

REF



SYSTEM

11820583 119

100

MODULAR ANALYTICS E170

cobas e 411

cobas e 601

cobas e 602

## Français

### Informations techniques

Pour l'analyseur **cobas e 411**: test n° 440  
 Pour les analyseurs MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** et **cobas e 602**: code d'application (ACN) 073

### Domaine d'utilisation

Test immunologique pour la détermination qualitative in vitro de l'antigène du virus de l'hépatite B (Ag HBe) dans le sérum et le plasma humains.

Ce test par électrochimiluminescence « **ECLIA** » s'utilise sur les systèmes d'immunoanalyse Elecsys et **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 : 11820583122 pour le test HBeAg. Les 3 derniers chiffres -122 ont été remplacés par -119 à des fins logistiques.

### Caractéristiques

Références bibliographiques<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9</sup>

L'antigène e du virus de l'hépatite B (Ag HBe) est une protéine de fusion issue de la région pré-C/C du génome qui peut être décelée au cours de la réplication du virus de l'hépatite B dans les hépatocytes. La protéine HBe est relâchée dans le sérum sous différentes formes solubles à la suite d'une protéolyse, avec un poids moléculaire variable (16 à 20 kD).

L'Ag HBe apparaît dans le sérum lors d'infection aiguë par le virus de l'hépatite B et peut être détecté pendant quelques jours à quelques semaines. La présence d'Ag HBe est liée en général à la présence du virus en quantité importante. La séroconversion anti-HBe se traduit par l'élimination de l'Ag HBe (sérologie négative) et l'apparition d'anticorps anti-HBe. Néanmoins, une infection au VHB persistante peut ne pas être accompagnée d'un taux détectable d'Ag HBe. Dans ces cas, la détection d'anticorps anti-HBe révèle l'existence d'un codon d'arrêt pré-C mutant. La présence de celui-ci peut témoigner de quantités élevées, faibles, mais également non détectables de VHB.

De ce fait, dans le suivi d'une infection à VHB, il est utile de doser les anticorps anti-HBe parallèlement à l'Ag HBe.

Pour la détermination de l'Ag HBe, le test Elecsys HBeAg fait appel à des anticorps monoclonaux anti-HBe de souris.

### Principe

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

- 1ère incubation: une prise d'essai de 35 µL est mise en présence d'un anticorps monoclonal anti-Ag HBe marqué à la biotine et d'un anticorps monoclonal anti-Ag HBe marqué au ruthénium<sup>a)</sup>. 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 transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau 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.
- 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 HBEAG.

- M Microparticules tapissées de streptavidine (bouchon transparent), 1 flacon, 6,5 mL:  
 Microparticules tapissées de streptavidine 0.72 mg/mL, conservateur
- R1 Ac anti-Ag HBe-biotine, 1 flacon (bouchon gris), 12 mL:  
 Anticorps monoclonal (de souris) anti-Ag HBe biotinylé > 0.8 mg/L; tampon TRIS 50 mmol/L, pH 7.4; conservateur
- R2 Ac anti-Ag HBe-Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>, 1 flacon (bouchon noir), 12 mL:  
 Anticorps monoclonal (de souris) anti-Ag HBe marqué au ruthénium 0.3 mg/L; tampon TRIS 50 mmol/L, pH 7.4; conservateur

HBEAG Cal1 Calibrateur négatif 1 (bouchon blanc), 2 godets contenant chacun 1.0 mL:

Sérum humain, conservateur

HBEAG Cal2 Calibrateur positif 2 (bouchon noir), 2 godets contenant chacun 1.0 mL:

Ag HBe (E. coli, ADN<sub>r</sub>) ≥ 3.5 PEI U/mL<sup>b)</sup> dans un tampon HEPES<sup>c)</sup>, pH 7.4; conservateur

b) Unités de l'Institut Paul Ehrlich

c) HEPES: acide [(hydroxy-2 éthyl)-4 pipérazinyl-1]-2 éthanesulfonique

### 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 doit être effectuée conformément aux dispositions légales.

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

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.

Cependant, comme le risque d'infection ne peut être exclu avec certitude par aucune méthode, 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>10,11</sup>

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

### Préparation des réactifs

Les réactifs contenus dans le coffret sont prêts à l'emploi dans des flacons adaptés aux analyseurs.

Analyseur **cobas e 411**: Les calibrateurs ne doivent 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 raison des risques d'évaporation, il est recommandé de ne pas effectuer plus de 5 procédures de calibration par set de flacons.

Analyseurs MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** et **cobas e 602**: Si les calibrateurs prêts à l'emploi ne sont pas entièrement utilisés pour la calibration, les fractionner en aliquotes dans des godets vides à bouchon (CalSet Vials). Identifier les godets utilisés avec les étiquettes jointes au coffret. Conserver les aliquotes entre 2 et 8 °C pour un usage ultérieur.

Effectuer **une seule** procédure de calibration par aliquote.

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

**Remarque:** Les étiquettes des flacons, de même que les éventuelles étiquettes supplémentaires, 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 puisse être lu par le système. Placer le flacon sur l'appareil 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 qui précède l'analyse.

Stabilité du rackpack de réactifs	
avant ouverture, entre 2 et 8 °C	jusqu'à la date de péremption indiquée
après ouverture, entre 2 et 8 °C	8 semaines
sur les analyseurs	8 semaines

Stabilité des calibrateurs	
avant ouverture, entre 2 et 8 °C	jusqu'à la date de péremption indiquée
après ouverture, entre 2 et 8 °C	8 semaines
sur <b>cobas e</b> 411, entre 20 et 25 °C	jusqu'à 5 heures
sur les analyseurs MODULAR ANALYTICS E170, <b>cobas e</b> 601 et <b>cobas e</b> 602, 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 couvercles.

## 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 ou contenant un gel séparateur.

Plasma recueilli sur héparinate de lithium, de sodium, EDTA dipotassique, EDTA tripotassique, ACD, CPD, CP2D, CPDA et citrate de sodium.

Les tubes de prélèvement de plasma contenant un gel séparateur peuvent être utilisés.

Critère d'acceptabilité: Échantillons avec un rapport échantillon/seuil (E/S)  $\geq 1.0$ : recouvrement  $\pm 20\%$ ; Échantillons avec un E/S  $< 1.0$ :  $\pm 0.20$

Stabilité: 7 jours entre 20 et 25 °C, 14 jours entre 2 et 8°C (plasma), 11 jours entre 2 et 8 °C (sérum), 3 mois à -20 °C ( $\pm 5$  °C). 6 congélations possibles.

Les différents types d'échantillons indiqués ci-dessus ont été testés à l'aide d'une sélection de tubes ou systèmes 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, influencer le résultat du test. En cas d'utilisation de tubes primaires (systèmes de prélèvement du sang), suivre les instructions données par le fabricant.

Les échantillons contenant un précipité, les échantillons décongelés et les échantillons à réanalyser 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 HBeAg 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 ».

- 2 x 4 étiquettes

## Matériel auxiliaire nécessaire

- [REF 11876376122](#), PreciControl HBeAg, 16 x 1.3 mL
- [REF 11732277122](#), Diluent Universal, 2 x 16 mL diluant pour échantillon ou [REF 03183971122](#), Diluent Universal, 2 x 36 mL diluant pour échantillon
- [REF 11776576322](#), CalSet Vials, 2 x 56 godets vides à bouchon
- Équipement habituel de laboratoire

- MODULAR ANALYTICS E170 ou **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 à la solution de lavage
- [REF 11933159001](#), 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 MODULAR ANALYTICS E170, **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
- 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. Les paramètres spécifiques du test mémorisés dans le code-barres doivent être saisis. Si, exceptionnellement, le code-barres ne peut être lu par l'appareil, saisir manuellement la série des 15 chiffres inscrits sur l'étiquette (excepté pour l'analyseur **cobas e** 602).

Amener les réactifs réfrigérés à environ 20 °C et les placer dans le plateau 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.

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 jeter (analyseurs MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601 et **cobas e** 602).

## Calibration

Traçabilité: La méthode a été standardisée par rapport au standard « HBe-Reference Antigen 82 (HBeAg) » de l'Institut Paul Ehrlich (Langen, Allemagne). Les unités utilisées (U/mL) sont celles de l'Institut Paul Ehrlich.

Effectuer une calibration par lot en utilisant les calibrateurs HBEAG Cal1, HBEAG Cal2 et un réactif frais (ayant été enregistré 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:

*Fréquence des calibrations:*

- après 1 mois (28 jours) pour un même lot de réactif
- après 7 jours pour un même coffret de réactif resté sur l'analyseur
- si les résultats du contrôle de qualité avec PreciControl HBeAg se situent en dehors des limites de confiance.
- plus souvent si des conditions particulières l'exigent.

Domaine théorique des signaux d'électrochimiluminescence (coups) des calibrateurs:

Calibrateur négatif (HBEAG Cal1): 400-2000

Calibrateur positif (HBEAG Cal2): 20000-100000

## Contrôle de qualité

Utiliser PreciControl HBeAg.

Il est recommandé de doser les sérums de contrôle en simple au moins une fois toutes les 24 heures pendant une routine, pour chaque nouveau coffret et après chaque calibration.

La fréquence des contrôles et les limites de confiance doivent être adaptées aux exigences du laboratoire. Les résultats doivent se situer dans les limites de confiance définies. Chaque laboratoire devra 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 gouvernementale et aux directives locales en vigueur relatives au contrôle de qualité.

*Remarque:*

Pour des raisons techniques, les valeurs cibles réattribuées uniquement à une combinaison de lot de réactifs et de contrôles spécifique, doivent être saisies manuellement sur tous les analyseurs (excepté pour l'analyseur **cobas e 602**). À cet effet, toujours se référer aux indications figurant sur la fiche de valeurs jointe au coffret de réactifs ou de PreciControl, pour s'assurer de bien utiliser les valeurs cibles correctes.

Au prochain nouveau lot de réactifs ou de contrôles, l'analyseur lira automatiquement les valeurs encodées dans les codes-barres.

## Calcul des résultats

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

## Interprétation des résultats

Les échantillons dont le rapport E/S est < 1.0 sont non réactifs dans le test Elecsys HBeAg. Ces échantillons sont considérés comme Ag HBe négatifs.

Les échantillons dont le rapport E/S est ≥ 1.0 sont réactifs dans le test Elecsys HBeAg. Ces échantillons sont considérés comme Ag HBe positifs.

## Limites d'utilisation - interférences

Le test n'est pas influencé par l'ictère (bilirubine < 428 µmol/L ou < 25 mg/dL), l'hémolyse (Hb < 0.99 mmol/L ou < 1.6 g/dL), la lipémie (Intralipid < 1500 mg/dL) et la biotine < 164 nmol/L ou < 40 ng/mL.

Critère d'acceptabilité: échantillons négatifs retrouvés négatifs et échantillons positifs retrouvés positifs.

Chez les patients traités par de fortes doses de biotine (> 5 mg/jour), il est recommandé d'effectuer le prélèvement de l'échantillon au moins 8 heures après la dernière administration.

Le résultat n'est pas influencé par le facteur rhumatoïde jusqu'à une concentration de 2400 UI/mL.

Dans le test Elecsys HBeAg, l'effet crochet ne conduit pas à l'obtention de résultats faussement négatifs.

L'influence de 19 médicaments fréquemment administrés a été recherchée in vitro. Aucune interférence n'a été observée.

Dans de rares cas, des titres très élevés d'anticorps dirigés contre des anticorps spécifiques de l'analyte, des anticorps anti-streptavidine ou anti-ruthénium peuvent conduire à des interférences. Ces effets sont minimisés dans le test par un procédé approprié.

Analyseurs MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** et **cobas e 602**: En cas de dosages associés avec les tests Elecsys HBsAg II/Anti-HBs et HBeAg/Anti-HBe, s'assurer que ces dosages ont bien été sélectionnés dans la section de programmation « Séq. Lavage » et que la zone de liste « Etape 1 » est cochée (« exécuter le lavage »). Se référer au manuel d'utilisation.

Pour le diagnostic, les résultats doivent toujours être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats d'autres examens.

## Limites et intervalles

Limite de détection: ≤ 0.30 PEI U/mL

Pour calculer la limite de détection analytique, le titre d'antigène HBe mesuré pour la valeur seuil a été relevé sur des courbes de référence résultant de dilutions sérielles du standard HBeAg de l'Institut Paul Ehrlich et de sérum humain Ag HBe positif effectuées à l'aide de sérum humain VHB négatif.

Échantillon	Standard PEI		Sérum humain					
	HBeAg 82		Sérum 1		Sérum 2		Sérum 3	
	E/S	U/mL	E/S	U/mL	E/S	U/mL	E/S	U/mL
1	5.87	1.25	5.67	1.38	6.71	1.67	4.74	1.14
2	3.07	0.63	3.00	0.69	3.34	0.84	2.40	0.57
3	1.59	0.31	1.56	0.34	1.74	0.42	1.24	0.28
4	0.88	0.16	0.82	0.17	0.90	0.21	0.70	0.14
Sensibilité pour le seuil	0.19 U/mL		0.22 U/mL		0.22 U/mL		0.20 U/mL	

## Dilution

Pour diluer les échantillons, utiliser Diluent Universal ou du sérum humain VHB négatif.

## 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, de sérum humain et de contrôles.

Analyseur <b>cobas e 411</b>						
Échantillon	Répétabilité <sup>d)</sup>			Précision intermédiaire <sup>e)</sup>		
	Moyenne E/S	SD E/S	CV %	Moyenne E/S	SD E/S	CV %
SH <sup>f)</sup> négatif	0.12	0.005	4.0	0.14	0.01	4.0
SH négatif	-	-	-	0.50	0.01	1.7
SH positif	33.0	1.32	4.0	-	-	-
SH positif	235	6.63	2.8	64.8	3.17	4.9
PreciControl HBeAg 1	0.14	0.01	6.6	0.13	0.01	4.5
PreciControl HBeAg 2	10.6	0.16	1.6	10.2	0.17	1.7

d) Répétabilité = précision intra-série (n = 21)

e) Précision intermédiaire = précision inter-séries (n = 10)

f) SH = sérum humain

Analyseurs MODULAR ANALYTICS E170, <b>cobas e 601</b> et <b>cobas e 602</b>						
Échantillon	Répétabilité <sup>d)</sup>			Précision intermédiaire <sup>g)</sup>		
	Moyenne E/S	SD E/S	CV %	Moyenne E/S	SD E/S	CV %
SH négatif	0.11	0.006	5.1	0.15	0.017	11.0
SH faiblement positif	13.3	0.177	1.3	15.1	0.655	4.3
SH positif	1880	22.25	1.2	1393	69.76	5.0
PreciControl HBeAg 1	0.10	0.007	6.4	0.12	0.012	10.2
PreciControl HBeAg 2	12.8	0.321	2.5	12.5	0.511	4.1

g) Précision intermédiaire = intra-laboratoire (protocole modifié (EP5-A) du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Chaque échantillon a été analysé 6 fois par jour pendant 10 jours (n = 60)).

### Spécificité analytique

Aucune réaction croisée avec VHA, VHC, CMV, VEB, VHS, VIH 1+2, HTLV, E. coli, Toxoplasma gondii, Rubella et Treponema pallidum n'a été observée.

Dans chaque cas, au moins 8 échantillons de sérum et de plasma, positifs en anticorps pour les agents cités, ou contenant des autoanticorps (AMA, SLE), ont été testés.

### Sensibilité clinique

Sur 334 échantillons de patients présentant une infection aiguë et persistante à VHB, 132 étaient réactifs, 190 non réactifs dans le test Elecsys HBeAg et différents tests de comparaison. Les résultats discordants ont été exclusivement trouvés parmi des échantillons faiblement réactifs (7 réactifs et 5 non réactifs avec Elecsys HBeAg). Parmi 61 échantillons réactifs provenant de panels du commerce, 61 ont été trouvés réactifs.

### Spécificité clinique

La spécificité du test a été déterminée à partir d'échantillons provenant de donneurs de sang pris au hasard.

Population	Nombre testé	Echantillons réactifs	Spécificité (%)
Donneurs de sang	1002	0	100

Sur 242 échantillons (patients hospitalisés, femmes enceintes et patients dialysés ne manifestant pas d'infection à VHB), 239 étaient non réactifs avec le test Elecsys HBeAg et 222 avec un test de comparaison. Deux échantillons, réactifs avec les deux tests, ainsi qu'un échantillon réactif avec le test Elecsys HBeAg mais non réactif avec le test de comparaison étaient également réactifs pour Ag HBs. 18 échantillons non réactifs avec le test Elecsys HBeAg et faiblement réactifs avec le test de comparaison étaient Ag HBs négatifs.

### Références bibliographiques

- Bruss V, Gerlich WH. Formation of transmembranous hepatitis B e-antigen by translational in vitro processing of the viral precore protein. *Virology* 1988;163:268-275.
- Wang J, Lee AS, Ou JH. Proteolytic conversion of hepatitis B virus e antigen precursor to end product occurs in a postendoplasmic reticulum compartment. *J Virol* 1991;65:5080-5083.
- Milich DR, Jones JE, Hughes JL, et al. Is a function of the secreted hepatitis B e antigen to induce immunologic tolerance in utero? *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1990;87:6599-6603.
- Brunetto MR, Stemler M, Bonino F, et al. A new hepatitis B virus strain in patients with severe anti-HBe positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1990;10:258-261.
- Carman WE, Jacyna MR, Hadziyannis S, et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1989;588-591.

- Kuhns MC, McNamara AL, Perrillo RP, et al. Quantitation of hepatitis B virus DNA by solution hybridization: comparison with DNA polymerase and hepatitis B e antigen during antiviral therapy. *J Med Virol* 1989;27:274-281.
- Frösner G. *Moderne Hepatitisdiagnostik*. Kilian Verlag, Marburg 1996.
- Hollinger FB, Hepatitis B Virus. In: Fields BN, Knipe DM (eds), *Virology* ed. 2nd Raven Press New York 1990;2:2171-2236.
- Hoofnagle JH. Type B Hepatitis: *Virology, Serology and Clinical Course*. Seminars in Liver Disease 1981;1:7-14.
- Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- 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, au dossier « Product Information » et aux notices d'utilisation de tous les réactifs nécessaires disponibles dans votre pays.

Dans cette fiche technique, le séparateur décimal pour partager 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 <https://usdiagnostics.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.  
© 2016, Roche Diagnostics

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim  
[www.roche.com](http://www.roche.com)

