



DiaSorin S.p.A.
Via Crescentino snc - 13040 Saluggia (VC) - Italy
DiaSorin Inc. - Stillwater, Minnesota 55082-0285, U.S.A
www.diasorin.com
Tel. +39.0161.4871

Modifications : § 1, § 13, § 14.1;
Suppressions : -

LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG (REF 311460)

Réservé à un usage diagnostique *in vitro*.

1. UTILISATION

Le test LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG est un dosage immunologique par chimiluminescence (CLIA) conçu pour la détection qualitative des anticorps IgG dirigés contre le SARS-CoV-2 dans le sérum et le plasma (héparine de sodium, héparine de lithium et EDTA potassium) humains. Le dosage LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG est destiné à être utilisé en tant qu'aide pour identifier les individus qui présentent une réponse immunitaire adaptative au SARS-CoV-2, indiquant une infection récente ou ancienne, ou en réponse à la vaccination. À l'heure actuelle, la durée de persistance des anticorps après l'infection/la vaccination est inconnue, tout comme on ignore si leur présence confère une immunité protectrice. Le dosage LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG ne doit pas être utilisé pour établir le diagnostic d'une infection aiguë par le SARS-CoV-2.

Le dosage LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG doit être utilisé avec l'automate LIAISON® XL Analyzer.

Les résultats sont représentatifs de la détection des anticorps anti-SARS-CoV-2. Même si le temps de présence des anticorps après l'infection n'est pas bien caractérisé, les anticorps IgG dirigés contre le SARS-CoV-2 sont généralement détectables dans le sang plusieurs jours après l'infection initiale. La présence du virus peut être détectable chez les individus pendant plusieurs semaines après la séroconversion.

Des résultats négatifs n'excluent pas une infection aiguë par le SARS-CoV-2. En cas de suspicion d'infection aiguë, il est nécessaire d'effectuer un test direct du SARS-CoV-2.

Le dosage LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG peut générer des résultats faux-positifs en raison d'une réactivité croisée avec des anticorps préexistants ou d'autres causes possibles.

2. INTÉRÊT CLINIQUE

La maladie à coronavirus (COVID-19) est une maladie infectieuse provoquée par un coronavirus récemment découvert. Fin décembre 2019, les autorités de santé publique chinoises ont signalé plusieurs cas de syndrome respiratoire aigu dans la ville de Wuhan, province du Hubei, en Chine. L'épidémie initiale à Wuhan s'est propagée rapidement, en affectant d'autres régions de la Chine. Des cas ont ensuite été détectés dans plusieurs autres pays. Depuis fin février, la majorité des cas sont signalés en dehors de la Chine, avec une majorité croissante de ces cas dans les pays de l'UE/EEE et aux États-Unis. Le 11 mars 2020, le directeur général de l'Organisation mondiale de la Santé a déclaré que l'épidémie de COVID-19 était une pandémie mondiale ^(1,2). Le 20 avril 2020, 2 475 841 cas de COVID-19 avaient été signalés dans le monde entier.

L'agent causal de la maladie COVID-19 est le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SARS-CoV-2). Il s'agit d'une nouvelle souche de coronavirus qui n'avait encore jamais été observée chez l'homme auparavant. Le virus se propage principalement par contact avec une personne infectée via les gouttelettes respiratoires expulsées lorsque la personne tousse ou éternue, ou par l'intermédiaire des gouttelettes de salive ou des sécrétions nasales.

L'infection par le SARS-CoV-2 peut provoquer des symptômes légers, notamment un écoulement nasal, un mal de gorge, une toux et de la fièvre. En revanche, certaines personnes peuvent présenter une forme plus sévère qui peut entraîner une pneumonie ou des difficultés respiratoires. Les personnes âgées et les individus souffrant d'affections médicales préexistantes (par exemple diabète et maladies cardiaques) semblent être plus vulnérables au virus et susceptibles de tomber gravement malades. D'après les études antérieures menées sur le SARS, on estime que la période d'incubation est de trois à quatorze jours après l'apparition des symptômes ⁽³⁾.

La présence d'anticorps IgG dirigés contre le SARS-CoV-2 indique une réponse immunitaire à l'infection; toutefois, les patients peuvent rester infectieux en présence d'IgG si les échantillons sont obtenus pendant la phase d'infection aiguë ⁽⁵⁾.

Des tests moléculaires utilisant la réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse (RT-PCR) sont actuellement disponibles pour détecter l'ARN viral et permettre une identification précoce du SARS-CoV-2.

La glycoprotéine de spicule (S) des coronavirus est une protéine de fusion virale de classe I présente sur l'enveloppe externe du virion qui joue un rôle essentiel dans l'infection virale : elle reconnaît des récepteurs sur la cellule hôte et induit la fusion des membranes virale et cellulaire. La pénétration des coronavirus dans les cellules hôtes est induite par la glycoprotéine de spicule (S) transmembranaire qui forme des homotrimères se présentant sous forme de protubérances sur la surface virale. La glycoprotéine S comprend deux sous-unités fonctionnelles qui sont responsables de la liaison au récepteur de la cellule hôte (sous-unité S1) et de la fusion des membranes virale et cellulaire (sous-unité S2) ⁽⁶⁾.

Les protéines de spicule et de nucléocapside sont les composants immunogènes majeurs des CoV et sont produites en grandes quantités pendant l'infection aiguë ⁽⁷⁾.

3. PRINCIPE DU DOSAGE

La méthode pour la détermination qualitative des anticorps IgG spécifiques anti-S1 et anti-S2 dirigés contre le SARS-CoV-2 est un dosage immunologique par chimiluminescence (CLIA) indirect. Les antigènes S1 et S2 recombinants spécifiques sont utilisés pour revêtir des particules magnétiques (phase solide) et des anticorps monoclonaux de souris dirigés contre les IgG humaines sont liés à un dérivé de l'isoluminol (conjugué anticorps-isoluminol). Pendant la première incubation, les anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 présents dans les étalons, les échantillons ou les contrôles, se lient à la phase solide par l'intermédiaire des antigènes S1 et S2 recombinants. Pendant la seconde incubation, l'anticorps conjugué réagit avec les IgG dirigées contre le SARS-CoV-2 déjà liées à la phase solide. Après chaque incubation, le matériel non lié est éliminé par un cycle de lavage. Ensuite, les réactifs Starter sont ajoutés : une réaction instantanée de chimiluminescence s'ensuit. Le signal lumineux, et par conséquent la quantité de conjugué anticorps-isoluminol, est mesuré par un photomultiplicateur en unités relatives de luminescence (RLU, relative light units) et indique la présence des IgG dirigées contre le SARS-CoV2 dans les étalons, les échantillons ou les contrôles.

4. MATÉRIEL FOURNI

Réactif intégral

Particules magnétiques (2,63 mL)	[SORB]	Un (1) flacon. Particules magnétiques revêtues d'antigènes S1 et S2 recombinants biotinylés (obtenus dans des cellules de mammifère), SAB (sérumalbumine bovine) biotinylée, streptavidine, SAB (sérumalbumine bovine), tampon phosphate et de l'azide de sodium < 0,1%.
Étalon 1 (1,2 mL)	[CAL1]	Un (1) flacon. Sérum/plasma humain contenant de faibles concentrations d'IgG anti-SARS-CoV-2, stabilisé dans un tampon TRIS, du Proclin® 300 à 0,2%, des conservateurs et un colorant jaune inerte.
Étalon 2 (1,2 mL)	[CAL2]	Un (1) flacon. Sérum/plasma humain contenant des concentrations élevées d'IgG anti-SARS-CoV-2, stabilisé dans un tampon TRIS, du Proclin® 300 à 0,2% et des conservateurs.
Diluant pour échantillons (23 mL)	[DILSPE]	Un (1) flacon. BSA (sérumalbumine bovine), tampon phosphate, détergent, EDTA, ProClin® 300 à 0,2%, sérum de mouton et des conservateurs.
Conjugué (25 mL)	[CONJ]	Un (1) flacon. IgG monoclonales de souris anti-IgG humaines conjuguées à un dérivé de l'isoluminol, SAB (sérumalbumine bovine), tampon phosphate, ProClin® 300 à 0,2%, conservateurs et un colorant bleu inerte.
Nombre de dosages		110

Tous les réactifs sont fournis prêts à l'emploi. L'ordre des réactifs est le même que celui des compartiments du réactif intégral. ProClin® est une marque commerciale de The Dow Chemical Company (Dow) ou d'une société affiliée de Dow.

Matériel nécessaire, mais non fourni

LIAISON® XL Cuvettes (**[REF]** X0016).
LIAISON® XL Disposable Tips (**[REF]** X0015) ou
LIAISON® Disposable Tips (**[REF]** X0055).
LIAISON® XL Starter Kit (**[REF]** 319200) ou
LIAISON® EASY Starter Kit (**[REF]** 319300).
LIAISON® Wash/System Liquid (**[REF]** 319100).
LIAISON® XL Waste Bags (**[REF]** X0025).

Matériel supplémentaire nécessaire :

LIAISON® Control SARS-CoV-2 S1/S2 IgG (**[REF]** 311461).


5. PRÉCAUTIONS D'UTILISATION

- Réservé à un usage diagnostique *in vitro*.
- Réservé à un usage professionnel.
- Respecter les précautions de rigueur pour la manipulation de tous les réactifs de laboratoire.
- Ne pas manger, ni boire, ni fumer ou se maquiller pendant le dosage.
- Ne pas pipeter avec la bouche.
- Afin d'obtenir des résultats fiables, il convient de suivre strictement le mode opératoire du dosage LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG.
- Éviter tout contact direct avec les substances potentiellement infectieuses en portant un équipement de protection individuelle approprié tel que des blouses de laboratoire, des lunettes de protection et des gants à usage unique. Se laver soigneusement les mains après avoir retiré les gants.
- Éviter toute projection ou aérosolisation des échantillons ou des réactifs. Toutes les gouttes et déversements doivent être nettoyés avec un désinfectant approprié, par exemple une solution d'hypochlorite de sodium contenant 0,5% de chlore actif, et le matériel souillé doit être mis au rebut comme un déchet infectieux.
- Toutes les unités de sérum et de plasma humain utilisées pour la fabrication des composants de cette trousse ont été analysées et se sont avérées négatives en AgHBs, en anticorps anti-VHC et en anticorps anti-VIH-1, anti-VIH-2. Toutefois, puisqu'il n'existe aucune méthode de test garantissant l'absence totale d'agents pathogènes, tous les échantillons d'origine humaine doivent être considérés comme potentiellement infectieux et doivent être manipulés avec précaution.
- Inspecter visuellement les flacons du réactif intégral pour s'assurer de l'absence de fuites au niveau des opercules ou ailleurs. En cas de fuite des flacons, les mettre au rebut et informer immédiatement le service clientèle local.
- L'ensemble des déchets associés aux échantillons biologiques, aux réactifs biologiques et au matériel jetable utilisés pour le dosage doit être considéré comme potentiellement infectieux et, en conséquence, doit être éliminé conformément aux réglementations nationales, provinciales ou locales ainsi qu'aux directives des agences responsables de la juridiction du laboratoire.
- L'automate d'immunoanalyse LIAISON® XL Analyzer doit être nettoyé et décontaminé de façon régulière. Se reporter au manuel d'utilisation de l'automate LIAISON® XL Analyzer pour prendre connaissance des procédures de nettoyage et de décontamination.
- Le matériel réutilisable doit être stérilisé de manière appropriée conformément à la législation et aux directives locales. Vérifier l'efficacité du cycle de stérilisation/décontamination.
- Les échantillons qui ont été congelés doivent être soigneusement homogénéisés après décongélation et avant le test.
- Ne pas mélanger le contenu de différents flacons du même réactif (même si les réactifs proviennent du même lot).
- Ne pas utiliser de trousse ou de composants dont la date de péremption indiquée sur l'étiquette est dépassée.

Risque chimique et informations de sécurité

Les réactifs contenus dans cette trousse sont classés conformément à la norme de communication des risques de l'OSHA américaine; aux lois nationales américaines sur le droit à l'information des individus; au règlement sur les produits contrôlés du Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail; et au règlement CE de l'Union Européenne 1272/2008 (CLP) (pour de plus amples informations, consulter la fiche de données de sécurité disponible à l'adresse www.diasorin.com).

Conformément à la réglementation CE 1272/2008 (CLP), les réactifs dangereux sont classés et étiquetés de la manière suivante :

RÉACTIFS :	CAL1, CAL2, DILSPE, CONJ
CLASSIFICATION :	Skin sens. 1 H317
MENTION D'AVERTISSEMENT :	Avertissement
SYMBOLES/PICTOGRAMMES :	 GHS07 Point d'exclamation
MENTIONS DE DANGER :	H317 Peut provoquer une allergie cutanée.
CONSEILS DE PRUDENCE :	P261 Éviter de respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/aérosols. P280 Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage. P363 Laver les vêtements contaminés avant réutilisation.
CONTIENT : (uniquement des substances prescrites conformément à l'Article 18 du règlement CE 1272/2008).	produits de la réaction de : 5-chloro-2-méthyl-4-isothiazolin-3-one [n° CE 247-500-7] et 2-méthyl-2H-isothiazol-3-one [n° CE 220-239-6] (3:1) (ProClin® 300).

Réactif contenant de l'azide de sodium (particules magnétiques **SORB**)

L'azide de sodium peut réagir avec la plomberie en plomb ou en cuivre et donner naissance à des azotures métalliques fortement explosifs. Immédiatement après l'élimination, rincer à grande eau pour empêcher l'accumulation d'azoture. Pour plus d'informations, consulter la rubrique « Decontamination of Laboratory Sink Drains to Remove Azide Salts (Décontamination des canalisations d'éviers de laboratoire pour l'élimination des azotures) » dans le manuel Guide-Safety Management N° CDC-22 publié par les Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, 1976.

Conformément au règlement CE 1272/2008 (CLP), **SORB** est étiqueté en tant que EUH210. Fiches de données de sécurité disponibles sur demande. Pour de plus amples informations, consulter les fiches de données de sécurité à l'adresse www.diasorin.com.

6. PRÉPARATION DES RÉACTIFS

RÉACTIF INTÉGRAL

Suivre scrupuleusement les précautions suivantes concernant la manipulation des réactifs.

Remise en suspension des particules magnétiques

Les particules magnétiques doivent être remises en suspension complètement avant de placer le réactif intégral dans l'automate LIAISON® XL Analyzer. Suivre les étapes indiquées ci-après afin de garantir la remise en suspension complète des particules :

- Avant d'ôter les opercules des compartiments, agiter légèrement le compartiment du flacon des particules magnétiques à l'aide de la molette jusqu'à ce que la solution soit marron.
- Le fait d'agiter horizontalement le réactif intégral délicatement et avec soin favorisera la remise en suspension des particules magnétiques (éviter cependant la formation de mousse).
- Contrôler visuellement le fond du flacon des particules magnétiques pour s'assurer que toutes les particules sédimentées ont été effectivement remises en suspension.
- Essuyer soigneusement la surface de chaque septum pour éliminer le liquide résiduel.
- Si nécessaire, répéter l'ensemble des étapes jusqu'à ce que toutes les particules magnétiques aient été remises en suspension.

Formation de mousse dans les réactifs

Pour garantir les performances optimales du réactif intégral, il est indispensable d'éviter toute formation de mousse dans tous les réactifs. Suivre les étapes indiquées ci-après pour empêcher la formation de mousse dans les réactifs :

- Avant toute utilisation du réactif intégral, contrôler visuellement les réactifs, notamment les étalons (situés en deuxième et troisième position après le flacon des particules magnétiques) pour exclure la présence de mousse.
- S'il y a formation de mousse après la remise en suspension des particules magnétiques, placer le réactif intégral dans l'automate d'immunoanalyse LIAISON® XL Analyzer et laisser la mousse se dissiper.
- Le réactif intégral est prêt à l'emploi lorsqu'il a été laissé au repos à l'intérieur de l'automate d'immunoanalyse LIAISON® XL Analyzer, que les particules magnétiques sont maintenues automatiquement en agitation et que la mousse s'est entièrement dissipée.

Chargement du réactif intégral dans le compartiment à réactifs de l'automate d'immunoanalyse

- L'automate LIAISON® XL Analyzer est pourvu d'un dispositif magnétique interne qui favorise la remise en suspension complète des microparticules avant de placer un réactif intégral dans le compartiment à réactifs de l'instrument. Se reporter au manuel d'utilisation de l'automate d'immunoanalyse LIAISON® XL Analyzer pour obtenir des renseignements détaillés.
 - a. Placer le réactif intégral dans la rainure prévue à cet effet.
 - b. Laisser reposer le réactif intégral à l'intérieur du dispositif magnétique pendant au moins 30 secondes (et jusqu'à plusieurs minutes). Répéter l'opération si nécessaire.
- Placer le réactif intégral dans le compartiment à réactifs de l'automate d'immunoanalyse LIAISON® XL Analyzer, en veillant à ce que l'étiquette soit à gauche, et attendre 15 minutes avant utilisation. Pendant cette période, les particules magnétiques sont agitées et remises en suspension automatiquement.
- Se reporter au manuel d'utilisation de l'automate d'immunoanalyse pour charger les échantillons et démarrer le test.

CONTRÔLES

Consulter le mode d'emploi de la trousse LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG Control Set pour la préparation et la manipulation adéquates des contrôles.

7. CONSERVATION ET STABILITÉ DU RÉACTIF INTÉGRAL

Dès réception, le réactif intégral doit être conservé en position verticale afin de faciliter la remise en suspension des particules magnétiques. Consulter la section relative à la préparation du réactif intégral (Section 6) pour obtenir les instructions relatives à la remise en suspension.

- **Fermé** : stable entre 2 et 8°C jusqu'à la date de péremption.
- **Ouvert et dans l'automate d'immunoanalyse ou à 2-8°C** : stable jusqu'à une semaine.
- Utiliser le portoir de stockage fourni avec l'automate d'immunoanalyse LIAISON® XL Analyzer pour la conservation du réactif intégral en position verticale.
- Ne pas congeler.
- Le réactif intégral doit être conservé à la verticale afin de faciliter ultérieurement la remise en suspension correcte des particules magnétiques.
- Conserver à l'abri de toute lumière directe.

8. PRÉLÈVEMENT ET PRÉPARATION DES ÉCHANTILLONS

Le type d'échantillon correct doit être utilisé pour le dosage. Les matrices suivantes ont été testées et peuvent être utilisées :

- sérum ;
- plasma avec héparine de sodium et de lithium ;
- EDTA potassium.

Prélever le sang de manière aseptique par ponction veineuse et séparer le sérum ou le plasma du caillot, des globules rouges ou du gel séparateur après la centrifugation, en suivant scrupuleusement les instructions des fabricants des tubes et conformément aux bonnes pratiques de laboratoire.

Les conditions de centrifugation des tubes de prélèvement peuvent varier selon le fabricant. Un minimum de 1 000 x g pendant 10 minutes est rapporté. L'utilisation des conditions de centrifugation doivent être évaluée et validée par le laboratoire.

Emballer et étiqueter les échantillons conformément aux réglementations nationales, fédérales et internationales applicables au transport des échantillons cliniques et des substances infectieuses.

Les échantillons peuvent être expédiés dans de la glace carbonique (congelés) ou de la glace humide (2 à 8°C) en respectant les limites de conservation des échantillons décrites ci-dessous.

Des conditions de transport non contrôlées (en termes de température et de temps) peuvent entraîner des résultats d'analyse imprécis. Des tubes de prélèvement d'échantillon disponibles dans le commerce au moment des études de validation ont été utilisés pour l'analyse. Par conséquent, tous les tubes de prélèvement de l'ensemble des fabricants n'ont pas été évalués. Les dispositifs de prélèvement de sang de divers fabricants peuvent contenir des substances qui, dans certains cas, peuvent affecter les résultats du test (Bowen et al., Clinical Biochemistry, 43, 4-25, 2010).

Une étude dédiée sur les limites de conservation a été réalisée sur des échantillons de sérum ou de plasma séparés du caillot, des globules rouges ou du gel séparateur. Les conditions de conservation suivantes n'ont montré aucune différence significative :

- entre 2° et 8°C pendant 4 jours ; dans le cas contraire, les échantillons doivent être aliquotés et conservés congelés (à -20°C ou à des températures plus basses) ;
- jusqu'à 2 cycles de congélation/décongélation ; toutefois, de multiples cycles de congélation/décongélation doivent être évités.

Si les échantillons ont été congelés, attendre qu'ils soient complètement décongelés et les homogénéiser avant le dosage.

Une centrifugation supplémentaire des échantillons séparés des globules rouges, du caillot ou du gel séparateur (suggestion : entre 3 000 et 10 000 x g pendant 10 minutes) est recommandée afin de garantir la cohérence des résultats à chaque fois qu'une des conditions suivantes est identifiée :

- Échantillons précédemment centrifugés et conservés entre 2° et 8°C ;
- Échantillons qui contiennent du matériel en suspension, de la fibrine, des débris érythrocytaires, qui sont troubles ou lipémiques ;
- Échantillons congelés et décongelés ;
- Échantillons qui nécessitent des tests répétés.

Il convient de transférer les échantillons présentant une couche lipidique en surface dans un tube secondaire, en veillant à ne transférer que le matériel clarifié.

Ne pas utiliser des échantillons fortement hémolysés ou lipémiques, ni des échantillons contenant des particules en suspension ou présentant une contamination microbienne évidente. L'inactivation des échantillons par la chaleur peut modifier les résultats du test. Éliminer les bulles d'air qui se sont formées avant le test.

Le volume minimum d'échantillon nécessaire pour une analyse est de 170 µL (20 µL d'échantillon + 150 µL de volume mort).

9. ÉTALONNAGE

La mesure des étalons spécifiques au dosage permet d'ajuster la courbe maîtresse prédéfinie sur les unités relatives de luminescence (RLU = relative light units) mesurées. Chaque solution d'étalonnage permet d'effectuer quatre étalonnages.

Le ré-étalonnage en triple est obligatoire lorsque se vérifie au moins l'une des conditions suivantes :

- Un nouveau lot de réactifs Starter est utilisé.
- L'étalonnage précédent a été exécuté plus d'une semaine auparavant.
- Un nouveau lot de réactif intégral est utilisé.
- L'automate d'immunoanalyse a subi un entretien.
- Les valeurs des contrôles sont en dehors des limites attendues.

10. PROCÉDURE DE DOSAGE

Afin de garantir les performances optimales du dosage, suivre attentivement les instructions contenues dans le manuel d'utilisation de l'automate d'immunoanalyse. Tous les paramètres du dosage sont identifiés par les informations codées dans l'étiquette d'identification par radiofréquence (étiquette RFID) du réactif intégral. Si l'étiquette RFID ne peut pas être lue par l'automate d'immunoanalyse, ne pas utiliser le réactif intégral. Ne pas jeter le réactif intégral; contacter le Soutien technique DiaSorin local pour obtenir des instructions.

L'automate d'immunoanalyse exécute les opérations suivantes :

1. Distribution des échantillons (ou étalon ou contrôle), des particules magnétiques revêtues et du diluant pour échantillons dans les cuvettes réactionnelles.
2. Incubation et lavage.
3. Distribution du conjugué dans les cuvettes réactionnelles.
4. Incubation et lavage.
5. Ajout des réactifs Starter et mesure de la lumière émise.

11. CONTRÔLE DE QUALITÉ

Il est recommandé d'utiliser les contrôles de la trousse LIAISON® Control SARS-CoV-2 S1/S2 IgG ([REF](#) 311461) pour la détermination des exigences de contrôle de qualité du dosage et ceux-ci sont à analyser en simple pour évaluer la performance du dosage.

Il est recommandé d'effectuer un contrôle de qualité une fois par jour de travail ou conformément à la réglementation locale, provinciale et/ou nationale, ainsi qu'aux exigences d'accréditation et procédures de contrôle de qualité de votre laboratoire. Il est recommandé à l'utilisateur de consulter le document C24-A3 du CLSI et la norme 42 CFR 493.1256(c) pour obtenir des recommandations sur les pratiques de contrôle de qualité appropriées ⁽⁷⁾.

L'intervalle des concentrations de chaque contrôle est imprimé sur le certificat d'analyses et indique les limites définies par DiaSorin pour les valeurs des contrôles pouvant être obtenues par des tests fiables.

La performance d'autres contrôles doit être évaluée pour s'assurer de leur compatibilité avec ce test avant utilisation. Les plages de valeurs appropriées doivent être établies pour l'ensemble du matériel de contrôle de qualité utilisé.

Le contrôle de qualité peut être exécuté en analysant les contrôles LIAISON® Control SARS-CoV-2 S1/S2 IgG :

- au moins une fois par jour de travail,
- chaque fois que la trousse est étalonnée,
- chaque fois qu'un nouveau lot de réactifs Starter est utilisé.

Les valeurs des contrôles doivent être comprises dans les limites attendues : à chaque fois que l'un des contrôles est en dehors des limites attendues, l'étalonnage doit être refait et les contrôles doivent être testés à nouveau. Si les valeurs des contrôles se trouvent à plusieurs reprises en dehors des limites prédéfinies après l'étalonnage, le test doit être répété en utilisant un flacon de contrôle neuf (non ouvert). Si les valeurs des contrôles sont en dehors des limites attendues, les résultats des patients ne sont pas à reporter.

12. INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

L'automate d'immunoanalyse calcule automatiquement les concentrations d'anticorps IgG anti-S1/S2 du SARS-CoV-2 exprimées en unités arbitraires (UA/mL) et classe les résultats. Se reporter au manuel d'utilisation de l'automate d'immunoanalyse pour obtenir des renseignements détaillés.

Intervalle de dosage. Jusqu'à 400 UA/mL.

Les résultats des échantillons doivent être interprétés de la manière suivante :

Dosage LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG		
UA/mL	Résultats	Interprétation des résultats
< 15,0	Négatif	Un résultat négatif peut indiquer une absence ou un taux d'anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 inférieur à la limite de détection du dosage. Un résultat négatif peut également être observé avec des échantillons prélevés pendant la phase d'infection aiguë, avant la séroconversion des IgG.
≥ 15,0	Positif	Un résultat positif indique la présence d'anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 et indique généralement une exposition au SARS-CoV-2.

Les résultats du test sont indiqués de manière qualitative comme positifs ou négatifs. Cependant, le diagnostic d'une infection par le SARS-CoV-2 ne doit pas être établi d'après le résultat d'un seul dosage, mais doit être déterminé en prenant en considération les investigations cliniques et les antécédents du patient, et toujours en association avec l'avis d'un médecin.

13. LIMITES DU DOSAGE

1. Réservé à un usage diagnostique *in vitro*.
2. Réservé à un usage professionnel.
3. Afin d'obtenir des résultats fiables, il convient de suivre strictement le mode opératoire et d'effectuer les manipulations de façon appropriée.
4. La contamination bactérienne des échantillons ou leur inactivation par la chaleur peut modifier les résultats du test.
5. Les échantillons de patients qui reçoivent des doses thérapeutiques de biotine (vitamine H, B7 ou B8) peuvent interférer dans les dosages immunologiques basés sur des réactifs biotinylés. Aucune interférence n'a été observée en testant des concentrations sériques de biotine allant jusqu'à 3 500 ng/mL avec le dosage LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG (se reporter au § 14 pour plus de détails).
6. À ce jour, la détection des anticorps IgG dirigés contre le SARS-CoV-2 n'a pas encore été établie pour déterminer une immunité à long terme vis-à-vis du virus ou pour protéger le patient contre une réinfection par le virus.
7. Les résultats obtenus avec ce test ne doivent être interprétés qu'en association avec les investigations cliniques et les résultats des autres tests et évaluations de laboratoire. Ceci est particulièrement important si le patient a récemment été exposé à la maladie COVID-19, ou si le tableau clinique indique une probabilité de COVID-19 et que les tests diagnostiques visant à identifier d'autres causes de maladie (par ex., autre maladie respiratoire) sont négatifs. Dans ce cas, il convient d'envisager un test direct du virus SARS-CoV-2 (par ex., test de PCR).
8. La performance de ce dispositif n'a pas été évaluée chez une population vaccinée contre la maladie COVID-19.
9. Ce test identifie les anticorps dirigés contre la protéine de spicule du virus SARS-CoV-2 et, par conséquent, est incapable de faire la distinction entre des individus précédemment infectés et des individus vaccinés.
10. La performance de ce dispositif n'a pas été évaluée sur des échantillons prélevés chez des individus qui ont été infectés par de nouveaux variants émergents du SARS-CoV-2, notamment le variant britannique du SARS-CoV-2, SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (B.1.1.7), ou le nouveau variant sud-africain du SARS-CoV-2, 501Y.V2.
11. Ce test ne doit pas être utilisé pour le dépistage des donneurs de sang.
12. Il doit être utilisé en association avec la stratégie de test définie par les autorités de santé publique locales.
13. Les laboratoires sont tenus de signaler tous les résultats positifs aux autorités de santé pertinentes.
14. La sensibilité de détection des IgG est optimale après deux semaines.
15. La sensibilité du dosage chez les personnes âgées et les patients immunodéprimés est inconnue.

14. CARACTÉRISTIQUES DU DOSAGE

14.1. Spécificité analytique

La spécificité analytique est définie comme la capacité du test à détecter exactement l'analyte en présence de facteurs pouvant interférer dans la matrice de l'échantillon (par exemple, anticoagulants, hémolyse, effets de traitement de l'échantillon) ou d'autres anticorps pouvant provoquer des réactions croisées.

Interférences.

Des études contrôlées sur des facteurs potentiellement interférents n'ont montré aucune interférence à la concentration de chaque substance répertoriée ci-dessous avec le dosage LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG.

Substances	Concentrations testées
Triglycérides	3 000 mg/dL
Hémoglobine	1 000 mg/dL
Bilirubine non conjuguée	40 mg/dL
Bilirubine conjuguée	40 mg/dL
Cholestérol total	500 mg/dL
Acétaminophène	500 mg/L
Ibuprofène	500 mg/L

Le dosage LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG a démontré un biais négatif de 16% maximum dans des échantillons positifs pour le SARS-CoV-2 IgG présentant des concentrations de biotine de 3 500 ng/mL.

Réactions croisées.

L'étude de réactivité croisée du dosage LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG a été conçue pour évaluer la réactivité croisée potentielle avec des anticorps dirigés contre d'autres virus pouvant entraîner des symptômes similaires à ceux d'une infection par le SARS-CoV-2, avec d'autres organismes qui peuvent entraîner des maladies infectieuses, ainsi qu'avec d'autres conditions qui peuvent entraîner une activité atypique du système immunitaire. Les échantillons utilisés pour l'évaluation ont été collectés avant le mois d'octobre 2019, c'est-à-dire avant la pandémie de SARS-CoV-2. Sur les 168 échantillons évalués, trois (3) échantillons se sont avérés positifs avec le dosage LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG. Les résultats sont résumés dans les tableaux suivants.

Condition autre qu'un coronavirus humain SARS	Nombre d'échantillons testés	LIAISON® XL Résultats positifs
Anticorps anti-CoV OC43 humain	3	0
Anticorps anti-CoV HKU1 humain	1	0
Anticorps anti-CoV humain de souche inconnue	4	0
Total	8	0

Condition	Nombre d'échantillons testés	LIAISON® XL Résultats positifs
Auto-anticorps antinucléaires (ANA)	10	0
Anticorps anti-VHB	10	1
Anticorps anti-VHC	10	0
Anticorps anti-grippe A	10	1
Anticorps anti-grippe B	10	0
Anticorps anti-virus respiratoire syncytial	10	0
Anticorps anti-borrelia burgdorferi	10	0
Anticorps anti-Mycoplasma pneumoniae	10	0
Anticorps anti-EBV	10	0
Anticorps anti-CMV	10	0
Anticorps anti-HSV-1/2	10	0
Anticorps humains anti-souris (HAMA)	10	0
Anticorps anti-Parvovirus B19	10	0
Facteur rhumatoïde	10	1
Anticorps anti-rubéole	10	0
Anticorps anti-VZV	10	0
Total	160	3

14.2. Précision

Une étude de précision de cinq jours a été réalisée en utilisant un panel codé de 6 échantillons de plasma préparé en dopant ou en diluant des échantillons tel que nécessaire afin d'obtenir des échantillons négatifs, faiblement positifs et modérément positifs. Les contrôles de la trousse ont également été inclus dans l'étude. Les échantillons du panel et les contrôles de la trousse ont été testés à l'aide du dosage LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG en 6 réplicats par analyse, à raison de 3 analyses par jour pendant cinq jours ouvrables, et sur un seul automate d'immunoanalyse LIAISON® XL Analyzer. Le document EP5-A3 du CLSI a été consulté lors de la préparation du protocole de test.

Données	N	Moyenne (UA/mL)	Intra-essai		Inter-essais		Inter-jours		Globale	
			ET	% CV	ET	% CV	ET	% CV	ET	% CV
RS1011 Nég.	90	626*	22,14	3,5	26,44	4,2	47,89	7,6	59,0	9,4
RS1013 Nég.	90	884*	46,58	5,3	20,58	2,3	97,89	11,1	110	12,5
RS1012 Pos.	90	28,1	0,94	3,3	0,51	1,8	1,04	3,7	1,49	5,3
RS1014 Pos.	90	28,3	0,75	2,6	0,03	0,1	0,64	2,3	0,99	3,5
COVG-1-U1	90	5,45	0,14	2,5	0,06	1,0	0,00	0,00	0,15	2,7
COVG-1-U2	90	6,72	0,23	3,4	0,13	1,9	0,00	0,0	0,26	3,9
COVG-1-U3	90	11,1	0,34	3,0	0,09	0,8	0,15	1,3	0,38	3,4
COVG-1-U4	90	20,2	0,54	2,7	0,29	1,4	0,27	1,3	0,67	3,3
COVG-1-U5	90	40,1	1,14	2,8	0,28	0,7	0,00	0,0	1,17	2,9
COVG-1-U6	90	64,1	1,68	2,6	0,70	1,1	0,35	0,5	1,86	2,9

* Les valeurs des contrôles négatifs exprimées en UA/mL sont inférieures à l'intervalle du dosage; elles ont donc été évaluées en se basant sur les unités relatives de luminescence (RLU, relative light units) au lieu des UA/mL.

Les résultats se réfèrent aux groupes d'échantillons étudiés; il ne s'agit pas de caractéristiques garanties car des différences peuvent exister entre les différents laboratoires et lieux géographiques.

15. RÉSUMÉ DE LA PERFORMANCE CLINIQUE

15.1. Sensibilité clinique

La sensibilité a été déterminée en étudiant 135 échantillons prélevés à différents moments chez 76 patients européens. L'infection par le SARS-CoV-2 a été confirmée par un test de RT-PCR au moment du diagnostic.

Le test LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG a été effectué sur des échantillons prélevés au moment de l'admission et par la suite jusqu'à 36 jours pour 44 patients hospitalisés présentant des symptômes modérés et 11 patients admis en USI présentant des symptômes sévères.

Vingt-et-un échantillons individuels provenaient de patients affectés par la maladie COVID-19 qui avaient été confirmés positifs par RT-PCR et admis en USI, et les dates de prélèvement des échantillons étaient connues par rapport au moment du diagnostic par PCR.

Le tableau suivant décrit la sensibilité clinique au moment du prélèvement après un résultat positif par PCR.

Résumé des résultats positifs pour la présence d'IgG à l'aide du dosage LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG chez 76 patients positifs pour le SARS-CoV-2 par PCR et admis dans 3 hôpitaux :

Jours par rapport au diagnostic	Première mesure en série		Deuxième mesure en série		Troisième mesure en série ⁴		Résultats des IgG totales	Pourcentage de concordance positive avec le test de comparaison par PCR (IC à 95%)
	Échantillons testés	Échantillons avec résultats IgG +	Échantillons testés	Échantillons avec résultats IgG +	Échantillons testés	Échantillons avec résultats IgG +		
≤ 5 jours	44	11/44	-	-	-	-	11/44 (25%)	25,00% (14,57% à 39,44%)
6-14 jours	18	16/18	30	27/30 ¹⁻²	1	1/1	44/49 (89,80%)	89,80% (78,24% à 95,56%)
≥ 15 jours	14	14/14	19	18/19 ³	8	8/8 ⁴	40/41 (97,56%)	97,56% (87,40% à 99,57%)
Nombre total de sujets	76	-	49	-	9	-	-	-

¹ De 6 à 14 jours après le diagnostic (PCR + résultat), 17 sujets sur 19 qui étaient positifs pour les IgG avaient obtenu des résultats négatifs par PCR.

² Des prélèvements ont été effectués chez un patient au jour 6 et au jour 12 après le diagnostic. Les deux prélèvements étaient IgG +.

³ 15 jours après le diagnostic par PCR (PCR + résultat), 5 sujets sur 6 qui étaient positifs pour les IgG avaient obtenu des résultats négatifs par PCR.

⁴ 36 jours après le diagnostic (PCR + résultat), un quatrième échantillon a été prélevé chez un patient et était IgG +.

15.2. Spécificité clinique

Mille quatre-vingt-dix (n = 1 090) échantillons présumés négatifs pour le SARS-CoV-2 issus d'une routine d'un laboratoire européen (n = 90) et de donneurs de sang vivant en Europe (n = 1 000) qui avaient été prélevés avant l'épidémie de COVID-19 ont été testés à l'aide du dosage LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG. Parmi les échantillons testés, 1 082 échantillons sur 1 090 étaient négatifs, en ayant pour résultat une spécificité clinique de 99,3% (IC à 95% : 98,6 - 99,6%).

Fabriqué pour :

DiaSorin Inc.

1951 Northwestern Ave,

Stillwater, MN, 55082-0285 USA.

Pour contacter le service clientèle au Canada et aux États-Unis, téléphoner au numéro gratuit : 1-800-328-1482.

1. UTILISATION

Les contrôles LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG (négatif et positif) sont destinés à servir d'échantillons de contrôle de qualité lors des déterminations pour s'assurer de la performance du dosage LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG. Les caractéristiques de performance des contrôles LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG n'ont pas été établies avec d'autres tests ou d'autres automates d'immunoanalyse.

Réservé à un usage diagnostique *in vitro*.

2. MATÉRIEL FOURNI

Contrôle négatif (2 x 0,9 mL)	CONTROL-	Deux (2) flacons. Sérum humain non réactif vis-à-vis des anticorps IgG anti-S1/S2 du SARS-CoV-2, ProClin® 300 à 0,2% et des conservateurs.
Contrôle positif (2 x 0,9 mL)	CONTROL+	Deux (2) flacons. Sérum/plasma humain réactif vis-à-vis des anticorps IgG anti-S1/S2 du SARS-CoV-2, ProClin® 300 à 0,2% et des conservateurs.

ProClin® est une marque commerciale de The Dow Chemical Company (Dow) ou d'une société affiliée de Dow.

Tous les réactifs sont fournis prêts à l'emploi. L'intervalle des valeurs de chaque contrôle est imprimé sur le certificat d'analyses et indique les limites définies par DiaSorin pour les valeurs des contrôles pouvant être obtenues par des tests fiables. Chaque laboratoire est chargé d'établir des limites différentes pour répondre aux exigences spécifiques.

Le certificat d'analyses comporte des codes-barres contenant les informations spécifiques sur le lot de contrôles. Ces informations doivent être lues à l'aide du scanner de codes-barres portable de l'automate d'immunoanalyse LIAISON® XL Analyzer avant d'introduire les flacons des contrôles dans l'automate. Se reporter au manuel d'utilisation de l'automate d'immunoanalyse pour obtenir des renseignements détaillés.

3. PRÉCAUTIONS D'UTILISATION

- Réservé à un usage diagnostique *in vitro*.
- Les contrôles ne sont pas spécifiques au lot de la trousse et peuvent être échangés, sans aucun risque, avec ceux de différents lots de réactif intégral.
- Tous les produits utilisés pour la fabrication des composants de cette trousse ont été analysés et se sont avérés négatifs pour la présence de l'HBsAg, d'anticorps anti-VHC et d'anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2.
- Toutefois, puisqu'il n'existe aucune méthode de test garantissant l'absence totale d'agents pathogènes, tous les échantillons d'origine humaine doivent être considérés comme potentiellement infectieux et doivent être manipulés avec précaution.
- Respecter les précautions de rigueur pour la manipulation de tous les réactifs de laboratoire.
- Les déchets doivent être mis au rebut conformément à la réglementation locale en vigueur.


4. RÈGLES DE SÉCURITÉ

- Ne pas manger, ni boire, ni fumer ou se maquiller dans le laboratoire. Ne pas pipeter avec la bouche.
- Éviter tout contact direct avec le matériel potentiellement infectieux en portant des vêtements de laboratoire, des lunettes de protection et des gants à usage unique. Se laver soigneusement les mains à la fin de chaque dosage.
- Éviter de provoquer des éclaboussures ou des vaporisations. Chaque goutte de réactif biologique doit être nettoyée avec une solution d'hypochlorite de sodium contenant 0,5% de chlore actif et le moyen utilisé doit être traité comme un déchet infectieux.
- Tous les échantillons et les réactifs contenant du matériel biologique utilisés pour effectuer le test doivent être considérés comme susceptibles de transmettre des agents infectieux. Les déchets doivent être manipulés avec précaution et être éliminés conformément aux directives du laboratoire ainsi qu'aux dispositions réglementaires en vigueur dans chaque pays. Le matériel réutilisable doit être stérilisé de manière appropriée conformément à la législation et aux directives locales. Vérifier l'efficacité du cycle de stérilisation/décontamination.
- Ne pas utiliser de trousse ou de composants dont la date de péremption indiquée sur l'étiquette est dépassée.

Risque chimique et informations de sécurité

Les réactifs contenus dans cette trousse sont classés conformément à la norme de communication des risques de l'OSHA américaine; aux lois nationales américaines sur le droit à l'information des individus; au règlement sur les produits contrôlés du Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail; et au règlement CE de l'Union Européenne 1272/2008 (CLP) (pour de plus amples informations, consulter la fiche de données de sécurité disponible à l'adresse www.diasorin.com).

Conformément à la réglementation CE 1272/2008 (CLP), les réactifs dangereux sont classés et étiquetés de la manière suivante :

RÉACTIFS :	CONTROL ₋ , CONTROL ₊
CLASSIFICATION :	Skin sens. 1 H317
MENTION D'AVERTISSEMENT :	Avertissement
SYMBOLES/PICTOGRAMMES :	 GHS07 Point d'exclamation
MENTIONS DE DANGER :	H317 Peut provoquer une allergie cutanée.
CONSEILS DE PRUDENCE :	P261 Éviter de respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/aérosols. P280 Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage. P363 Laver les vêtements contaminés avant réutilisation.
CONTIENT : (uniquement des substances prescrites conformément à l'Article 18 du règlement CE 1272/2008).	produits de la réaction de : 5-chloro-2-méthyl-4-isothiazolin-3-one [n° CE 247-500-7] et 2-méthyl-2H-isothiazol-3-one [n° CE 220-239-6] (3:1). (ProClin® 300).

5. CONSERVATION ET STABILITÉ

Dès réception, les contrôles doivent être conservés à la verticale entre 2 et 8°C afin d'éviter tout contact de la solution avec le bouchon du flacon. Ne pas congeler. Si les contrôles sont stockés hermétiquement fermés et conservés à la verticale, ils sont stables entre 2 et 8°C jusqu'à la date de péremption. Après ouverture, les contrôles restent stables pendant 4 semaines au maximum s'ils sont conservés réfrigérés entre 2 et 8°C. Éviter toute contamination bactérienne des contrôles. Ne pas utiliser les contrôles au-delà de la date de péremption indiquée sur les étiquettes des flacons.

6. PRÉPARATION DES RÉACTIFS

- Placer les flacons des contrôles dans les portoirs de type C sur l'automate LIAISON® XL Analyzer. Chaque flacon de contrôle permet d'effectuer au moins 20 tests.
- Le volume mort est de 400 µL.
- Au moment de l'emploi, amener les contrôles à température ambiante (20-25°C) avant d'ouvrir les flacons et les laisser à bord de l'automate d'immunoanalyse seulement pendant le temps nécessaire pour exécuter le test de contrôle de qualité.
- Après utilisation, boucher les flacons le plus tôt possible et les conserver en position verticale entre 2 et 8°C.
- Lors de la manipulation des contrôles, prendre les précautions nécessaires pour éviter toute contamination bactérienne.

7. LIMITES

Les valeurs des contrôles pour des dosages autres que le dosage LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG n'ont pas été établies. Il incombe à l'utilisateur d'établir des intervalles de mesure appropriés s'il souhaite employer ce matériel de contrôle de qualité avec d'autres dosages.

La performance d'autres contrôles doit être évaluée pour s'assurer de leur compatibilité avec ce test avant utilisation. Il est donc essentiel d'établir les intervalles de référence appropriés pour l'ensemble du matériel de contrôle de qualité employé.

Si les valeurs des contrôles se trouvent à plusieurs reprises en dehors des limites attendues après l'étalonnage, le test doit être répété en utilisant un flacon de contrôle neuf.

8. VALEURS ATTRIBUÉES

Les intervalles des concentrations d'IgG anti-S1/S2 du SARS-CoV-2 des contrôles sont imprimés sur le certificat d'analyses. Ils ont été établis après avoir pris en compte la variabilité des tests, afin de garantir l'exactitude des résultats analytiques et d'obtenir des indications sur la stabilité ou la détérioration des réactifs.

Fabriqué pour :
 DiaSorin Inc.
 1951 Northwestern Ave,
 Stillwater, MN, 55082-0285 USA.

Pour contacter le service clientèle au Canada et aux États-Unis, téléphoner au numéro gratuit : 1-800-328-1482.

REFERENCES

1. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Novel Coronavirus. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china> (last page update March 24 2020)
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Geographical distribution 2019.
3. Wang G, Jin X. The progress of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) event in China. *J Med Virol*. doi: 10.1002/jmv.25705
4. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases; ad interim – March 19, 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases> (last page update March 24 2020)
5. Kelvin Kai-Wang To, Owen Tak-Yin Tsang 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. March 23, 2020 *Lancet Infectious Diseases*
6. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. Walls, Park, Tortorici, Wall, McGuire, Veesler. *Cell* 180, 1–12, March 19, 2020 © 2020 Elsevier Inc. Correspondence: dveesler@uw.edu - <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
7. Fan Wu et al.: Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications *medRxiv* 2020.03.30.20047365; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) H18-A4, Vol.30, No.10, Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests; Approved Guideline – Fourth Edition
9. Grimsey, Paul, et al.: Population pharmacokinetics of exogenous biotin and the relationship between biotin serum levels and in vitro immunoassay interference. *2017 International journal of Pharmacokinetics* 2.4: 247-256.
10. Piketty, Marie-Liesse, et al.: High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 2017 55.6: 817-825.

200/007-997, 06 - 2021-05