	0.986	4.40
Échantillon Humain 8	0.664	0.015	2.30	0.038	5.70
Échantillon Humain 9	0.689	0.013	1.90	0.049	7.20
PreciControl 1	0.059	0.002	2.60	0.003	5.00
PreciControl 2	2.97	0.038	1.30	0.065	2.20

Analyseur Cobas e 601					
		Répétabilité <sup>b)</sup>		Précision intermédiaire <sup>c)</sup>	

# Elecsys Anti-SARS-CoV-2

Échantillon	Moyenne E/S <sup>d)</sup>	SD E/S	CV %	SD E/S	CV %
Échantillon Humain 1	0.062	0.001	1.80	0.003	4.80
Échantillon Humain 2	0.051	0.001	2.50	0.003	6.50
Échantillon Humain 3	1.07	0.009	0.800	0.025	2.30
Échantillon Humain 4	1.15	0.013	1.10	0.031	2.70
Échantillon Humain 5	4.76	0.050	1.10	0.110	2.30
Échantillon Humain 6	12.9	0.112	0.900	0.303	2.40
Échantillon Humain 7	22.3	0.147	0.700	0.562	2.50
Échantillon Humain 8	0.636	0.009	1.40	0.032	5.00
Échantillon Humain 9	0.700	0.008	1.10	0.039	5.60
PreciControl 1	0.059	0.001	1.90	0.003	5.10
PreciControl 2	2.96	0.018	0.600	0.079	2.70

b) Répétabilité = précision intra-série

c) Précision intermédiaire = précision inter-séries

d) échantillon/seuil

## Réactivité croisée

792 échantillons contenant des substances potentiellement interférentes ont été testés avec le test Elecsys Anti-SARS-CoV-2 comprenant des échantillons:

- contenant des anticorps dirigés contre VHB, VHA, VHC, VHE, HTLV, EBV \*, CMV \*\*, HSV, VIH, VZV, HBs, HbC IgM, le Parvovirus, le virus ourlien, le virus de la rougeole, Listeria, le virus de la rubéole, Gonorrhée, Borrelia, Plasmodium falciparum, E .coli, Chlamydia pneumonia, Toxoplasma gondii, Treponema pallidum, Vaccination anti-grippale
- LED \*, AMA, ANA et polyarthrite rhumatoïde
- Des échantillons de coronavirus humain 229E, de coronavirus humain OC43, de coronavirus humain HKU1, de coronavirus humain NL63 et de rhume ont été mesurés.

Une concordance totale de 99,5% (788/792) a été trouvée dans ces échantillons avec le test Elecsys Anti-SARS-CoV-2.

\* EBV aigu (IgM +, IgG +); 2 échantillons discordants ont été trouvés

\*\* CMV aigu (IgM +, IgG +); LED (lupus érythémateux systémiques): 1 échantillon discordant a été trouvé dans chaque groupe.

## Spécificité

Un total de 10 453 échantillons ont été testés avec le test Elecsys Anti-SARS-CoV-2. Tous les échantillons ont été obtenus avant décembre 2019. 21 échantillons faux positifs ont été détectés.

La spécificité globale obtenue dans l'étude interne était de 99.80 %. La limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % était de 99.69 %.

Cohorte	n	Non réactif	Réactif	Spécificité, % (IC <sup>e)</sup> à 95 %)
Diagnostic de routine	6305	6293	12	99.81% (99.67-99.90 %)
Donneurs de sang	4148	4139	9	99.78 % (99.59-99.90 %)
<b>Total</b>	<b>10453</b>	<b>10432</b>	<b>21</b>	<b>99.80 % (99.69-99.88 %)</b>

e) IC = intervalle de confiance

## Sensibilité

Un total de 496 échantillons provenant de 102 patients symptomatiques présentant une infection à SARS-CoV-2 confirmée par PCR ont été testés avec le test Elecsys Anti-SARS-CoV-2. Un ou plusieurs

# Elecsys Anti-SARS-CoV-2 **cobas**<sup>®</sup>

échantillons consécutifs ont été prélevés sur ces patients à différents moments après la confirmation par PCR.

Jours après confirmation par PCR	n	Réactif	Non réactif	Sensibilité, % (IC à 95 %)
0-6	161	97	64	60.2% (52.3-67.8 %)
7-13	150	128	22	85.3 % (78.6-90.6 %)
≥ 14	185	184	1*	99.5% (97.0-100 %)

\* 1 patient était non réactif au jour 14 (0,696 E/S) mais réactif au jour 16 (4,48 E/S)

Après guérison de l'infection, confirmée par un résultat de PCR négatif, 26 échantillons consécutifs provenant de 5 individus ont été testés avec le test Elecsys Anti-SARS-CoV-2.

Patient	Jour avec résultat de PCR négatif*		Jours après diagnostic par résultat de PCR positif						
			21-23	24-26	27-29	30-32	33-35	36-38	39-40
1	9	E/S	24.7	-	27.4	31.7	38.9	56.0	-
2	12		28.8	29.8	30.6	32.7	35.7	-	-
3	17		-	46.5	53.6	-	67.1	73.7	77.0
4	21		24.1	29.8	40.7	51.2	61.5	67.5	-
5	24		-	0.990	1.12	1.55	-	1.66	1.97

\* Le jour 0 correspond au premier résultat de PCR positif.

## Références bibliographiques

- 1 Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016;24(6):490-502.
- 2 Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727-733.
- 3 Chan JF, Yuan S, Kok KH, 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;395:514-523.
- 4 U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. How Coronavirus Spreads. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html>. Published April 2, 2020. Accessed April 15, 2020.
- 5 World Health Organization. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>. Published March 29, 2020. Accessed April 15, 2020.
- 6 Kampf G, Todt D, Pfaender S, et al. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect* 2020;104(3):246-251.
- 7 Letko M, Marzi A., Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. [published online ahead of print, 2020 Feb 24]. *Nat Microbiol* 2020;1-8. doi:10.1038/s41564-020-0688-y.

- 8 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;S0092-8674(20)30229-4.
- 9 World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 74. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200403-sitrep-74-covid-19-mp.pdf>. Published April 3, 2020. Accessed April 15, 2020.
- 10 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 [published online ahead of print, 2020 Mar 10. *Ann Intern Med* 2020;M20-0504. doi:10.7326/M20-0504.
- 11 Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* 2020;382(10):970-971.
- 12 Kupferschmidt K. Study claiming new coronavirus can be transmitted by people without symptoms was flawed. *Science*. <https://www.sciencemag.org/news/2020/02/paper-non-symptomatic-patient-transmitting-coronavirus-wrong>. Published February 4, 2020. Accessed April 15, 2020.
- 13 Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of Covid-19. *JAMA* 2020, 10.1001/jama.2020.2565.
- 14 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;25(10):2000180.
- 15 U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Symptoms of Coronavirus. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>. Published March 20, 2020. Accessed April 15, 2020.
- 16 Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. 10.1001/jama.2020.1585.
- 17 Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020. 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- 18 Arentz M, Yim E, Klaff L. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. *JAMA*. 2020 Mar 19: e204326. doi: 10.1001/jama.2020.4326.
- 19 Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease Control and prevention [published online ahead of print, 2020 Feb 24]. *JAMA*. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- 20 World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331501/WHO-COVID-19-laboratory-2020.5-eng.pdf>. Published March 19, 2020. Accessed April 15, 2020.
- 21 U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance: Healthcare Professionals 2019-nCoV. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-criteria.html>. Published March 14, 2020. Accessed April 15, 2020.
- 22 An overview of the rapid test situation for COVID-19 diagnosis in the EU/EEA. European Centre for Disease Prevention and Control. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Overview-rapid-test-situation-for-COVID-19-diagnosis-EU-EEA.pdf>. Published April 1, 2020. Accessed April 15, 2020.
- 23 Long Q, Deng H, Chen J, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: the perspective application of serological tests in clinical practice. *medRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.18.20038018>.
- 24 Kissler S, Tedijanto C, Lipsitch M, et al. Social distancing strategies for curbing the COVID-19 epidemic. *medRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20041079>.
- 25 Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19) [published online ahead of print, 2020 Mar 21]. *Clin Infect Dis*. 2020. doi: 10.1093/cid/cia310.

# Elecsys Anti-SARS-CoV-2

- 26 World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) R&D. <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus/en/>. Published April 11, 2020. Accessed April 15, 2020.
  - 27 Liu W, Liu L, Kou G, et al. Evaluation of Nucleocapsid and Spike Protein-based ELISAs for detecting antibodies against SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 Mar 30]. *J Clin Microbiol* 2020 pii: JCM.00461-20. doi: 10.1128/JCM.00461-20.
  - 28 To K, Tsang O, Leung W, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study [published online ahead of print, 2020 Mar 23]. *Lancet Infect Dis*. 2020. pii: S1473-3099(20)30196-1. doi:10.1016/S1473-3099(20)30196-1.
  - 29 Amanat F, Nguyen T, Chromikova V, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *medRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.03.17.20037713.
  - 30 Lou B, Li TD, Zheng SF, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since the exposure and post symptoms onset. *medRxiv*. 2020. preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.23.20041707>.
  - 31 Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 Mar 28]. *Clin Infect Dis* 2020. pii: ciaa344. doi: 10.1093/cid/ciaa344.
  - 32 Xiao DAT, Gao DC, Zhang DS. Profile of Specific Antibodies to SARS-CoV-2: The First Report [published online ahead of print, 2020 Mar 21]. *J Infect* 2020;S0163-4453(20)30138-9. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.012.
  - 33 Zhang B, Zhou X, Zhu C, et al. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *medRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.12.20035048>.
  - 34 Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020 Apr 1. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.
  - 35 Tan W, Lu Y, Zhang J, et al. Viral Kinetics and Antibody Responses in Patients with COVID-19. Tan et al. 2020. *medRxiv*. 2020. preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042382>.
  - 36 Okba N, Müller M, Li W, et al. SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.18.20038059>.
  - 37 Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270-273.
  - 38 Haveri A, Smura T, Kuivanen S, et al. Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case study in Finland, January to February 2020. *Euro Surveill* 2020;25(11):2000266.
  - 39 Poh C, Carissimo G, Wang B, et al. Potent neutralizing antibodies in the sera of convalescent COVID-19 patients are directed against conserved linear epitopes on the SARS-CoV-2 spike protein. *bioRxiv*. 2020. preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.015461>.
  - 40 Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020;38(1):1-9.
  - 41 Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
  - 42 Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- Pour de plus amples informations, se référer au manuel d'utilisation de l'analyseur concerné, aux fiches techniques respectives et aux notices d'utilisation de tous les réactifs nécessaires disponibles dans votre pays.
- 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.

# Elecsys Anti-SARS-CoV-2 cobas®

## 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](http://dialog.roche.com) pour la définition des symboles utilisés) :

	Contenu du coffret
	Analyseurs/appareils compatibles avec les réactifs
	Réactif
	Calibrateur
	Volume après reconstitution ou homogénéisation
	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](http://www.roche.com)

