

LISA TRACKER[®]

Duo Rituximab

REF

LTR 005

**DEFINITION**

Le coffret **LISA-TRACKER Duo Rituximab** (Theradiag) permet le dosage par méthode ELISA du Rituximab (anticorps anti-CD20) ainsi que des anticorps anti-Rituximab, dans le sérum or plasma. Ces tests sont quantitatifs et peuvent s'effectuer de manière individuelle ou de manière simultanée grâce à un protocole de dosage uniformisé.

VALEUR DIAGNOSTIQUE

En plus de son indication pour le traitement de patients atteints de lymphomes non-hodgkinien, le Rituximab, en association au méthotrexate (MTX) est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond (DMARDs), dont au moins un anti-TNFα.

Le Rituximab est un anticorps monoclonal dirigé contre la molécule CD20 présente à la surface des cellules B, du stade pré-B au stade de lymphocyte B mature. Il s'agit d'un anticorps chimérique composé de domaines constants humains (chaîne lourde γ1 et chaîne légère kappa) et de domaines variables murins. Certains patients, au cours de leur traitement, peuvent développer des anticorps dirigés contre le Rituximab.

Le coffret **LISA-TRACKER Duo Rituximab** (Theradiag) permet le dosage de 2 paramètres : Rituximab et anticorps anti-Rituximab. Ce coffret permet aux praticiens de suivre au cours du temps l'évolution du taux de ces 2 paramètres dans le plasma/sérum chez un patient.

ECHANTILLONS

- Les dosages peuvent être effectués sur plasma (tubes de prélèvement : EDTA, Héparine ou Citrate) ou sérum.
- éviter d'utiliser des sérum lipémiques, ainsi que des prélèvements congelés et décongelés plus de 1 fois.
- Afin de limiter toutes fixations non spécifiques, il est conseillé de centrifuger et de filtrer les échantillons congelés depuis plus de 6 mois et troubles.

PRINCIPE DES TESTS**A) Dosage du Rituximab**

Un anticorps anti-rituximab (anti-idiotype) est adsorbé sur un support solide constitué de 6 barrettes de 8 micropuits (microplaques).

- Dans un premier temps, l'échantillon dilué est distribué dans un puits de la microplaque. S'il contient du Rituximab, celui-ci va se fixer à l'anticorps anti-Rituximab adsorbé. Après incubation, un premier lavage permet d'éliminer les éléments non-fixés.

42 déterminations**Français**

- On ajoute ensuite un anticorps anti-IgG humaines biotinylé. Après incubation, un deuxième lavage permet d'éliminer l'excès d'anticorps.
- Ensuite, la streptavidine conjuguée à la peroxydase de Raifort est ajoutée. Elle se fixe au complexe « anti-Rituximab / Rituximab / anti-IgG biotinylé » précédemment formé. Après incubation, un troisième lavage permet d'éliminer l'excès de conjugué.
- L'étape de chromogénèse est réalisée en déposant le substrat de l'enzyme: TMB (3,3',5,5' tétraméthylbenzidine). Au cours de celle-ci, se développe une coloration proportionnelle à la quantité de Rituximab présente dans l'échantillon.
- L'addition de H₂SO₄ permet de bloquer la réaction enzymatique.
- La lecture des densités optiques à 450 nm sur un spectrophotomètre constitue la dernière étape de réalisation du test.
- Une gamme étalon permet de définir la quantité de Rituximab (μg/ml) présente dans l'échantillon.

B) Dosage des anticorps anti-Rituximab

Le Rituximab est adsorbé sur un support solide constitué de 6 barrettes de 8 micropuits (microplaques).

- Dans un premier temps, l'échantillon dilué est distribué dans un puits de la microplaque. S'il contient des anticorps anti-Rituximab, ceux-ci vont se fixer au Rituximab adsorbé. Après incubation, un premier lavage permet d'éliminer les éléments non-fixés.

- On ajoute ensuite du Rituximab biotinylé. Après incubation, un deuxième lavage permet d'éliminer l'excès d'anticorps.

- Ensuite, la streptavidine conjuguée à la peroxydase de Raifort est ajoutée. Elle se fixe au complexe « Rituximab adsorbé / anticorps anti-Rituximab / Rituximab biotinylé » précédemment formé. Après incubation, un troisième lavage permet d'éliminer l'excès de conjugué.

- L'étape de chromogénèse est réalisée en déposant le substrat de l'enzyme : TMB (3,3',5,5' tétraméthylbenzidine). Au cours de celle-ci, se développe une coloration proportionnelle à la quantité d'anticorps anti-Rituximab présente dans l'échantillon.

- L'addition de H₂SO₄ permet de bloquer la réaction enzymatique.

- La lecture des densités optiques à 450 nm sur un spectrophotomètre constitue la dernière étape de réalisation du test.

- Une gamme étalon permet de définir la quantité d'anticorps anti-Rituximab (ng/ml) présente dans l'échantillon.

COMPOSITION DU COFFRET

Le coffret est composé de 3 familles de réactifs :

Couleur	Réactifs « dosage Rituximab »	Réactifs « dosage anticorps anti-Rituximab »	Réactifs « communs »
bouchons des flacons de réactifs	Bleu	Jaune	Vert, Blanc, Noir ou Violet
micropuits	Bleu	Jaune	-

A) Réactifs spécifiques au dosage du Rituximab

Une microplaque de 6 barrettes bleues amovibles, sensibilisée par un anticorps anti-Rituximab MP	6 barrettes
Cinq flacons « Etalon - Rituximab », ($\mu\text{g/ml}$). Prêts à l'emploi. Ils peuvent être utilisés plusieurs fois. <i>La quantité de Rituximab est indiquée sur le flacon.</i> Bouchons bleus. RIT CAL n	5 x 1,5ml
Flacon « contrôle positif - Rituximab », ($\mu\text{g/ml}$). A diluer. Il peut être utilisé plusieurs fois. <i>Les valeurs attendues ($\mu\text{g/ml}$) sont indiquées sur le flacon.</i> Bouchon bleu. RIT CONTROL +	1 x 250 μl
Flacon d'anticorps biotinylé. Prêt à l'emploi. Bouchon bleu. RIT Ab BIOT	1 x 7,5ml

B) Réactifs spécifiques au dosage des anticorps anti-Rituximab

Une microplaque de 6 barrettes jaunes amovibles, sensibilisée par du Rituximab. MP	6 barrettes
Cinq flacons « Etalon - anti-Rituximab », (ng/ml). Prêts à l'emploi. Ils peuvent être utilisés plusieurs fois. <i>La quantité en anticorps anti-Rituximab est indiquée sur le flacon.</i> Bouchons jaunes. A-RIT CAL n	5 x 1,5ml
Flacon « contrôle positif – anti-Rituximab », (ng/ml). A diluer. Il peut être utilisé plusieurs fois. <i>Les valeurs attendues (ng/ml) sont indiquées sur le flacon.</i> Bouchon jaune. A-RIT CONTROL +	1 x 1ml
Flacon d'anticorps biotinylé Prêt à l'emploi. Bouchon jaune. A-RIT Ab BIOT	1 x 7,5ml

C) Réactifs communs

Flacon de streptavidine conjuguée à la peroxydase. Prêt à l'emploi. Bouchon vert.	CONJ HRP	1 x 12ml
Flacon de Tampon Phosphate-Tween pH 7,2 (concentré 10x) - A reconstituer en eau distillée. Bouchon blanc.	BUF WASH 10x	1 x 100ml
Flacon de Substrat (TMB). Prêt à l'emploi. Bouchon noir.	SUBS TMB	1 x 12ml
Flacon de solution d'arrêt H_2SO_4 (0.25 N). Prêt à l'emploi. Bouchon violet.	SOLN STOP	1 x 15ml

MATERIEL NECESSAIRE NON FOURNI

- Eau distillée
- Pipettes de précision
- Lecteur muni d'un filtre 450 nm
- Peigne de lavage 8 canaux.

STABILITE ET CONDITIONS DE CONSERVATION

- Tous les réactifs et les barrettes de puits sensibilisées doivent être conservés entre +2°C et +8°C dans leur conditionnement d'origine.
- Ne pas utiliser un coffret dont les dates de péremption sont dépassées.
- Après la première ouverture, conserver les barrettes non utilisées à l'intérieur de la pochette plastique en présence du sachet déshydratant, correctement refermée et les remettre immédiatement entre +2°C et +8°C.

PREPARATION DES REACTIFS

A l'exception du TDL, qui peut être préparé à l'avance, les réactifs doivent être préparés de manière extemporanée.

1. Tampon de dilution et de lavage (TDL)

- Diluer le Tampon Phosphate-Tween concentré au 1/10 en eau distillée.

BUF WASH 10x
- Durée de conservation : 3 mois entre +2°C et +8°C (ne plus utiliser si des signes de contaminations ou de modifications apparaissent)

Remarque : en présence de cristaux dans la solution concentrée, placer le flacon 15 min. à +37°C avant utilisation.

2. Préparation des échantillons et des contrôles positifs

a) Echantillons

- Dosage du Rituximab** : les diluer au 1/1001 en tampon TDL (exemple : 3 μl + 3ml de TDL). Dans le cas où une micropipette ne permettrait pas de prélever 3 μl , une dilution en série de l'échantillon doit être envisagée. Dans ce cas, réaliser une dilution au 1/101 (10 μl + 1ml de TDL), suivie d'une dilution au 1/10 (100 μl de la dilution au 1/101 + 900 μl de TDL). Agiter vigoureusement au vortex.
- Dosage des anticorps anti-Rituximab** : les diluer au 1/2 en tampon TDL (exemple : 100 μl + 100 μl de TDL). Agiter vigoureusement au vortex.

b) Contrôles positifs

- **Dosage du Rituximab :** le diluer au 1/1001 en tampon TDL (exemple : 3µl + 3ml de TDL). Dans le cas où une micropipette ne permettrait pas de prélever 3µl, une dilution en série doit être envisagée. Dans ce cas, réaliser une dilution au 1/101 (10µl + 1ml de TDL), suivi d'une dilution au 1/10 (100µl de la dilution au 1/101 + 900µl de TDL). Agiter vigoureusement au vortex.

- **Dosage des anticorps anti-Rituximab :** le diluer au 1/2 en tampon TDL (exemple : 100µl + 100µl de TDL). Agiter vigoureusement au vortex.

3. Utilisation des anticorps biotinylés - prêts à l'emploi

- Estimer le volume nécessaire à la manipulation et les transférer dans un tube à partir duquel se fera le dépôt.

4. Utilisation du conjugué (streptavidine-HRP) - prêt à l'emploi

- Estimer le volume nécessaire à la manipulation et le transférer dans un tube à partir duquel se fera le dépôt.

5. Utilisation du substrat - prêt à l'emploi

- Estimer le volume nécessaire à la manipulation et le transférer dans un tube opaque à partir duquel se fera le dépôt.

PRECAUTIONS D'EMPLOI

- Retirer tous les réactifs hors de leur logement de conditionnement et les ramener impérativement à température ambiante (+18°C / +25°C) au minimum une demi-heure avant de commencer le dosage.

⚠ La température des réactifs peut influencer le résultat final.

- S'assurer que les plaques soient bien égouttées après chaque lavage.

- Ne pas utiliser les réactifs si des signes de contaminations ou de modifications apparaissent.

Les étalons et les contrôles sont d'origine humaine. Pour chacun, les recherches d'anticorps anti-HIV 1 et 2, anti-HCV et d'antigènes de l'hépatite B se sont révélées négatives. S'agissant de produits potentiellement infectieux, il est toutefois nécessaire de les manipuler avec les précautions d'usage.

- Les réactifs en solution (excepté le substrat & la solution d'arrêt) contiennent comme agent de conservation, de l'azide de sodium à une concentration <0.1% ou du ProClin® 300 à une concentration <0.6%. Ne pas avaler et éviter tout contact avec la peau et les muqueuses. L'azide de sodium peut former des mélanges explosifs lors de son élimination dans les canalisations de cuivre ou de plomb. Rincer abondamment lors de telles éliminations.

- ! À cette concentration, le ProClin® 300 peut être irritant pour les yeux, la peau et nuisible en cas d'ingestion en quantités importantes. C'est un sensibilisant cutané; une exposition prolongée ou répétée peut entraîner une réaction allergique chez certains sujets sensibles.

- Le coffret **LISA-TRACKER Duo Rituximab** ( Theradiag) a été élaboré dans le respect du Règlement (CE) n° 1272/2008 en ce qui concerne la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges.

- **LISA-TRACKER Duo Rituximab** ( Theradiag) a été optimisé pour les conditions opératoires précisées dans cette notice. Le non-respect des dilutions, de la préparation des réactifs, du protocole ou la substitution d'un réactif par un autre produit peuvent affecter les performances finales du test.

1. Préparation du test

Utiliser la feuille de travail contenue dans le coffret pour noter la localisation des échantillons.

Pour chaque essai, et pour chaque spécificité de dosage, prévoir :

- 5 puits « étalon » (gamme de calibration)
- 1 puits « contrôle positif »
- 1 puits par échantillon

Dans le cas d'un dosage « simultané » placer les barrettes correspondantes à chaque spécificité sur un support de plaque.

Remarque :

Dans le cadre de l'utilisation d'un automate de dilution/répartition, placer les barrettes dans l'ordre suivant : dosage du Rituximab puis dosage des anti-Rituximab.

2. Incubation des étalons, des contrôles positifs et des échantillons

Déposer 100µl par puits pour chaque étalon.

Déposer 100µl par puits de chaque contrôle dilué.

Déposer 100µl d'échantillons dilués dans les puits correspondant aux spécificités recherchées.

Laisser incuber 60 minutes à température ambiante.

Vider les puits par retournement de la plaque.

Procéder à une série de 3 lavages en tampon de dilution et de lavage (TDL) (300µl/puits).

Eliminer le liquide résiduel en tamponnant la plaque sur un papier absorbant.

3. Incubation de l'anticorps biotinylé

Déposer 100µl d'anticorps biotinylé spécifique, prêt à l'emploi, dans tous les puits respectifs.

Incuber 60 minutes à température ambiante.

Vider les puits par retournement de la plaque.

Procéder à une série de 3 lavages en tampon de dilution et de lavage (TDL) (300µl/puits).

Eliminer le liquide résiduel en tamponnant la plaque sur un papier absorbant.

4. Incubation du Conjugué

Déposer 100µl de conjugué prêt à l'emploi dans tous les puits.

Incuber 30 minutes à température ambiante.

Vider les puits par retournement de la plaque.

Procéder à une série de 3 lavages en tampon de dilution et de lavage (TDL) (300µl/puits).

Eliminer le liquide résiduel en tamponnant la plaque sur un papier absorbant.

5. Incubation du Substrat

Déposer 100µl de substrat dans tous les puits.

Incuber 15 minutes à température ambiante et à l'abri de la lumière.

6. Arrêt de la réaction

Ajouter 100µl de H₂SO₄ dans tous les puits.

7. Lecture

Lire la densité optique de chaque puits avec un lecteur de microplaques muni d'un filtre 450nm au cours des 30 minutes suivant l'arrêt de la réaction.

RESULTATS ET INTERPRETATION

A. Dosage du Rituximab

- La densité optique (DO) de l'étalon 1 doit être au moins égale à 0.8.
- La valeur ($\mu\text{g/ml}$) du contrôle positif doit être comprise dans la fourchette d'acceptation inscrite sur le flacon.
- Tracer une courbe d'étalonnage polynomiale de degré 4 ou de type 4PL, en portant en abscisse (axe des X) la quantité de Rituximab ($\mu\text{g/ml}$) de chaque étalon et, en ordonnée (axe des Y), la DO correspondante.
- La quantité de Rituximab de l'échantillon dosée peut être lue directement sur la courbe.
- Tout échantillon possédant une DO supérieure à celle de l'étalon 1 est considéré « hors-gamme ». Il peut être redilué afin d'estimer précisément la quantité de Rituximab. Dans ce cas, il faut tenir compte du facteur de dilution.

B. Dosage des anticorps anti-Rituximab

- La densité optique (DO) de l'étalon 1 doit être au moins égale à 0.8.
- La valeur (ng/ml) du contrôle positif doit être comprise dans la fourchette d'acceptation inscrite sur le flacon.
- Tracer la courbe d'étalonnage (polynomiale) en portant en abscisse (axe des X) la quantité d'anticorps anti-Rituximab (ng/ml) de chaque étalon et, en ordonnée (axe des Y), la DO correspondante.
- La quantité d'anticorps anti-Rituximab de l'échantillon dosée peut être lue directement sur la courbe.
- Tout échantillon possédant une DO supérieure à celle de l'étalon 1 est considéré « hors-gamme ». Il peut être redilué afin d'estimer précisément la quantité d'anticorps anti-Rituximab. Dans ce cas, il faut tenir compte du facteur de dilution.

CARACTERISTIQUES ET PERFORMANCES DES DOSAGES

Limite de détection

Estimée à partir des 154 échantillons issus d'une population « individus sains ».

Limite de détection Rituximab	Limite de détection Anti- Rituximab
2 $\mu\text{g/ml}$	5 ng/ml
> 99 ^{ème} percentile	> 99 ^{ème} percentile

Plage de mesure

Rituximab	Anti-Rituximab
2 $\mu\text{g/ml}$ - 50 $\mu\text{g/ml}$	5 ng/ml - 100 ng/ml

Etude des substances interférentes

LISA-TRACKER Duo Rituximab (Theradiag) a été évalué

- sur une population de sérum contenant des substances potentiellement interférentes (cryoglobulines, facteurs rhumatoïdes, anticorps hétérophiles, taux élevés de triglycérides, de bilirubine, d'IgG et/ou d'IgM, de protéine C1q, autoanticorps) et sur une population de sérum de patients présentant des cancers.
- sur des échantillons en solution complétés avec les composés suivants : bilirubine (à 0,2 mg/ml), hémoglobine (à 2 mg/ml), triglycérides (à 10 mg/ml) et facteurs rhumatoïdes (à 1000 UI/ml).

⇒ Aucune interférence n'a été détectée.

Précision

Paramètres	Intra-essai (4 tests dans le même essai)		Inter-essais (4 tests dans 4 essais différents)	
	Valeur moyenne	CV (%)	Valeur moyenne	CV (%)
Rituximab ($\mu\text{g/ml}$)	48.1	7.6	48.8	4.6
	28.0	4.9	28.1	7.4
	9.6	4.0	10.7	9.8
	3.8	1.4	4.0	5.1
Anti- Rituximab (ng/ml)	98	1.4	96	6.0
	53	1.4	47	10.6
	22	6.8	23	4.5
	12	9.1	12	12.8

LIMITES

L'efficacité de ce kit n'est confirmée que pour les sérum / plasma humains, l'applicabilité des autres types d'échantillons n'est pas vérifiée.

Des résultats fiables et reproductibles seront obtenus lorsque la procédure de dosage est effectuée conformément aux instructions et dans le respect des bonnes pratiques de laboratoire.

Le diagnostic clinique ne doit pas être établi sur la base des résultats d'un seul résultat de test mais doit intégrer toutes les conclusions cliniques et de laboratoire.

CONTROLE DE QUALITE

Il est conseillé d'utiliser des contrôles de qualité interne ou externe pour les différentes spécificités. Les contrôles

IMMUNO-TROL Rituximab ou anti-Rituximab (Theradiag), réf: LTR 002-PC ou LTR 003-PC, renferment du **Rituximab** ou des anticorps dirigés contre le **Rituximab**. Ils sont à tester de façon identique à celle des échantillons.

BIBLIOGRAPHIE

Cartron G & al. Pharmacokinetics of rituximab and its clinical use : Thought for the best use ? Critical Reviews in Oncology/Hematology 62 (2007) 43-52.

Dieter Huhn & al. Rituximab therapy of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. Blood, 2001; 98: 1326-1331.

Ferdinand Breedveld & al. Rituximab pharmacokinetics in patients with Rheumatoid Arthritis: B-Cell levels do not correlate with clinical response. Journal of Clinical Pharmacology, 2007; 47:1119-1128.

Koren & al. Recommendation on risk-based strategies for detection and characterization of antibodies against biotechnology products. Journal of Immunological Methods, 333 (2008) 1-9.

Magda Nakou & al. Rituximab therapy reduces activated B cells in both the peripheral blood and bone marrow of patients with rheumatoid arthritis: depletion of memory B cells correlates with clinical response. Arthritis Research & Therapy 2009, 11:R131.

Mark S. Cragg & al. A new anti-idiotype antibody capable of binding rituximab on the surface of lymphoma cells. Blood. 2004;104:2540-2542.

Mire-Sluis & al. Recommandation for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. Journal of Immunological Methods, 289 (2004) 1-16.

Piketty ML & al. Biotin: an emerging analytical interference, Ann Biol Clin 2017 ; 75(4) : 366-8.

R. John Looney & al. B Cell depletion as a novel treatment for Systemic Lupus Erythematosus : a Phase I/II dose-escalation trial of Rituximab. Arthritis & Rheumatism. Vol. 50, No. 8, August 2004, 2580-2589.

Saito K & al. Extremely high titer of anti-human chimeric antibody following re-treatment with rituximab in a patient with active systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Nov;44(11):1462-4. Epub 2005 Aug 16.

Schmidt E & al. Immunogenicity of rituximab in patients with severe pemphigus. *Clinical Immunology*, 2009; 132: 334–341.

Stanley B. Cohen & al for the REFLEX Trial Group. Rituximab for Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2793-806.

Thurlings RM & al. Clinical response, pharmacokinetics, development of human anti-chimaeric antibodies, and synovial tissue response to rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 409–412.

Tobinai K & al. Feasibility and pharmacokinetic study of a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDE-C2B8, rituximab) in relapsed B-cell lymphoma. *Annals of Oncology* 1998; 9: 527-534.

SCHEMA RECAPITULATIF DU MODE OPERATOIRE

A) Dilution des échantillons :

Dosage du Rituximab	Dosage des anticorps anti-Rituximab
au 1/1001	au 1/2

B) Dilution des contrôles positifs :

Dosage du Rituximab	Dosage des anticorps anti-Rituximab
au 1/1001	au 1/2

C) Mode opératoire :

Réactifs	Mode opératoire
Etalons	
Contrôles positifs dilués	100µl / puits
Echantillons dilués	
Incubation	1 h à température ambiante
Lavage*	Laver 3 fois en tampon de dilution/lavage (TDL) : 3 x 300µl / puits
Anticorps secondaires biotinylés	100µl / puits (réactifs spécifiques)
Incubation	1 h à température ambiante
Lavage*	Laver 3 fois en tampon de dilution/lavage (TDL) : 3 x 300µl / puits
Streptavidine-HRP	100µl / puits
Incubation	30 minutes à température ambiante
Lavage*	Laver 3 fois en tampon de dilution/lavage (TDL) : 3 x 300µl / puits
Substrat (TMB)	100µl / puits
Incubation	15 minutes à température ambiante et à l'abri de la lumière
Solution « stop »	100µl / puits

* *Eliminer le liquide résiduel en tamponnant la plaque sur un papier absorbant.*

D) Exemples de configuration de dosage :

a) 42 sérum à doser en Rituximab et anti-Rituximab

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Etalon 5	Sérum 3	Sérum 11	Sérum 19	Sérum 27	Sérum 35	Etalon 5	Sérum 3	Sérum 11	Sérum 19	Sérum 27	Sérum 35
B	Etalon 4	Sérum 4	Sérum 12	Sérum 20	Sérum 28	Sérum 36	Etalon 4	Sérum 4	Sérum 12	Sérum 20	Sérum 28	Sérum 36
C	Etalon 3	Sérum 5	Sérum 13	Sérum 21	Sérum 29	Sérum 37	Etalon 3	Sérum 5	Sérum 13	Sérum 21	Sérum 29	Sérum 37
D	Etalon 2	Sérum 6	Sérum 14	Sérum 22	Sérum 30	Sérum 38	Etalon 2	Sérum 6	Sérum 14	Sérum 22	Sérum 30	Sérum 38
E	Etalon 1	Sérum 7	Sérum 15	Sérum 23	Sérum 31	Sérum 39	Etalon 1	Sérum 7	Sérum 15	Sérum 23	Sérum 31	Sérum 39
F	C+	Sérum 8	Sérum 16	Sérum 24	Sérum 32	Sérum 40	C+	Sérum 8	Sérum 16	Sérum 24	Sérum 32	Sérum 40
G	Sérum 1	Sérum 9	Sérum 17	Sérum 25	Sérum 33	Sérum 41	Sérum 1	Sérum 9	Sérum 17	Sérum 25	Sérum 33	Sérum 41
H	Sérum 2	Sérum 10	Sérum 18	Sérum 26	Sérum 34	Sérum 42	Sérum 2	Sérum 10	Sérum 18	Sérum 26	Sérum 34	Sérum 42
	Dosage Rituximab						Dosage anti-Rituximab					

b) 2 sérums à doser en Rituximab et en anti-Rituximab

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Etalon 5	Etalon 5										
B	Etalon 4	Etalon 4										
C	Etalon 3	Etalon 3										
D	Etalon 2	Etalon 2										
E	Etalon 1	Etalon 1										
F	C+	C+										
G	Sérum 1	Sérum 1										
H	Sérum 2	Sérum 2										

Dosage Rituximab	Dosage anti-Rituximab
------------------	-----------------------

INDEX DES SYMBOLES



Déclaration de conformité CE



Nombre de tests



Test ELISA



Consulter les instructions d'utilisation



Référence produit



Limites de température



Numéro de Lot



Risque biologique



Date d'expiration

CONT NaN₃

Contient de l'azide de sodium



Dispositif de Diagnostic *In Vitro*

RCNS

A reconstituer



Fabricant



Attention

Modifications apportées à la version précédente



14 rue Ambroise Croizat
CS 90136 CROISSY BEAUBOURG
77435 MARNE LA VALLEE CX2
France

Tél : 01 64 62 10 12
Fax : 01 64 62 09 66

E-mail : support@theradiag.com
Internet : www.theradiag.com