

Reagents

Pour usage diagnostique *In Vitro*. Complexité CLIA : modérée

RÉF **701125** Rx Only

Utilisation prévue

QUANTA Flash CCP3 est un dosage immunologique par chimiluminescence pour la mesure semi-quantitative des anticorps IgG anti-CCP3 dans le sérum humain. La présence de ces anticorps anti-CCP3 peut être utilisée en association avec des résultats cliniques et d'autres analyses de laboratoire pour faciliter le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde.

Résumé et explication du test

La polyarthrite rhumatoïde (PR) maladie inflammatoire chronique caractérisée par le gonflement des articulations, la sensibilité des articulations et la destruction des articulations synoviales, touche environ 0,5 % de la population mondiale.¹ Jusqu'à récemment, elle était diagnostiquée d'après les critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde proposés en 1987 par l'American College of Rheumatology (ACR ; anciennement American Rheumatism Association)², et le seul marqueur sérologique utilisé pour le diagnostic de la PR était le facteur rhumatoïde (FR). Le FR peut toutefois être présent chez les personnes atteintes d'infections ou d'autres maladies auto-immunes, voire même chez certaines personnes en bonne santé.^{3, 4}

On sait depuis de nombreuses années que le facteur antipérinucléaire, ou autoanticorps antikératine (AAK), est présent chez les personnes atteintes de PR.⁵ En 1998, il a été découvert que ces anticorps reconnaissent un épitope contenant la forme déiminée de l'arginine, appelée citrulline.^{6, 7} Les anticorps dirigés contre un peptide circulaire contenant de la citrulline, appelé CCP (Cyclic Citrullinated Peptide ou peptide cyclique citrulliné), sont considérés comme de meilleurs marqueurs pour distinguer les patients PR d'autres patients, par rapport au dépistage du facteur antipérinucléaire ou du FR.⁵⁻¹⁰ Les anticorps anti-protides/protéines citrullinées (ACPA) présentent en général une sensibilité supérieure au FR en début de PR, une meilleure spécificité et une bonne valeur prédictive.¹⁰ Les anticorps de certains patients PR négatifs avec les tests anti-CCP2 (deuxième génération) les plus utilisés sont réactifs face à d'autres protéines citrullinées,¹¹⁻¹⁴ ce qui laisse à penser qu'il existe d'autres épitopes absents de la séquence d'antigène CCP de deuxième génération.

L'intervention thérapeutique rapide est reconnue pour améliorer les résultats cliniques et réduire l'augmentation des lésions articulaires et de l'invalidité.¹⁵ Les critères de classification de l'ACR de 1987 pour la PR sont maintenant critiqués pour leur manque de sensibilité en début de maladie. En 2010, suite à l'initiative conjointe de l'American College of Rheumatology et de l'EULAR (European League against Rheumatism), une nouvelle série de critères de classification a été publiée¹⁶ et intègre les ACPA parmi les marqueurs sérologiques, parallèlement au FR, en faisant une distinction entre les taux d'ACPA et de FR faiblement ou fortement positifs.¹⁶

Le peptide cyclique citrulliné (CCP) utilisé comme antigène de troisième génération dans le test QUANTA Flash CCP3 a été développé en testant divers peptides citrullinés sur un grand nombre de patients PR et de sujets de contrôle.^{17, 18} Le QUANTA Flash CCP3 est un test CIA (immunodosage par chimiluminescence) très sensible, destiné à la détection et à la mesure des anticorps anti-CCP3, qui fournit des résultats semi-quantitatifs sur une large plage de mesure analytique, avec un accès aléatoire pratique, le chargement continu des échantillons et une durée de test courte.

Principes du test

Le peptide cyclique citrulliné synthétique est enduit sur des billes paramagnétiques, stockées sous forme lyophilisée dans la cartouche de réactifs. Lorsque la cartouche de test est prête à être utilisée pour la première fois, une solution tampon est ajoutée au tube contenant les billes pour les remettre en suspension avec le tampon. La cartouche de réactifs est ensuite chargée sur l'appareil BIO-FLASH.

L'appareil dilue un échantillon de sérum patient dans une cuvette en plastique jetable selon le rapport 1:17. De petites quantités de sérum patient dilué, les billes de CCP3 et le tampon de dosage sont tous placés dans une seconde cuvette, puis mélangés. Cette cuvette est incubée à 37 °C. Les billes sont ensuite magnétisées et lavées plusieurs fois. Puis, l'anticorps IgG antihumain conjugué à l'isoluminol est ajouté à la cuvette et incubé à 37 °C. De nouveau, les billes sont magnétisées et lavées plusieurs fois. Le conjugué d'isoluminol produit une réaction lumineuse lorsque les réactifs « déclencheurs » sont ajoutés dans la cuvette. Le système optique BIO-FLASH mesure la lumière produite par cette réaction en unités de luminescence relatives (RLU). Les RLU sont proportionnelles à la quantité de conjugué d'isoluminol lié, qui lui-même est proportionnel à la quantité d'anticorps anti-CCP3 liée au CCP3 sur les billes.

Pour la quantification des anticorps anti-CCP3, le test QUANTA Flash CCP3 utilise une courbe maîtresse prédéfinie spécifique au lot qui est chargée dans l'appareil par le biais du code-barres de la cartouche de réactifs. D'après la courbe maîtresse et les résultats obtenus par l'analyse de deux étalons, une courbe d'étalonnage spécifique à l'appareil est créée et sert à calculer les unités de chimiluminescence (CU) à partir de la valeur RLU obtenue pour chaque échantillon.

Réactifs

1. La cartouche de réactifs QUANTA Flash CCP3 contient les réactifs suivants pour 100 dosages :
 - a. Billes paramagnétiques enduites de CCP3, lyophilisées.
 - b. Tampon de dosage : de couleur rose, contenant des stabilisateurs de protéines et des conservateurs.
 - c. IgG marqueur : anticorps IgG antihumain marqué à l'isoluminol, placé dans une solution tampon, contenant des stabilisateurs de protéines et un conservateur.
2. Tampon de remise en suspension 6, 1 flacon : transparent, contenant une solution tampon, des stabilisateurs de protéines et des conservateurs.

Avertissements

1. L'azoture de sodium sert de conservateur. Il s'agit d'un poison qui peut être toxique en cas d'ingestion ou d'absorption oculaire ou cutanée. Cette substance peut réagir avec les canalisations en plomb ou en cuivre pour former des azotures métalliques potentiellement explosifs. Après l'évacuation des réactifs, laver à grande eau afin d'éviter des dépôts dans les canalisations et les éviers.
2. Utiliser un équipement de protection personnelle approprié pour travailler avec les réactifs fournis.
3. Les éclaboussures de réactifs doivent être nettoyées immédiatement. Respecter les réglementations environnementales locales, nationales et internationales en vigueur concernant l'élimination des déchets.

Précautions

1. Ce produit est à usage diagnostique *in vitro*.
2. Ce test doit uniquement être utilisé dans l'appareil BIO-FLASH.
3. Il est recommandé de respecter strictement le protocole de remise en suspension.
4. Une fois ouverte, cette cartouche de réactifs doit être conservée dans le carrousel de réactifs de l'appareil. Veiller à éviter les éclaboussures de réactifs la première fois que la cartouche de réactifs est placée dans l'appareil.
5. La contamination des réactifs par produit chimique peut être due à un nettoyage ou un rinçage inadaptés de l'appareil. Les résidus de produits chimiques courants en laboratoire, tels que le formol, l'eau de Javel, l'éthanol ou les détergents, peuvent provoquer des interférences avec le test. Veiller à suivre la procédure de nettoyage de l'appareil recommandée dans le manuel de l'utilisateur du BIO-FLASH.

Conditions de conservation

1. Conserver les cartouches de réactifs non ouvertes et le tampon de remise en suspension entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler.
2. Les réactifs sont stables jusqu'à la date de péremption lorsqu'ils sont conservés et manipulés conformément aux instructions.
3. Les cartouches de réactifs ouvertes doivent être conservées à l'intérieur de l'appareil. Le logiciel BIO-FLASH surveille la date de péremption (en cours d'utilisation) des cartouches de réactifs à bord de l'appareil, de même que la date de péremption du lot de réactifs (lors du stockage). Le système n'autorise pas l'utilisation d'une cartouche dont la date de péremption est dépassée.

Prélèvement, préparation et manipulation des échantillons

Ce test doit être réalisé sur des échantillons de sérum. Les échantillons ayant subi une contamination microbienne, thermo-traités ou contenant des particules visibles ne doivent pas être utilisés. Les échantillons contenant jusqu'à 10 mg/dL de bilirubine, 200 mg/dL d'hémoglobine, 1000 mg/dL de triglycérides et 224 mg/dL de cholestérol n'ont produit aucune interférence avec le test QUANTA Flash CCP3.

Suite au prélèvement, le sérum doit être séparé du caillot. Il est recommandé de conserver les échantillons dans les conditions suivantes :

1. Les échantillons peuvent être conservés jusqu'à 48 heures à température ambiante.
2. Les échantillons peuvent être conservés jusqu'à 14 jours entre 2 et 8 °C.
3. Si le test n'est pas effectué dans les 14 jours, ou pour expédier l'échantillon, congeler à -20 °C ou moins. Les échantillons peuvent être congelés et décongelés jusqu'à 3 fois. Bien agiter les échantillons congelés après décongélation et avant le test.

Procédure

Matériels fournis

- 1 Cartouche de réactifs QUANTA Flash CCP3
- 1 Tampon de remise en suspension 6
- 1 Pipette de transfert

Matériel supplémentaire requis mais non fourni

Appareil BIO-FLASH avec ordinateur

Rinçage du système BIO-FLASH System Rinse (réf. : 3000-8205)

Déclencheurs BIO-FLASH Triggers (réf. : 3000-8204)

Cuvettes BIO-FLASH Cuvettes (réf. : 3000-8206)

Étalons QUANTA Flash CCP3 Calibrators (réf. : 701126)

Contrôles QUANTA Flash CCP3 Controls (réf. : 701127)

Utilisation de l'analyseur par chimiluminescence BIO-FLASH

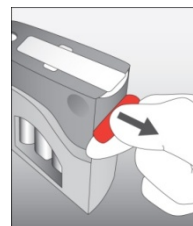
1. Consulter le manuel de l'utilisateur joint au système BIO-FLASH pour obtenir des instructions détaillées sur le fonctionnement de l'analyseur par chimiluminescence BIO-FLASH et du logiciel BIO-FLASH. Pour toute information complémentaire et pour résoudre les problèmes liés à ce test, contacter le service technique d'Inova Diagnostics à l'adresse ou au numéro de téléphone indiqués à la fin de cette notice.
2. Pour vider le conteneur de déchets solides, ouvrir le tiroir de déchets. Retirer le conteneur et jeter les cuvettes usagées. Remettre le conteneur de déchets solides en place, fermer le tiroir de déchets, puis cliquer sur **Yes** dans la fenêtre **Empty Waste Drawer**.
3. Pour remplacer les déclencheurs, cliquer sur le bouton **Bulks Inventory F9** (en haut à droite).
 - a. À l'écran **Inventory – Bulks**, cliquer sur le bouton **Triggers** à gauche. Une nouvelle fenêtre, intitulée **Add Triggers – Remove old bottles**, apparaît.
 - b. Ouvrir le tiroir de déchets et le retirer de l'appareil BIO-FLASH. Éliminer les cuvettes éventuellement présentes dans le tiroir de déchets secs. Cliquer sur **Yes** dans la fenêtre **Empty Waste Drawer**. Retirer les flacons de déclencheur de leur support et cliquer sur le bouton **Next**. Dévisser les anciens flacons de déclencheur de leur capuchon et les remplacer par de nouveaux. Veiller à procéder un flacon à la fois et à faire correspondre les couleurs des capuchons (blanc avec blanc et rouge avec rouge).
 - c. Suivre les instructions de la nouvelle fenêtre **Add Triggers – Add Trigger 2 bottle**. Une fois le code-barres accepté, placer le Déclencheur 2 sur le support blanc. Cliquer sur **Next**.
 - d. Suivre les instructions de la fenêtre **Add Triggers – Add Trigger 1 bottle**. Une fois le code-barres accepté, placer le Déclencheur 1 sur le support rouge. Cliquer sur **Finish**. Remettre le tiroir de déchets en place et le fermer.
4. Pour remplacer le conteneur de rinçage du système, cliquer sur le bouton **Bulks Inventory F9** (en haut à droite). À l'écran **Inventory – Bulks**, cliquer sur le bouton **Sys. Rinse**. Dans la nouvelle fenêtre **Add System Rinse – Remove bottles**, cliquer sur **Next**. Suivre les instructions de la nouvelle fenêtre **Add System Rinse – Add bottle**. Une fois le code-barres accepté, cliquer sur **Finish** si nécessaire.
5. Pour vider le conteneur de déchets liquides, cliquer sur le bouton **Fluid Waste** à l'écran **Inventory – Bulks**. Retirer les déchets liquides et les éliminer. Cliquer sur **Next**. Une fois le flacon vide remplacé, cliquer sur **Finish**.

Méthode

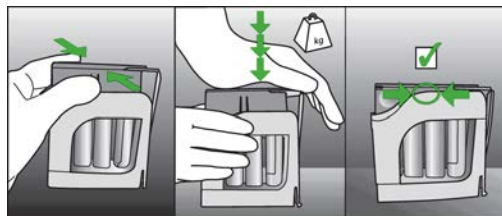
Préparation de la cartouche de réactifs

Lors de la première utilisation de la cartouche de réactifs, respecter les instructions suivantes pour l'installer correctement dans l'appareil BIO-FLASH. Remarque : ne pas utiliser la cartouche de réactifs en cas de détérioration visible.

1. Placer la cartouche de réactifs sur une surface solide. Maintenir la cartouche de réactifs en place d'une main. De l'autre main, saisir fermement la languette rouge, située à l'arrière de la cartouche de réactifs, et tirer pour la retirer complètement.



2. Appuyer sur les deux ailettes situées sur les côtés du capuchon perceur (partie grise) et appliquer une pression sur la partie supérieure de la cartouche de réactifs jusqu'à ce qu'elle s'enclenche en position verrouillée. Les ailettes ne doivent plus être visibles. **NE PAS RETOURNER LA CARTOUCHE UNE FOIS OUVERTE.**



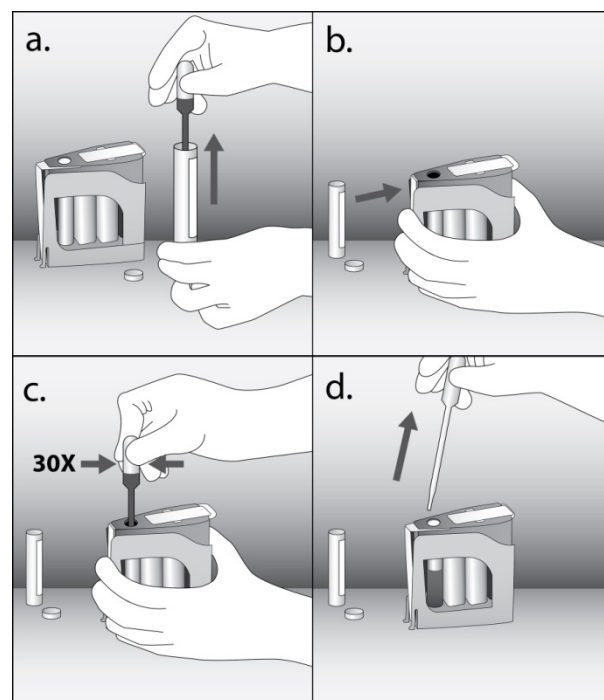
3. Remettre les microparticules de CCP3 en suspension :

- a. Retirer le capuchon du flacon de tampon de remise en suspension et aspirer le liquide dans la pipette de transfert fournie. Tout le contenu du flacon sera utilisé.

- b. Faire glisser le clapet du couvercle de la cartouche de réactifs en position ouverte en appuyant légèrement sur le côté étroit de la cartouche, tout en la maintenant dans cette position. Transférer avec précaution l'ensemble du contenu du flacon dans le tube de réactif à microparticules, à travers l'orifice unique situé en haut de la cartouche de réactifs.

- c. Mélanger le contenu du tube de réactif à microparticules en aspirant et en distribuant le liquide au moins 30 fois. Si des agrégats de billes sont visibles, continuer à mélanger la solution 30 fois supplémentaires. S'il est impossible de remettre les microparticules en suspension, **NE PAS UTILISER LA CARTOUCHE.**

- d. Veiller à distribuer tout le liquide avant de retirer la pipette du tube et de l'éliminer.



4. Retirer la pastille adhésive de la partie supérieure de la cartouche de réactifs pour faire apparaître les trois autres orifices.
5. Placer la cartouche de réactifs dans une fente ouverte du carrousel de réactifs de l'appareil BIO-FLASH.

Étalonnage du test

1. Chaque nouveau lot de cartouches de réactifs doit être étalonné avant la première utilisation. Le logiciel ne permet pas d'utiliser un nouveau lot avant qu'il ne soit étalonné.
2. Se reporter à la section intitulée **Étalons QUANTA Flash® CCP3 Calibrators 701126** de cette notice pour obtenir des instructions détaillées sur l'étalonnage de la cartouche de réactifs.
3. Une fois l'étalonnage validé, le lot de cartouches de réactifs en ayant fait l'objet est prêt à l'emploi.

Programmation et analyse des échantillons

1. Appuyer sur le bouton **Worklist** en haut de l'écran, puis sélectionner l'onglet **Racks** en bas.
2. Sélectionner le portoir d'échantillons à utiliser en le mettant en surbrillance à l'écran ou en scannant son code-barres avec le lecteur manuel. Scanner le nom de l'échantillon ou le saisir, puis sélectionner le type d'échantillon, le type de conteneur (tube/cupule) et sélectionner CCP3 dans le volet de dosages. Recommencer ces étapes pour tous les échantillons.
3. Charger les échantillons dans les positions sélectionnées du portoir, puis charger ce dernier dans le carrousel d'échantillons de l'appareil.
4. Si tous les matériels requis sont à bord de l'appareil, l'icône de démarrage apparaît en vert en haut de l'écran. Appuyer sur l'icône **Start F4** pour débiter le test.

Contrôle de qualité

Les contrôles QUANTA Flash CCP3 (vendus séparément sous la référence Inova 701127) contiennent à la fois des contrôles CCP3 positifs et négatifs. Se reporter à la section intitulée **Contrôles QUANTA Flash® CCP3 Controls 701127** de la notice pour obtenir des instructions détaillées sur la saisie des informations requises de chaque contrôle dans le logiciel, ainsi que sur l'analyse des contrôles. Il est recommandé d'analyser les contrôles une fois par jour où le test est pratiqué. Les utilisateurs doivent toutefois tenir compte des exigences réglementaires locales/nationales en vigueur.

Calcul des résultats

Une courbe maîtresse à sept points est générée par Inova pour chaque lot de QUANTA Flash CCP3. Ses paramètres sont codés dans le code-barres de chaque cartouche de réactifs. Lors de l'étalonnage, une courbe d'étalonnage propre à l'appareil est créée à partir de la courbe maîtresse pour convertir les valeurs RLU en valeurs CU. La réactivité des anticorps anti-CCP3 peut ensuite être classée selon le tableau ci-dessous.

<u>Réactivité</u>	<u>CU</u>
Négatif	< 20
Positif	≥ 20

La réactivité en unités CU est directement liée au titre de l'auto-anticorps présent dans l'échantillon patient. Les augmentations et diminutions de concentrations d'auto-anticorps patients sont reflétées par les hausses et chutes correspondantes en unités CU, qui sont proportionnelles à la quantité d'anticorps.

La plage de mesure analytique du dosage (déterminée par les points les plus bas et les plus élevés de la courbe maîtresse) s'échelonne de 4,6 CU à 2776,8 CU, ce qui correspond à la plage linéaire du dosage. Si le résultat d'un patient est inférieur à 4,6 CU, le système BIO-FLASH indique « < 4,6 CU ». Dans la mesure où cette valeur est inférieure à 20 CU, elle est considérée comme négative. Si le résultat d'un patient est supérieur à 2776,8 CU, le système BIO-FLASH indique « > 2776,8 CU ». Ce résultat est considéré comme positif. Le logiciel BIO-FLASH possède une option de réexécution automatique. Si cette option est choisie, l'appareil recommence automatiquement le dosage d'un échantillon dont le résultat est supérieur à 2776,8 CU, après avoir multiplié par 20 la dilution, pour que la valeur mesurée tombe dans la plage de mesure analytique. Le résultat final sera calculé par le logiciel. La valeur la plus élevée pouvant être mesurée est 2776,8 CU, la valeur la plus élevée pouvant être reportée est donc 55536 CU.

Interprétation des résultats

Il est conseillé à chaque laboratoire de vérifier la plage de référence fournie par le fabricant et d'établir sa propre plage normale selon ses contrôles et son groupe de patients, mais aussi en fonction des procédures qu'il a établies.

Il est suggéré d'inclure la déclaration suivante aux résultats rapportés par le laboratoire : « Les résultats suivants ont été obtenus avec un test CIA Inova QUANTA Flash CCP3. Les valeurs obtenues avec des méthodes de test de fabricants différents ne peuvent être utilisées de façon interchangeable. »

Limites du test

1. Cette trousse sert uniquement d'aide au diagnostic. Un résultat positif indique la présence potentielle de PR et doit être confirmé par des résultats cliniques et d'autres tests diagnostiques.
2. Les résultats obtenus par ce test ne constituent pas une preuve diagnostique de la présence ou de l'absence de la maladie.
3. Si les billes enduites de CCP3 ne sont pas correctement remises en suspension, les valeurs risquent d'être inférieures à celles obtenues avec des billes correctement remises en suspension.
4. Les caractéristiques de performance de ce test n'ont pas été établies pour d'autres matrices que le sérum.
5. L'interférence du facteur rhumatoïde n'a pas été testée.

Plage de référence

Le seuil du test a été déterminé à l'aide de 209 échantillons provenant de sujets de référence, répartis entre 169 échantillons de donneurs de sang apparemment sains, 20 échantillons de personnes porteuses d'une maladie auto-immune thyroïdienne, 13 échantillons de sujets avec hépatite B et 7 échantillons de sujets positifs pour l'hépatite C. Il a été établi au > 99^e centile des résultats obtenus sur les sujets de référence et une valeur de 20 CU lui a été affectée.

Valeurs attendues

Les taux d'anticorps anti-CCP3 ont été analysés à l'aide du QUANTA Flash CCP3 sur un panel de 146 donneurs de sang apparemment en bonne santé (80 hommes / 66 femmes, âgés de 17 à 60 ans, l'âge moyen et médian étant de 34 ans). Avec un seuil de 20,0 CU, un échantillon (0,7 %) se trouvait dans la plage positive du test QUANTA Flash CCP3. La concentration médiane était < 4,6 CU et les valeurs s'étendaient de < 4,6 à 31,1 CU.

Traçabilité

Il n'existe aucun étalon de référence international permettant de standardiser les tests des anticorps anti-CCP.

Les résultats sont directement inspirés des étalons internes de la courbe maîtresse.

Harmonisation avec le réactif de référence des CDC

Le réactif de référence des CDC pour les anticorps anti-peptides/protéines citrullinées (ACPA) (réf. IS2723 L/N 08-0202) a été testé, avec un résultat moyen de 379,5 CU.

À partir de la valeur de 100 U/mL attribuée au matériel de référence, la corrélation entre les valeurs CU et U/mL a été établie. D'après la corrélation obtenue, le logiciel BIO-FLASH est capable de convertir automatiquement les valeurs CU anti-CCP3 en valeurs U/mL.

La valeur seuil de 20 CU correspond à 5,3 U/mL.

Sensibilité et spécificité cliniques

Au total, 728 échantillons ont été utilisés dans le cadre de l'étude de validation clinique : 352 de patients souffrant de PR et 376 de contrôles. La population de contrôle se composait de patients souffrant de diverses maladies rhumatismales, autoimmunes et infectieuses, mais pas de contrôles en bonne santé.

Sensibilité et spécificité cliniques du test QUANTA Flash CCP3

Étude clinique (N=728)		Diagnostic			Analyse (confiance à 95 %)
		PR	Non PR	Total	
QUANTA Flash® CCP3	Positif	249	13	262	Sensibilité = 70,7 % (65,8-75,2 %)
	Négatif	103	363	466	Spécificité = 96,5 % (94,2-98,0 %)
	Total	352	376	728	

Répartition de la population de contrôle avec maladies et fréquence de la positivité aux anti-CCP3

Groupe de patients	N	Nombre de positifs	% positif
Spondylarthrite ankylosante	13	0	0,0 %
Infection à hépatite B	22	0	0,0 %
Infection à hépatite C	13	0	0,0 %
Arthrose	49	2	4,1 %
Pseudoarthrite rhizomélique	20	2	10,0 %
Arthrite psoriasique	14	1	7,1 %
LED	53	2	3,8 %
Infection à parvovirus	12	0	0,0 %
Infection à salmonelles	10	0	0,0 %
Maladie de Lyme	25	0	0,0 %
Rectocolite ulcéro-hémorragique	11	0	0,0 %
Hépatite chronique active auto-immune (HAI)	19	1	5,3 %
Maladie cœliaque (MC)	20	1	5,0 %
Syndrome de Sjögren	20	0	0,0 %
Autres maladies	75	4	5,3 %
Total des contrôles autres maladies	376	13	3,5 %

Comparaison des méthodes avec dispositif de référence

Tous les échantillons inclus dans l'étude de validation clinique ont aussi été testés avec la méthode ELISA de référence. Au total, 420 échantillons se situaient dans la plage de mesure analytique ; les données sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Comparaison de méthode (N=420)		CCP3 ELISA			Pourcentage de concordance (confiance à 95 %)
		Négatif	Positif	Total	
QUANTA Flash® CCP3	Négatif	177	13	190	Conc. positive : 94,2 % (90,3 – 96,6 %)
	Positif	19	211	230	Conc. négative : 90,3 % (85,4 – 93,7 %)
	Total	196	224	420	Conc. totale : 92,4 % (89,4 – 94,6 %)

Précision et reproductibilité

La précision du test QUANTA Flash CCP3 a été évaluée sur 8 échantillons contenant diverses concentrations d'anticorps anti-CCP3, conformément au document EP05-A2 du CLSI (Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods - Approved Guideline), avec des échantillons testés en double, deux fois par jour, pendant 20 jours. Les différentes formes de précision (intra-analyse, inter-analyses, d'un jour à l'autre et totale) ont été calculées et récapitulées dans le tableau ci-dessous :

Échantillon	N	Moyenne (CU)	Intra-analyse		D'un jour à l'autre		Inter-analyses		Total	
			Écart type	CV en %	Écart type	CV en %	Écart type	CV en %	Écart type	CV en %
1	80	11,7	0,68	5,8 %	0,41	3,5 %	0,00	0,0 %	0,80	6,8 %
2	80	21,3	0,97	4,6 %	0,74	3,5 %	0,68	3,2 %	1,40	6,6 %
3	80	21,4	0,77	3,6 %	0,87	4,1 %	0,60	2,8 %	1,31	6,1 %
4	80	23,0	1,01	4,4 %	0,64	2,8 %	0,00	0,0 %	1,20	5,2 %
5	80	55,9	1,43	2,6 %	2,14	3,8 %	1,09	1,9 %	2,80	5,0 %
6	80	195,1	8,78	4,5 %	1,26	0,6 %	6,00	3,1 %	10,71	5,5 %
7	80	1155,3	56,17	4,9 %	32,57	2,8 %	20,34	1,8 %	68,04	5,9 %
8	80	2210,3	119,90	5,4 %	36,58	1,7 %	42,25	1,9 %	132,29	6,0 %

La reproductibilité du test QUANTA Flash CCP3 a été évaluée sur 8 échantillons contenant diverses concentrations d'anticorps anti-CCP3. Trois échantillons ont été analysés sur 3 sites différents (sur trois instruments), en 4 répétitions, deux fois par jour pendant 5 jours. Cinq échantillons supplémentaires ont été analysés sur 3 sites différents (sur trois instruments), en 5 répétitions, une fois par jour pendant 5 jours. La reproductibilité entre les sites a été calculée ; elle est résumée dans le tableau ci-dessous :

ID échantillon	N	Moyenne (CU)	Précision entre sites (reproductibilité)	
			ET (CU)	CV (%)
1	120	9,3	0,0	0,0
2	120	35,1	1,1	3,0
3	120	207,9	4,1	2,0
4	75	16,0	0,5	3,2
5	75	24,4	0,5	1,9
6	75	767,5	11,5	1,5
7	75	1447,6	38,2	2,6
8	75	2274,4	0,0	0,0

Plage de mesure analytique

La limite de détection du test QUANTA Flash CCP3 s'élève à 478 RLU, valeur inférieure à la plage de mesure analytique du test. Cette limite a été déterminée en accord avec la recommandation EP17-A2 du CLSI, avec une proportion de faux positifs (alpha) inférieure à 5 % et de faux négatifs (bêta) inférieure à 5 % ; d'après la réalisation de 120 dosages, avec 60 mesures sur des blancs et 60 mesures sur des échantillons à faible concentration par lot, à l'aide de deux lots de réactifs. La limite de détection est de 410 RLU.

La plage de mesure analytique du test est comprise entre 4,6 CU et 2776,8 CU. Sa linéarité a été évaluée dans le cadre d'une étude conforme au document EP6-A du CLSI (Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline). Cinq échantillons de sérum avec différentes concentrations d'anticorps anti-CCP3 ont été dilués en série pour obtenir des valeurs qui couvrent la plage de mesure analytique. Tous ces échantillons ont présenté une linéarité de dilution individuelle et les données combinées ont produit les résultats suivants avec la régression linéaire :

Échantillons	Plage de test (CU)	Pente (IC à 95 %)	R ²
Tous	6,6 à 2772,3	1,07 (1,05 à 1,10)	0,99

QUANTA Flash® CCP3

Calibrators

Pour usage diagnostique *in vitro*. Complexité CLIA : modérée

RÉF **701126** Rx Only

Utilisation prévue

Les QUANTA Flash CCP3 Calibrators sont conçus pour une utilisation avec le test CIA QUANTA Flash CCP3 pour le dosage des anticorps IgG anti-CCP3 dans le sérum humain. Chaque étalon fournit un point de référence pour la courbe d'étalonnage qui sert à calculer les valeurs des unités.

Résumé et principes du test

Le test CIA QUANTA Flash CCP3 utilise une courbe maîtresse prédéfinie spécifique au lot, stockée dans le code-barres de la cartouche de réactifs. Les étalons QUANTA Flash CCP3 Calibrators sont destinés à produire une courbe d'étalonnage spécifique à l'appareil à partir des paramètres de la courbe maîtresse, le point de décision reposant sur les caractéristiques de performance et l'évaluation clinique du test CIA QUANTA Flash CCP3. Avant l'affectation de valeurs, les étalons sont testés sur plusieurs appareils, avec plusieurs lots de réactifs.

Réactifs

1. Étalon QUANTA Flash CCP3 Calibrator 1 : deux (2) tubes à code-barres contenant 0,7 mL de réactif prédilué, prêt à l'emploi. Étalons contenant des anticorps humains anti-CCP3 dans des stabilisateurs et des conservateurs.
2. Étalon QUANTA Flash CCP3 Calibrator 2 : deux (2) tubes à code-barres contenant 0,7 mL de réactif prédilué, prêt à l'emploi. Étalons contenant des anticorps humains anti-CCP3 dans des stabilisateurs et des conservateurs.

Avertissements

1. Toutes les substances d'origine humaine utilisées pour préparer les étalons de ce produit ont été testées et se sont avérées négatives aux anticorps anti-VIH, HBsAg et VHC par des méthodes approuvées par la FDA. Aucune méthode de test ne peut toutefois garantir que le VIH, le VHB et le VHC ou d'autres agents infectieux sont absents. Les étalons QUANTA Flash CCP3 doivent donc être manipulés de la même manière que les substances potentiellement infectieuses.¹⁹
2. Utiliser un équipement de protection personnelle approprié pour travailler avec les réactifs fournis.
3. Les éclaboussures de réactifs doivent être nettoyées immédiatement. Respecter les réglementations environnementales locales, nationales et internationales en vigueur concernant l'élimination des déchets.

Précautions

1. Ce produit est pour un usage diagnostique *in vitro*.
2. Les étalons QUANTA Flash CCP3 Calibrators sont conçus pour être utilisés avec le test QUANTA Flash CCP3.
3. Ne pas transférer les réactifs d'étalons dans des tubes secondaires. L'appareil utilise les codes-barres apposés sur les tubes pour mettre en correspondance les étalons avec le type de test approprié.

4. Une fois le tube d'étalon ouvert, il est utilisable pendant 8 heures maximum en restant débouché à bord de l'appareil, mais le réactif doit ensuite être jeté.
5. La contamination des réactifs par produit chimique peut être due à un nettoyage ou un rinçage inadaptés de l'appareil. Les résidus de produits chimiques courants en laboratoire, tels que le formol, l'eau de Javel, l'éthanol ou les détergents, peuvent provoquer des interférences avec le test. Veiller à suivre la procédure de nettoyage de l'appareil recommandée dans le manuel de l'utilisateur du BIO-FLASH.

Conditions de conservation

1. Conserver les étalons non ouverts entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler. Les réactifs sont stables jusqu'à la date de péremption dans des conditions de stockage et d'utilisation conformes.
2. Les étalons ouverts doivent être éliminés après 8 heures à bord de l'appareil sans bouchon.

Mode opératoire

1. Chaque nouveau lot de cartouches de réactifs doit être étalonné avant la première utilisation. Le logiciel ne permet pas d'utiliser un nouveau lot avant qu'il ne soit étalonné.
2. Chaque étalon doit être mélangé délicatement avant utilisation pour garantir son homogénéité. Éviter la formation de mousse car les bulles peuvent interférer avec la détection du niveau de liquide des appareils. Retirer le capuchon de chaque tube d'étalon et les placer tous les deux dans un portoir d'échantillons, les codes-barres pointant à travers les espaces du portoir. Placer le portoir d'échantillons dans le carrousel de l'appareil BIO-FLASH et fermer la porte. L'appareil lit les codes-barres sur les tubes d'étalons, puis identifie la cartouche de réactifs à utiliser. Consulter le manuel de l'utilisateur joint au système BIO-FLASH pour obtenir des instructions détaillées sur le fonctionnement de l'analyseur par chimiluminescence BIO-FLASH et le logiciel BIO-FLASH.
3. L'appareil analyse chaque étalon en triple. Une fois les étalons analysés, le logiciel doit valider l'étalonnage. À l'écran **Instrument Summary**, cliquer sur le bouton fléché **Choose more options – Ctrl-M (▼)**. Sélectionner **Calibration Ctrl-F3**. Dans la fenêtre **Calibration**, mettre le test souhaité en surbrillance, puis cliquer sur **Details**.
4. Dans la nouvelle fenêtre **Calibration Details**, sélectionner l'étalonnage qui vient d'être effectué. La courbe maîtresse apparaît en lignes pointillées, alors que la courbe d'étalonnage est représentée par une ligne pleine. Si les résultats de l'étalonnage sont valides, un bouton de validation apparaît dans l'angle inférieur gauche de l'écran. Cliquer sur le bouton **Validate Calibration**.
5. Une fois l'étalonnage validé, le lot de cartouches de réactifs en ayant fait l'objet est prêt à l'emploi. Il est recommandé de tester les contrôles QUANTA CCP3 (vendus séparément sous la référence 701127) après avoir étalonné un lot de cartouches de réactifs.

Traçabilité

Il n'existe aucun étalon de référence international permettant de standardiser les tests des anticorps anti-CCP.

Les résultats sont directement inspirés des étalons internes de la courbe maîtresse.

Harmonisation avec le réactif de référence des CDC

Le réactif de référence des CDC pour les anticorps anti-peptides/protéines citrullinées (ACPA) (réf. IS2723 L/N 08-0202) a été testé, avec un résultat moyen de 379,5 CU.

À partir de la valeur de 100 U/mL attribuée au matériel de référence, la corrélation entre les valeurs CU et U/mL a été établie. D'après la corrélation obtenue, le logiciel BIO-FLASH est capable de convertir automatiquement les valeurs CU anti-CCP3 en valeurs U/mL.

La valeur seuil de 20 CU correspond à 5,3 U/mL.

Limites

Ces étalons sont conçus pour 4 étalonnages. Le temps total pendant lequel les tubes d'étalons peuvent rester sans capuchon à l'intérieur du système ne doit pas dépasser 8 heures. Si les étalons restent à bord de l'appareil sans capuchon au-delà de la période préconisée, ils doivent être éliminés. L'utilisation du même tube d'étalon pendant plus de 8 heures peut entraîner un mauvais étalonnage du test et donc fournir des résultats erronés.

Controls

Pour usage diagnostique *In Vitro*. Complexité CLIA : modérée

RÉF

701127

Rx Only

Utilisation prévue

Les QUANTA Flash CCP3 Controls sont conçus pour une utilisation avec le test CIA QUANTA Flash CCP3 pour le contrôle qualité lors du dosage des anticorps IgG anti-CCP3 dans le sérum humain.

Résumé et principes du test

Les contrôles QUANTA Flash CCP3 Controls se composent d'un contrôle négatif et d'un contrôle positif. Chacun contient une quantité différente d'anticorps anti-CCP3. Les contrôles négatif et positif sont utilisés pour surveiller les performances analytiques du test CIA QUANTA Flash CCP3.

Réactifs

1. Contrôle négatif QUANTA Flash CCP3 Negative Control : deux (2) tubes à code-barres contenant 0,5 ml de réactif prêt à l'emploi. Contrôles contenant des anticorps humains anti-CCP3 dans des stabilisateurs et des conservateurs.
2. Contrôle positif QUANTA Flash CCP3 Positive Control : deux (2) tubes à code-barres contenant 0,5 ml de réactif prêt à l'emploi. Contrôles contenant des anticorps humains anti-CCP3 dans des stabilisateurs et des conservateurs.

Avertissements

1. Toutes les substances d'origine humaine utilisées pour préparer les contrôles de ce produit ont été testées et se sont avérées négatives aux anticorps anti-VIH, HBsAg et VHC par des méthodes approuvées par la FDA. Aucune méthode de test ne peut toutefois garantir que le VIH, le VHB et le VHC ou d'autres agents infectieux sont absents. Les contrôles QUANTA Flash CCP3 doivent donc être manipulés de la même manière que les substances potentiellement infectieuses.¹⁹
2. Utiliser un équipement de protection personnelle approprié pour travailler avec les réactifs fournis.
3. Les éclaboussures de réactifs doivent être nettoyées immédiatement. Respecter les réglementations environnementales locales, nationales et internationales en vigueur concernant l'élimination des déchets.

Précautions

1. Ce produit est à usage diagnostique *in vitro*.
2. Les contrôles QUANTA Flash CCP3 Controls sont conçus pour être utilisés avec le test QUANTA Flash CCP3.
3. Ne pas transférer les réactifs de contrôle dans des tubes secondaires. Les codes-barres apposés sur les tubes permettent à l'appareil d'identifier le contrôle.
4. Une fois ouvert, chaque tube de contrôle est utilisable jusqu'à 15 fois, avec une durée moyenne à bord de l'appareil de 10 minutes par utilisation, pour un total de 2 heures et 30 minutes.
5. La contamination des réactifs par produit chimique peut être due à un nettoyage ou un

rinçage inadaptés de l'appareil. Les résidus de produits chimiques courants en laboratoire, tels que le formol, l'eau de Javel, l'éthanol ou les détergents, peuvent provoquer des interférences avec le test. Veiller à suivre la procédure de nettoyage de l'appareil recommandée dans le manuel de l'utilisateur du BIO-FLASH.

Conditions de conservation

1. Conserver les contrôles non ouverts entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler. Les réactifs sont stables jusqu'à la date de péremption dans des conditions de stockage et d'utilisation conformes.
2. Les contrôles sont conçus pour 15 utilisations, avec une durée moyenne de 10 minutes par utilisation à bord de l'appareil. Le temps total pendant lequel les tubes de contrôles peuvent rester sans capuchon à l'intérieur de l'appareil ne doit pas dépasser 2 heures et 30 minutes. Au-delà, ils doivent être éliminés.
3. Pour une stabilité optimale, retirer les contrôles du système immédiatement après utilisation, et les conserver entre 2 et 8 °C, rebouchés, dans leur flacon d'origine.

Mode opératoire

Créer de nouveaux matériels CQ pour le test CCP3 :

1. Avant d'utiliser des contrôles QUANTA Flash CCP3 Controls pour la première fois, le nom, le lot, la date de péremption, la valeur (ou dose) et les informations sur l'écart type cible doivent être entrés dans le logiciel.
2. À l'écran **Instrument Summary**, cliquer sur le bouton fléché **Choose more options – Ctrl-M (▼)**. Sélectionner **QC Ctrl-F2**. Cliquer sur le bouton **New QC Material**.
3. Une fiche de données spécifique au lot est jointe à chaque trousse de contrôles. Commencer par saisir le nom, le numéro de lot et la date de péremption figurant sur la fiche dans le logiciel. Ensuite, cliquer sur le bouton **Add Assay**. À l'écran suivant, vérifier que la case **Show All Assays** est cochée. Sélectionner le test CCP3 dans la liste, puis cliquer sur **Add**. Pour finir, saisir la dose cible et l'écart type cible. Cliquer sur **Save**. Effectuer cette procédure pour les deux contrôles.

Créer un nouveau lot de matériels CQ existants :

1. Avant d'utiliser un nouveau lot de contrôles QUANTA Flash CCP3 Controls pour la première fois, le lot, la date de péremption, la valeur (ou dose) et les informations sur l'écart type cible doivent être entrés dans le logiciel.
2. À l'écran **Instrument Summary**, cliquer sur le bouton fléché **Choose more options – Ctrl-M (▼)**. Sélectionner **QC Ctrl-F2**. Mettre le test CCP3 en surbrillance dans la colonne de gauche. Ensuite, mettre le matériau de contrôle approprié en surbrillance à droite (« CCP3N » pour le contrôle négatif ou « CCP3P » pour le contrôle positif). Cliquer sur le bouton **New QC Lot**.
3. Une fiche de données spécifique au lot est jointe à chaque trousse de contrôles. Entrer les informations de cette fiche de données dans le logiciel. Elles doivent inclure le numéro de lot, la date de péremption, la dose cible et l'écart type cible. Si nécessaire, cliquer sur le bouton **Add Assay**. À l'écran suivant, vérifier que la case **Show All Assays** est cochée. Sélectionner le test CCP3 dans la liste, puis cliquer sur **Add**. Cliquer sur **Save**. Effectuer cette procédure pour les deux contrôles.

Il est recommandé d'utiliser les contrôles QUANTA Flash CCP3 Controls une fois par jour où le test est utilisé. L'utilisateur doit toutefois tenir compte des exigences réglementaires en vigueur.

Chaque contrôle doit être mélangé délicatement avant utilisation pour garantir son homogénéité. Éviter la formation de mousse car les bulles peuvent interférer avec la détection du niveau de liquide des appareils. Retirer le capuchon de chaque tube de contrôle et les placer tous les deux dans un portoir d'échantillons, les codes-barres pointant à travers les espaces du portoir. Placer le portoir d'échantillons dans le carrousel de l'appareil BIO-FLASH et fermer la porte. L'appareil lit les codes-

barres sur les tubes de contrôle, puis identifie la cartouche de réactifs à utiliser. Consulter le manuel de l'utilisateur joint au système BIO-FLASH pour obtenir des instructions détaillées sur le fonctionnement de l'analyseur par chimiluminescence BIO-FLASH et le logiciel BIO-FLASH.

Traçabilité

Il n'existe aucun étalon de référence international permettant de standardiser les tests des anticorps anti-CCP.

Les résultats sont directement inspirés des étalons internes de la courbe maîtresse.

Harmonisation avec le réactif de référence des CDC

Le réactif de référence des CDC pour les anticorps anti-peptides/protéines citrullinées (ACPA) (réf. IS2723 L/N 08-0202) a été testé, avec un résultat moyen de 379,5 CU.

À partir de la valeur de 100 U/mL attribuée au matériel de référence, la corrélation entre les valeurs CU et U/mL a été établie. D'après la corrélation obtenue, le logiciel BIO-FLASH est capable de convertir automatiquement les valeurs CU anti-CCP3 en valeurs U/mL.

La valeur seuil de 20 CU correspond à 5,3 U/mL.

Limites

Ces contrôles sont conçus pour 15 utilisations. L'étiquette apposée sur chaque tube de contrôle possède une rangée de 15 cases pouvant être cochées afin de suivre le nombre d'utilisations. Le temps total pendant lequel les tubes de contrôles peuvent rester sans capuchon à l'intérieur de l'appareil ne doit pas dépasser 2 heures et 30 minutes. Au-delà, ils doivent être éliminés.

Bibliographie

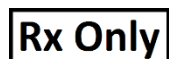
1. Wener MH: Rheumatoid Factors. Manual of Clinical Laboratory Immunology, NR Rose et al eds, American Society for Microbiology Press, 961-972 (2002).
2. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315-24.
3. Borretzen M et al: Rheumatoid Factors. Autoantibodies, Peter JB and Shoenfeld Y, eds, Elsevier Science B.V., 706-715 (1996).
4. Lee AN, Beck CE, Hall M. Rheumatoid factor and anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis: a review. *Clin Lab Sci.* 2008;21(1):15-8.
5. van Jaarsveld CHM et al: The prognostic value of the antiperinuclear factor, anti-citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in early arthritis. *Clin Exp Rheum* 17: 1689-1697 (1999).
6. Vossenaar ER and Van Venrooij WJ: Anti-CCP antibodies, a highly specific marker for (early) rheumatoid arthritis. *Clin Applied Immunol Rev* 4: 239-262 (2004).
7. Schellekens GA et al: Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest.* 101: 273-281 (1998).
8. Vittecoq O et al: Autoantibodies recognizing citrullinated rat filaggrin in an ELISA using citrullinated and non-citrullinated recombinant proteins as antigens are highly diagnostic for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 135: 173-180 (2004).
9. Saraux A et al: Value of antibodies to citrulline-containing peptides for diagnosing early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 30: 2535-2539 (2003).
10. Aggarwal R, Liao K, Nair R, Ringold S, Costenbader KH. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1472-83.
11. Pratesi F, Tommasi C, Anzilotti C, Puxeddu I, Sardano E, Di Colo G, Migliorini P. Antibodies to a new viral citrullinated peptide, VCP2: fine specificity and correlation with anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) and anti-VCP1 antibodies. *Clin Exp Immunol.* 2011;164(3):337-45.
12. Szekanecz Z, Soós L, Szabó Z, Fekete A, Kapitány A, Végvári A, Sipka S, Szücs G, Szántó S, Lakos G. Anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: as good as it gets? *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008;34:26-31.
13. Gyetvai A, Szekanecz Z, Soós L, Szabó Z, Fekete A, Kapitány A, Teodorescu M, Sipka S, Szegedi G, Lakos G. New classification of the shared epitope in rheumatoid arthritis: impact on the production of various anti-citrullinated protein antibodies. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:25-33.
14. Nicaise-Roland P, Nogueira L, Demattei C, de Chaisemartin L, Rincheval N, Cornillet M, Grootenboer-Mignot S, Dieudé P, Dougados M, Cantagrel A, Meyer O, Serre G, Chollet-Martin S. Autoantibodies to citrullinated fibrinogen compared with anti-MCV and anti-CCP2 antibodies in diagnosing rheumatoid arthritis at an early stage: data from the French ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:357-62.
15. Bukhari MA, Wiles NJ, Lunt M, Harrison BJ, Scott DG, Symmons DP, Silman AJ. Influence of disease-modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at five years: results from a large observational inception study. *Arthritis Rheum.* 2003;48:46-53.
16. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F, Hawker G. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1580-8.

17. Swart A, Burlingame RW, Gürtler I, Mahler M. Third generation anti-citrullinated peptide antibody assay is a sensitive marker in rheumatoid factor negative rheumatoid arthritis. Clin Chim Acta. 2012;414:266-72.
18. Szekanecz Z, Szabó Z, Zeher M, Soós L, Dankó K, Horváth I, Lakos G. Superior performance of the CCP3.1 test compared to CCP2 and MCV in the rheumatoid factor-negative RA population. Immunol Res. 2013;56:439-43.
19. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. Centers for Disease Control and Prevention/National Institute of Health, 5th Edition, 2007.

Symboles utilisés



Dispositif médical de diagnostic *in vitro*



Sur ordonnance



Consulter les instructions d'utilisation.



Limite de température



Ne pas réutiliser



Risques biologiques



Code du lot



Référence catalogue



Date de péremption



Fabricant



Représentant autorisé



Contenu suffisant pour < n > tests



Contrôle positif



Contrôle négatif



Étalon 1



Étalon 2



Carton en papier recyclable



Haut

QUANTA Flash est une marque déposée d'Inova Diagnostics Inc. BIO-FLASH est une marque déposée de Biokit S.A. © 2015

Fabriqué par :
Inova Diagnostics, Inc.
9900 Old Grove Road
San Diego, CA 92131
États-Unis d'Amérique

Service technique (États-Unis et Canada uniquement) : 877-829-4745
Service technique (en dehors des États-Unis) : 1 858-805-7950
support@inovadx.com

Représentant européen agréé :
Medical Technology Promedt Consulting GmbH
Altenhofstrasse 80
D-66386 St. Ingbert, Allemagne
Tél. : +49-6894-581020
Fax : +49-6894-581021
www.mt-procons.com

621125FR

Octobre 2015
Révision 3

