

REF 701303

Rx Only

Utilisation prévue

QUANTA Flash M2 (MIT3) est un dosage immunologique par chimiluminescence pour la mesure semi-quantitative des anticorps IgG anti-mitochondries dans le sérum humain. La présence de ces anticorps anti-mitochondries peut être utilisée en association avec des résultats cliniques et d'autres analyses de laboratoire pour faciliter le diagnostic de la cholangite biliaire primitive.

Résumé et explication du test

La cirrhose biliaire primitive (CBP), également appelée depuis peu cholangite biliaire primitive¹, est une maladie hépatique autoimmune chronique qui se caractérise par la destruction des petits canaux biliaires intrahépatiques. Cette destruction progressive des canaux provoque une atteinte fonctionnelle croissante du foie et, au fil du temps, peut engendrer une insuffisance hépatique et entraîner la nécessité d'une transplantation hépatique.^{2,3} L'étiologie de la CBP est inconnue, bien qu'une composante génétique et le sexe puissent avoir une importance dans le développement de la maladie.^{2,4,5}

La CBP se manifeste généralement entre 30 et 65 ans et affecte plus souvent les femmes que les hommes (rapport femme:homme de 9:1).^{4,5} La CBP est présente dans tous les groupes ethniques et sur toute la surface du globe.⁴ Sa prévalence est estimée à 40 pour 100 000 personnes aux États-Unis.⁷

Les anticorps anti-mitochondries (AMA), détectés par immunofluorescence indirecte, sont le marqueur sérologique traditionnel de la CBP.⁸ Bien que les anticorps anti-mitochondries aient été décrits chez un maximum de 90 % des patients atteints de CBP, certaines études ont observé une prévalence significativement inférieure.⁹

Les premières études ont décrit 9 sous-types d'antigènes mitochondriaux, appelés de M1 à M9.¹⁰ Dans la majorité des sérums, les autoanticorps reconnaissent la fraction de l'antigène M2. Les principaux composants de l'antigène M2 se sont avérés faire partie du complexe 1-oxo-acide déshydrogénase. Les antigènes spécifiques ont été identifiés comme des sous-unités E2 du complexe pyruvate-déshydrogénase (PDC-E2), du complexe 2-oxo-acide déshydrogénase à chaîne ramifiée (BCOADC-E2) et du complexe 2-oxo-glutarate-déshydrogénase (OGDC-E2).¹⁰ L'identification de ces antigènes a permis le développement de tests antigéniques spécifiques.

Les tests ELISA anti-M2 de première génération utilisaient le PDC-E2 comme substrat primaire pour détecter les anticorps spécifiques de la CBP. Toutefois, alors que 75 à 90 % des patients atteints de CBP prouvée par analyse histologique présentaient des anticorps anti-PDC-E2, environ 10 % d'entre eux ont des anticorps anti-BCOADC-E2 ou anti-OGDC-E2 seulement.^{11,12} Pour combler cette lacune diagnostique, un clone hybride doté d'une triple expression (MIT3) des épitopes immunodominants du PDC-E2, du BCOADC-E2 et du OGDC-E2 a été développé.^{13,14} Les tests ELISA basés sur le M2 (MIT3) ont fait la preuve de leurs performances supérieures par rapport aux tests ELISA conventionnels basés sur le PDC-E2 et à l'immunofluorescence indirecte.¹³

Principes du test

L'antigène recombinant M2 (MIT3), contenant les épitopes immunodominants du PDC-E2, du BCOADC-E2 et de l'OGDC-E2, est immobilisé sur les 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.

À l'aide de la fonction de rinçage du système, l'appareil dilue selon un rapport 1:23 un échantillon de sérum de patient dans une cuvette en plastique jetable. Un échantillon de sérum patient dilué, les billes couplées au M2 (MIT3) et le tampon de dosage sont placés dans une seconde cuvette, puis mélangés. Cette cuvette est alors incubée à 37 °C. Les billes sont ensuite magnétisées et lavées à plusieurs reprises. L'anticorps IgG antihumain conjugué à l'isoluminol est ensuite 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 luminescente lorsque les réactifs « déclencheurs » sont ajoutés dans la cuvette. Le système optique BIO-FLASH mesure la lumière produite par cette réaction en unités relatives de lumière (RLU). Les valeurs de RLU sont proportionnelles à la quantité de conjugué d'isoluminol lié, qui lui-même est proportionnel à la quantité d'anticorps anti-M2 (MIT3) liée à l'antigène sur les billes.

Le test QUANTA Flash M2 (MIT3) 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. Selon les résultats obtenus en testant trois étalons, une courbe d'étalonnage spécifique à l'appareil est générée. Le logiciel s'en sert pour calculer les unités de chimiluminescence (CU) à partir des valeurs RLU obtenues pour chaque échantillon.

Réactifs

1. La QUANTA Flash M2 (MIT3) Reagent Cartridge contient les réactifs suivants pour 50 dosages :
 - a. Billes paramagnétiques enduites de M2 (MIT3), lyophilisées.
 - b. Assay buffer : de couleur rose, contenant des stabilisateurs de protéines et des conservateurs.
 - c. Tracer IgG : anticorps IgG antihumain marqué à l'isoluminol, contenant du tampon, des stabilisateurs de protéines et un conservateur.
2. Resuspension buffer, 1 flacon : de couleur rose, contenant du tampon, des stabilisateurs de protéines et des conservateurs.

Avertissements

1. L'azoture de sodium est utilisé comme conservateur. Cette substance peut réagir avec les canalisations en plomb ou en cuivre pour former des azotures métalliques potentiellement explosifs. Rincer les évier (s'ils sont utilisés pour éliminer le réactif) avec de grands volumes d'eau pour éviter l'accumulation d'azoture.
2. Utiliser un équipement de protection individuelle approprié pour travailler avec les réactifs fournis.
3. Nettoyer immédiatement les éclaboussures de réactifs. Respecter toutes les législations environnementales nationales, régionales et locales relatives à l'élimination des déchets.

Précautions

1. Ce test doit uniquement être utilisé dans l'appareil BIO-FLASH.
2. Il est recommandé de respecter strictement le protocole de remise en suspension.
3. Une fois ouverte, cette cartouche de réactifs doit être conservée dans le carrousel de réactifs de l'appareil. Veiller à éviter les déversements de réactifs la première fois que la cartouche est placée dans l'appareil.
4. La contamination par produit chimique des réactifs peut être due à un nettoyage ou un rinçage incorrect 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 d'entreposage

1. Conserver les cartouches de réactifs non ouvertes et le tampon de remise en suspension à une température comprise entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler. Les réactifs sont stables jusqu'à la date de péremption lorsqu'ils sont conservés et manipulés conformément aux instructions.
2. 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 dans 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, ou ayant été thermotraités, ou bien contenant des particules visibles, ne doivent pas être utilisés. Les échantillons contenant jusqu'à 1 mg/ml de bilirubine, 2 mg/ml d'hémoglobine, 1 000 mg/dl de triglycérides, 333 mg/dl de cholestérol, 35 mg/ml d'IgG, 0,75 mg/ml d'acide ursodésoxycholique, 0,3 mg/ml de prednisone, 9,1 mg/ml de méthotrexate, 18 mg/ml de cholestyramine, 18 mg/ml de colestipol, 1 mg/ml d'hydroxyzine, 0,12 UI/ml d'aspartate aminotransférase, 3,5 mg/ml de cholestérol HDL ou 153 UI/ml de facteur rhumatoïde IgM n'ont produit aucune interférence avec le test QUANTA Flash M2 (MIT3).

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, le 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

Matériel fourni

- 1 QUANTA Flash M2 (MIT3) Reagent Cartridge
- 1 Resuspension buffer
- 1 Pipette de transfert

Matériel supplémentaire requis, mais non fourni

- Appareil BIO-FLASH avec ordinateur
- BIO-FLASH System Rinse (réf. : 3000-8205)
- BIO-FLASH Triggers (réf. : 3000-8204)
- BIO-FLASH Cuvettes (réf. : 3000-8206)
- QUANTA Flash M2 (MIT3) Calibrators (réf. : 701301)
- QUANTA Flash M2 (MIT3) Controls (réf. : 701302)

Utilisation de l'analyseur de chimiluminescence BIO-FLASH

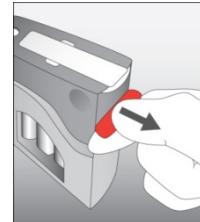
1. Consulter le manuel de l'utilisateur joint au système BIO-FLASH pour obtenir des instructions détaillées sur le fonctionnement de l'analyseur de chimiluminescence BIO-FLASH et le logiciel BIO-FLASH. Pour toute information complémentaire et pour résoudre les problèmes liés à ce test, contacter le service technique d'Inova Diagnostics, Inc. à l'adresse ou au numéro de téléphone indiqué à la fin de cette notice.
2. Pour vider le conteneur de déchets solides, ouvrir le tiroir à 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 à déchets et le retirer de l'appareil BIO-FLASH. Éliminer les cuvettes éventuellement présentes dans le tiroir à 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 des neufs. Veiller à remplacer 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

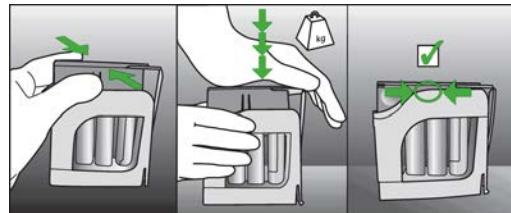
Préparation de la cartouche de réactifs

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 dessus pour la retirer complètement.

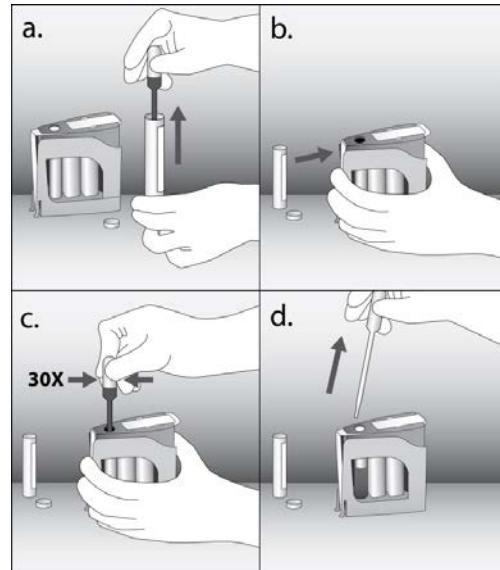


2. Appuyer sur les deux ailettes situées sur les côtés du capuchon perceur (partie grise) et appuyer sur la partie supérieure de la cartouche de réactifs jusqu'à ce qu'elle s'enclenche en position verrouillée. Les ailettes ne doivent plus être visibles. **NE PAS RETOURNER LA CARTOUCHE UNE FOIS OUVERTE.**



3. Remettre les microparticules de M2 (MIT3) 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 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 **QUANTA Flash® M2 (MIT3) Calibrators 701301** 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 concerné 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 M2 (MIT3) dans le volet de dosages. Recommencer cette procédure 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 matériaux requis sont dans l'appareil, l'icône de démarrage apparaît en vert en haut de l'écran. Appuyer sur l'icône **Start F4** pour débuter le test.

Contrôle de la qualité

Les QUANTA Flash M2 (MIT3) Controls (vendus séparément sous la référence Inova 701302) contiennent à la fois des contrôles M2 (MIT3) positifs et négatifs. Se reporter à la section intitulée **QUANTA Flash® M2 (MIT3) Controls 701302** 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 d'utilisation du dosage. Les utilisateurs doivent toutefois tenir compte des exigences réglementaires nationales ou locales en vigueur.

Calcul des résultats

Une courbe maîtresse est créée par Inova pour chaque lot de QUANTA Flash M2 (MIT3). 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-M2 (MIT3) peut ensuite être classée selon le tableau ci-dessous.

<u>Réactivité</u>	<u>CU</u>
Négative	< 20
Positive	≥ 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 test s'étend de 1,2 CU à 3000,0 CU. Si le résultat d'un patient est inférieur à 1,2 CU, le système BIO-FLASH indique « < 1,2 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 3000,0 CU, le système BIO-FLASH indique « > 3000,0 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 3000,0 CU, après avoir multiplié la dilution par 20 pour que la valeur mesurée figure dans la plage de mesure analytique. Le résultat final est calculé par le logiciel en tenant compte du facteur de dilution supplémentaire. La valeur la plus élevée pouvant être mesurée est 3000,0 CU, la valeur la plus élevée pouvant être reportée est donc 60 000 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 le test d'immunodosage par chimiluminescence Inova QUANTA Flash M2 (MIT3). Les valeurs obtenues avec des méthodes de test de fabricants différents ne doivent pas être utilisées de façon interchangeable ».

Limites du test

1. Il peut arriver que des patients atteints de CBP ne soient pas positifs aux anticorps M2 (MIT3).
2. Les résultats de ce test doivent être utilisés conjointement aux résultats cliniques et à d'autres examens sérologiques.
3. Si les billes revêtues de M2 (MIT3) 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 des matrices autres que le sérum.

Seuil (plage de référence)

Le seuil du test a été déterminé à partir de 180 échantillons issus d'un groupe de patients de référence et comprenant 100 donneurs en bonne santé apparente, 30 patients atteints de maladies infectieuses, 20 patients atteints de maladie cœliaque et 30 patients présentant une polyarthrite rhumatoïde. Le seuil a été établi au 99^e centile des résultats obtenus pour les sujets de référence et des résultats des échantillons positifs caractérisés pour les anticorps anti-mitochondries, afin de garantir une différenciation optimale entre les positifs et les négatifs. Il a été défini sur une valeur de 20 CU.

Valeurs attendues

Les taux d'anticorps anti-mitochondries ont été analysés à l'aide du QUANTA Flash M2 (MIT3) sur un panel de 100 donneurs de sang en bonne santé apparente (50 femmes / 50 hommes, âgés de 17 à 57 ans, l'âge moyen et médian étant de 34 ans). Avec un seuil de 20 CU, 2 échantillons (2,0 %) étaient positifs avec le test QUANTA Flash M2 (MIT3). La concentration moyenne était de 2,8 CU et les valeurs s'étendaient de < 1,2 à 91,4 CU.

Traçabilité

Il n'existe aucun sérum de référence international permettant de standardiser les tests des anticorps anti-M2 (MIT3).

Sensibilité et spécificité cliniques

Au total, 586 échantillons ont été utilisés dans l'étude de validation clinique, y compris 151 échantillons de patients CBP et 435 échantillons de contrôle de patients atteints de différentes maladies hépatiques et gastro-entérologiques, d'autres syndromes autoimmuns et de diverses maladies infectieuses. En outre, 14 échantillons provenant de patients avec sclérodermie généralisée cutanée limitée ont été testés.

Répartition des échantillons et taux de positivité des anticorps anti-mitochondries dans l'étude de validation :

Groupe de patients	N	N positif	% positif
Hépatite autoimmune de type 1 (HAI1)	41	2	4,9%
Hépatite autoimmune de type 2 avec anticorps LKM1 positifs (HAI2)	28	0	0,0 %
Cholangite primitive sclérosante	21	0	0,0 %
Cancer du foie	10	0	0,0 %

Groupe de patients	N	N positif	% positif
Maladie coeliaque	19	0	0,0 %
Virus de l'hépatite B (VHB)	10	0	0,0 %
Virus de l'hépatite C (VHC)	25	0	0,0 %
Syphilis	10	0	0,0 %
Rectocolite ulcéro-hémorragique	26	0	0,0 %
Maladie de Crohn	10	0	0,0 %
Hépatite alcoolique	20	0	0,0 %
Myopathies inflammatoires idiopathiques (MII)	8	0	0,0 %
Lupus érythémateux disséminé (LED)	8	0	0,0 %
Syndrome de Sjögren (SS)	4	0	0,0 %
Syndrome de Creyx et Lévy	20	0	0,0 %
Diabète de type 1	30	0	0,0 %
Ostéoporose	28	1	3,6 %
Fatigue chronique	30	1	3,3 %
Maladies cutanées	30	0	0,0 %
Hépatotoxicité d'origine médicamenteuse	9	0	0,0 %
Hypothyroïdie	30	0	0,0 %
Contrôles utilisés pour les calculs de spécificités	417	4	1,0%
Autre : Sclérodermie généralisée cutanée limitée*	14	5	35,7%
Autre : Chevauchement HAI/CBP**	4	4	100,0%
CBP	151	127	84,1%
Total	586	-	-

* La littérature indique une prévalence plutôt élevée de la CBP chez les patients atteints de sclérodermie généralisée cutanée, par rapport à la population générale.¹⁵⁻¹⁷ Les échantillons de sclérodermie généralisée cutanée limitée ont donc été exclus des calculs de sensibilité et de spécificité.

** Quatre échantillons avec à la fois HAI et CBP ont été exclus de tous les calculs de sensibilité et de spécificité.

La sensibilité et la spécificité cliniques du test QUANTA Flash M2 (MIT3) ont été analysées dans le tableau ci-dessous :

Analyse clinique comprenant tous les échantillons CBP (N=568)		QUANTA Flash M2 (MIT3)			Analyse (confiance à 95 %)
		Positif	Négatif	Total	
Diagnostic	CBP	127	24	151	Sensibilité : 84,1% (77,4 à 89,1%)
	Contrôles	4	413	417	Spécificité : 99,0% (97,6 à 99,6%)
	Total	131	437	568	

La cohorte d'échantillons CBP contenait un total de 20 négatifs à l'AMA pour les échantillons patients IIF, dont seulement 4 étaient positifs pour le test QUANTA Flash M2 (MIT3). La sensibilité clinique a été recalculée en excluant ces échantillons patients de CBP négatifs à l'AMA IIF, avec les résultats suivants :

Analyse clinique excluant les échantillons CBP négatifs à l'AMA IIF (N=548)		QUANTA Flash M2 (MIT3)			Analyse (confiance à 95 %)	
		Positif	Négatif	Total		
Diagnostic	CBP	123	8	131	Sensibilité : 93,9% (88,4 à 96,9%)	
	Contrôles	4	413	417	Spécificité : 99,0% (97,6 à 99,6%)	
	Total	127	421	548		

Comparaison des méthodes avec dispositif de référence

Quatre cent neuf échantillons provenant de l'étude de validation clinique ont été testés à la fois avec le QUANTA Flash M2 (MIT3) et le test ELISA de prédiction, ainsi que 8 échantillons de CBP supplémentaires produisant des résultats autour du seuil de l'essai, pour un total de 417 échantillons.

Sur les 417 échantillons, les résultats se trouvaient dans la plage de mesure analytique du test QUANTA Flash pour 174 échantillons. Les résultats de la comparaison sont indiqués dans les tableaux ci-dessous. Les données ont été analysées de 2 manières, en considérant les résultats équivoques avec ELISA d'abord comme positifs puis comme négatifs.

Comparaison des méthodes - Dans la plage de mesure analytique (N=174) ELISA équivoques=positif		QUANTA Flash M2 (MIT3)			% concordance (confiance à 95 %)	
		Négatif	Positif	Total		
ELISA de référence	Négatif	71	7	78	% de concordance négatif : 91,0 % (82,6 % à 95,6 %)	
	Positif	13	83	96	% de concordance positif : 86,5 % (78,2 % à 91,9 %)	
	Total	84	90	174	% de concordance total : 88,5 % (82,9 % à 92,4 %)	

Comparaison des méthodes - Dans la plage de mesure analytique (N=174) ELISA équivoques=négatif		QUANTA Flash M2 (MIT3)			% concordance (confiance à 95 %)	
		Négatif	Positif	Total		
ELISA de référence	Négatif	73	12	85	% de concordance négatif : 85,9 % (76,9 % à 91,7 %)	
	Positif	11	78	89	% de concordance positif : 87,6 % (79,2 % à 93,0 %)	
	Total	84	90	174	% de concordance total : 86,8 % (80,9 % à 91,0 %)	

Fidélité et reproductibilité

La fidélité du test QUANTA Flash M2 (MIT3) a été évaluée sur 7 échantillons contenant diverses concentrations d'anticorps anti-mitochondries, conformément au document EP5-A3 du CLSI (Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Procedures - Approved Guideline). Les échantillons ont été analysés en double, deux fois par jour, pendant 20 jours. Les différentes formes de fidélité (intra-analyse, inter-analyses, d'un jour à l'autre et totale) ont été calculées et récapitulées dans le tableau ci-dessous.

QUANTA Flash M2 (MIT3)			Intra-analyse (répétabilité)		Inter-analyses		D'un jour à l'autre		Total	
ID d'échantillon	N	Moyenne (CU)	ET (CU)	CV (%)	ET (CU)	CV (%)	ET (CU)	CV (%)	ET (CU)	CV (%)
N	80	8,5	0,4	4,2	0,2	2,4	0,0	0,3	0,4	4,8
P	80	45,4	1,2	2,7	1,0	2,2	0,6	1,3	1,7	3,7

1	80	21,2	0,7	3,1	0,5	2,3	0,5	2,3	1,0	4,5
2	80	18,3	0,5	2,6	0,2	1,1	0,2	0,8	0,5	2,9
3	80	277,3	7,4	2,7	5,3	1,9	0,0	0,0	9,1	3,3
4	80	1007,5	39,3	3,9	25,3	2,5	15,0	1,5	49,1	4,9
5	80	2183,7	119,6	5,5	78,7	3,6	85,2	3,9	166,6	7,6

La reproductibilité (entre laboratoires) du test QUANTA Flash M2 (MIT3) a été évaluée sur 9 échantillons contenant diverses concentrations d'anticorps anti-mitochondries, conformément au document EP5-A3 du CLSI (Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Procedures - Approved Guideline). Les échantillons ont été analysés en 5 répétitions, une fois par jour pendant 5 jours, de façon à produire 25 points de données par échantillon, par site. La précision entre les sites a été calculée ; elle est résumée dans le tableau ci-dessous :

QUANTA Flash M2 (MIT3)			Précision entre sites (reproductibilité)	
ID d'échantillon	Nombre de répétitions	Moyenne (CU)	ET (CU)	CV (%)
1	75	9,3	0,8	9,1
2	75	11,1	0,4	3,4
3	75	22,9	1,4	6,2
4	75	30,5	1,1	3,5
5	75	53,7	2,8	5,2
6	75	404,3	31,4	7,8
7	75	617,8	50,4	8,2
8	75	939,4	59,1	6,3
9	75	2182,7	44,9	2,1

Plage de mesure analytique

La plage de mesure analytique du test s'étend de 1,2 CU à 3000,0 CU. La linéarité de la plage de mesure analytique a été évaluée par une étude conforme au document EP6-A du CLSI (Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline). Six échantillons de sérum avec différentes concentrations d'anticorps anti-M2 (MIT3) ont été dilués en série pour obtenir des valeurs qui couvrent la plage de mesure analytique. Ces 6 échantillons ont présenté une linéarité de dilution individuelle et les données combinées ont produit les résultats suivants avec la régression linéaire :

Échantillon	Pente (IC à 95 %)	R ²
Tous les échantillons (n=6)	1,02 (1,00 à 1,04)	1,00

En raison de la spécificité variable des anticorps dirigés contre les 3 épitopes antigéniques M2 (MIT3) dans les échantillons de patients, il n'est pas possible de diluer de façon linéaire tous les sérums en restant dans la plage de mesure analytique.

La limite de détection du test QUANTA Flash M2 (MIT3) s'élève à 0,6 CU. 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 240 dosages, avec 60 mesures sur des blancs et 60 mesures sur des échantillons à faible concentration avec 2 lots de réactifs. La limite du blanc est de 0,4 CU.

La limite de détection du test QUANTA Flash M2 (MIT3) s'élève à 1,2 CU et a été déterminée en accord avec la recommandation EP17-A2 du CLSI, d'après 60 déterminations et un objectif d'erreur totale de 25 %, d'après le modèle Westgard. La limite de quantification a été définie comme limite inférieure de la plage de mesure analytique.

REF 701301

Rx Only

Utilisation prévue

Les QUANTA Flash M2 (MIT3) Calibrators sont conçus pour une utilisation avec le test CIA QUANTA Flash M2 (MIT3) pour le dosage des anticorps IgG anti-mitochondries dans du 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

L'immunodosage par chimiluminescence (CIA) QUANTA Flash M2 (MIT3) utilise une courbe maîtresse prédéfinie spécifique au lot, stockée dans le code-barres de la cartouche de réactifs. Les QUANTA Flash M2 (MIT3) 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 QUANTA Flash M2 (MIT3) CIA. Avant l'affectation de valeurs, les étalons sont testés sur plusieurs appareils et avec plusieurs lots de réactifs.

Réactifs

1. QUANTA Flash M2 (MIT3) Calibrator 1 : deux (2) tubes à code-barres étiquetés contenant 0,3 ml de réactif prédilué, prêt à l'emploi. Étalons contenant des anticorps humains anti-M2 (MIT3) dans des stabilisateurs et des conservateurs.
2. QUANTA Flash M2 (MIT3) Calibrator 2 : deux (2) tubes à code-barres étiquetés contenant 0,3 ml de réactif prédilué, prêt à l'emploi. Étalons contenant des anticorps humains anti-M2 (MIT3) dans des stabilisateurs et des conservateurs.
3. QUANTA Flash M2 (MIT3) Calibrator 3 : deux (2) tubes à code-barres étiquetés contenant 0,3 ml de réactif prédilué, prêt à l'emploi. Étalons contenant des anticorps humains anti-M2 (MIT3) 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 l'absence de VIH, de VHB et de VHC ou d'autres agents infectieux. Les QUANTA Flash M2 (MIT3) Calibrators doivent donc être manipulés de la même manière que les substances potentiellement infectieuses.¹⁸
2. Utiliser un équipement de protection individuelle approprié pour travailler avec les réactifs fournis.
3. Nettoyer immédiatement les éclaboussures de réactifs. Respecter toutes les législations environnementales nationales, régionales et locales relatives à l'élimination des déchets.

Précautions

1. Les QUANTA Flash M2 (MIT3) Calibrators sont conçus pour être utilisés avec le test QUANTA Flash M2 (MIT3).
2. 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.

3. Une fois le tube d'étalon ouvert, il est utilisable jusqu'à 8 heures débouché à bord de l'appareil, mais le réactif doit ensuite être jeté.
4. La contamination par produit chimique des réactifs peut être due à un nettoyage ou un rinçage incorrect 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 d'entreposage

1. Conserver les étalons non ouverts entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler. Les réactifs sont stables jusqu'à la date de péremption lorsqu'ils sont conservés et manipulés conformément aux instructions.
2. Les étalons ouverts doivent être éliminés après 8 heures à bord de l'appareil sans bouchon.

Procédure

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 dans un portoir d'échantillons, les codes-barres visibles 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 de chimiluminescence BIO-FLASH et le logiciel BIO-FLASH.
3. L'appareil analyse chaque étalon en double. 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 dosage 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 concerné est prêt à l'emploi. Il est recommandé de tester les contrôles QUANTA Flash M2 (MIT3) Controls (vendus séparément sous la référence 701302) après avoir étalonné un lot de cartouches de réactifs.

Traçabilité

Il n'existe aucun sérum de référence international permettant de standardiser les tests des anticorps anti-M2 (MIT3).

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 sont laissés sans capuchon à l'intérieur du système pendant plus longtemps, 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.

REF 701302

Rx Only

Utilisation prévue

Les QUANTA Flash M2 (MIT3) Controls sont conçus pour une utilisation avec le test CIA QUANTA Flash M2 (MIT3) pour le contrôle qualité lors du dosage des anticorps IgG anti-mitochondries dans le sérum humain.

Résumé et principes du test

Les QUANTA Flash M2 (MIT3) se composent d'un contrôle négatif et d'un contrôle positif. Chacun contient une quantité différente d'anticorps anti-M2 (MIT3). Les contrôles négatif et positif sont utilisés pour surveiller les performances analytiques du test CIA QUANTA Flash M2 (MIT3).

Réactifs

1. QUANTA Flash M2 (MIT3) Negative Control : deux (2) tubes à code-barres contenant 0,5 ml de réactif prêt à l'emploi. Contrôles contenant des anticorps humains anti-M2 (MIT3) dans des stabilisateurs et des conservateurs.
2. QUANTA Flash M2 (MIT3) Positive Control : deux (2) tubes à code-barres contenant 0,5 ml de réactif prêt à l'emploi. Contrôles contenant des anticorps humains anti-M2 (MIT3) 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 l'absence de VIH, de VHB et de VHC ou d'autres agents infectieux. Les QUANTA Flash M2 (MIT3) Controls doivent donc être manipulés de la même manière que les substances potentiellement infectieuses.¹⁸
2. Utiliser un équipement de protection individuelle approprié pour travailler avec les réactifs fournis.
3. Nettoyer immédiatement les éclaboussures de réactifs. Respecter toutes les législations environnementales nationales, régionales et locales relatives à l'élimination des déchets.

Précautions

1. Les QUANTA Flash M2 (MIT3) Controls sont conçus pour être utilisés avec le test QUANTA Flash M2 (MIT3).
2. Ne pas transférer les réactifs de contrôles dans des tubes secondaires. Les codes-barres apposés sur les tubes permettent à l'appareil d'identifier le contrôle.
3. 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.
4. La contamination par produit chimique des réactifs peut être due à un nettoyage ou un rinçage incorrect 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 d'entreposage

1. Conserver les contrôles non ouverts entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler. Les réactifs sont stables jusqu'à la date de péremption lorsqu'ils sont conservés et manipulés conformément aux instructions.
2. Les contrôles ouverts peuvent être utilisés jusqu'à 15 fois, avec une durée moyenne à bord de l'appareil de 10 minutes par utilisation. 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. Si les contrôles sont laissés ouverts à bord de l'appareil pour une durée totale de plus de 2 heures et demie, 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.

Procédure

Créer de nouveaux matériels CQ pour le test M2 (MIT3) :

1. Avant d'utiliser les QUANTA Flash M2 (MIT3) 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 kit de contrôle. 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 M2 (MIT3) 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 QUANTA Flash M2 (MIT3) 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 M2 (MIT3) en surbrillance dans la colonne de gauche. Ensuite, mettre le matériel de contrôle approprié en surbrillance à droite (« M2N » pour le contrôle négatif ou « M2P » pour le contrôle positif). Cliquer sur le bouton **New QC Lot**.
3. Une fiche de données spécifique au lot est jointe à chaque kit de contrôle. Saisir 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 M2 (MIT3) dans la liste, puis cliquer sur **Add**. Cliquer sur **Save**. Effectuer cette procédure pour les deux contrôles.

Il est recommandé d'utiliser les QUANTA Flash M2 (MIT3) Controls une fois par jour d'utilisation du test. L'utilisateur doit toutefois tenir compte des exigences réglementaires nationales et locales 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 de chimiluminescence BIO-FLASH et le logiciel BIO-FLASH.

Traçabilité

Il n'existe aucun sérum de référence international permettant de standardiser les tests des anticorps anti-M2 (MIT3).

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. Si les contrôles sont laissés ouverts à bord de l'appareil pour une durée plus longue, ils doivent être éliminés.

Références

1. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DE, Lindor K, Ma X, Mackay IR, Parés A, Tanaka A, Vierling JM, Poupon R. **Changing Nomenclature for PBC: From 'Cirrhosis' to 'Cholangitis'.** *Am J Gastroenterol*. 2015, 10: 1536-8.
2. Kaplan, M.M, Gershwin ME. **Primary biliary cirrhosis.** *N Engl J Med* 2000, **335**: 1570-1580.
3. Heathcote EJ. **Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines.** *Hepatology* 2000, **31**: 1005-1013.
4. Feld JJ, Heathcote EJ. **Epidemiology of autoimmune liver disease.** *J Gastroenterol Hepatol* 2003, **18**: 1118-1128.
5. Talwalker JA, Lindor KD. **Primary biliary cirrhosis.** *Lancet* 2003, **362**: 53-61.
6. Kim WR, Lindor KD, Locke GR, Theureau TM, Homberger HA, Batts KP, Yawn BP, Petz JL, Melton LJ, Dickson ER. **Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a US community.** *Gastroenterology* 2000, **119**: 1631-1636.
7. Muratori P, Muratori L, Gershwin ME, Czaja AJ, Pappas G, Maccariello S, Granito A, Cassani F, Loria P, Lenzi M, Bianchi FB. **'True' antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis, low sensitivity of the routine assays, or both?** *Clin Exp Immunol* 2004, **135**: 154-158.
8. Berg PA, Klein R. **Mitochondrial antigens and autoantibodies: from anti-M1 to anti-M9.** *Klin Wochenschr* 1986, **64**: 897-909.
9. Fussey SP, Guest JR, James OF, Bassendine MF, Yeaman SJ. **Identification and analysis of the major M2 autoantigens in primary biliary cirrhosis.** *Proc Natl Acad Sci USA* 1988, **85**: 8654-8658.
10. Miyakawa H, Abe K, Kitazawa E, Kikuchi K, Fujikawa H, Matsushita M, Kawaguchi N, Kako M. **Detection of anti-branched chain 2-oxo acid dehydrogenase complex (BCOADC)-E2 antibody in primary biliary cirrhosis by ELISA using recombinant fusion protein.** *Autoimmunity* 1999, **30**: 11-20.
11. Vergani D, Bogdanos DP. **Positive markers in AMA-negative PBC.** *Am J Gastroenterol* 2003, **98**: 241-243.
12. Moteki S, Leung PS, Coppel RL, Dickson ER, Kaplan MM, Munoz S, Gershwin ME. **Use of a designer triple expression hybrid clone for three different lipoyl domain for the detection of antimitochondrial autoantibodies.** *Hepatology* 1992, **15**: 367-372.
13. Leung PS, Iwayama T, Prindiville T, Chuang DT, Ansari AA, Wynn RM, Dickson R, Coppel R, Gershwin ME. **Use of designer recombinant mitochondrial antigens in the diagnosis of primary biliary cirrhosis.** *Hepatology* 1992, **15**: 367-372.
14. Miyakawa H, Tanaka A, Kikuchi K, Matsushita M, Kitazawa E, Kawaguchi N, Fujikawa H, Gershwin ME. **Detection of antimitochondrial autoantibodies in immunofluorescent AMA-negative patients with primary biliary cirrhosis using recombinant autoantigens.** *Hepatology* 2001, **34**: 243-248.
15. Cavazzana I, Ceribelli A, Taraborelli M, Fredi M, Norman G, Tincani A, Satoh M, Franceschini F. **Primary biliary cirrhosis-related autoantibodies in a large cohort of Italian patients with systemic sclerosis.** *J Rheumatology* 2011, **38(10)**: 2180-2185.
16. Assassi S1, Fritzler MJ, Arnett FC, Norman GL, Shah KR, Gourh P, Manek N, Perry M, Ganesh D, Rahbar MH, Mayes MD. **Primary biliary cirrhosis (PBC), PBC autoantibodies, and hepatic parameter abnormalities in a large population of systemic sclerosis patients.** *J Rheumatology* 2009, **36(10)**: 2250-2256.
17. Zheng B, Vincent C, Fritzler MJ, Senécal JL, Koenig M, Joyal F. **Prevalence of Systemic Sclerosis in Primary Biliary Cholangitis Using the New ACR/EULAR Classification Criteria.** *J Rheumatology* 2016, pii: jrheum.160243. [Epub ahead of print]
18. **Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL) 5th Edition.** Centers for Disease Control/National Institute of Health, 2009.

Symboles utilisés

IVD	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>		Fabricant
CE	Conformité aux normes européennes		Représentant autorisé
	Consulter les instructions d'utilisation		Contenu suffisant pour < n > tests
	Limite de température		Contrôle positif
	Ne pas réutiliser		Contrôle négatif
	Risques biologiques		Étalon 1
LOT	Code du lot		Étalon 2
CAL 3	Étalon 3	REF	Référence catalogue
	Haut		Carton en papier recyclable
	Date de péremption	Rx Only	Uniquement sur ordonnance selon la FDA américaine

QUANTA Flash est une marque déposée d'Inova Diagnostics Inc. BIO-FLASH est une marque déposée de Biokit S.A. © 2017

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

621300FR

Octobre 2017
Révision 3

