



Anticorps anti-transglutaminase tissulaire (tTG) IgA ELISA

IVD

ENCART DU PRODUIT

REF 37801 IgA-tTG ELISA 96 Tests

UTILISATION PRÉVUE

Technique de dosage immunoenzymatique de type ELISA destinée à la détection et à la semi-quantification des anticorps anti-transglutaminase tissulaire IgG humains dans le sérum humain, destinée à fournir un support dans le diagnostic chez les patients présentant un déficit en IgA souffrant d'une maladie cœliaque (CD).

RÉSUMÉ ET EXPLICATION

La maladie cœliaque (CD) est une maladie digestive chronique causée par une réaction autoimmune contre le gluten, une protéine qui se trouve dans le blé. Elle se caractérise par des dommages occasionnés aux villosités absorbantes et par une hyperplasie des cryptes de l'intestin grêle. Les symptômes comprennent la diarrhée, une perte de poids et une anémie provoquée par une mauvaise absorption du fer et de l'acide folique. Une maladie cœliaque active augmente les risques de malignité gastrointestinale¹, de stérilité², d'ostéoporose et d'épilepsie et d'autres syndromes neurologique⁴. La maladie cœliaque est traitée par un régime exempt de gluten.

La maladie est fréquente au sein de la population caucasienne européenne. Dans la mesure où la maladie est transmise génétiquement et que la population caucasienne européenne et américaine possède une ascendance commune, on présume que la prévalence actuelle de la maladie cœliaque aux États-Unis est supérieure à celle qui a été notée par le passé. Des tests sérologiques ont été développés afin de soutenir le diagnostic de la maladie cœliaque (à savoir la méthode ELIA par anticorps anti-endomysial (EMA), anticorps anti-réticuline IFA and anticorps anti-gliadine). Récemment, Dieterich et al⁵ ont identifié l'antigène associé avec l'antigène anti-endomysial comme étant la transglutaminase tissulaire (tTG). Cela a rendu possible la création d'un test de type ELISA pour les anticorps anti-endomysial qui serait moins subjectif que les méthodes par immunofluorescence habituelles.

La transglutaminase (EC 2.3.2.13) est une famille différente d'enzymes dépendant du Ca²⁺ présentant des gènes, des structures et des fonctions biologiques distinctes⁶. Ces enzymes sont omniprésentes et hautement conservées à travers les espèces⁷. De toutes les transglutaminases humaines, la tTG (transglutaminase tissulaire) est la plus répandue. Bien qu'étant à l'origine une enzyme intracellulaire, la tTG peut être sécrétée par des cellules et peut être accumulée dans la matrice extracellulaire⁸. La tTG peut jouer un rôle dans la stabilisation de la matrice extracellulaire, en fonctionnant comme une colle biologique extrêmement efficace. Les auto-anticorps contre la tTG peuvent interrompre ou perturber son bon fonctionnement, en se traduisant par des altérations histologiques et pathologiques qui apparaissent dans la maladie cœliaque. Le tTG est une substance d'analyse importante pour le diagnostic de la maladie cœliaque^{5,9,10,11}.

PRINCIPES DE LA MÉTHODE

L'antigène transglutaminase tissulaire est lié aux puits d'une plaquette de puits en polystyrène, suivi par un blocage des sites sans réaction afin de limiter l'agglutination non spécifique. Les régulateurs, les calibreurs et le sérum dilué du patient sont ajoutés aux puits séparés, en permettant aux anticorps anti-tTG présents de se lier à l'antigène immobilisé. L'échantillon non lié est éliminé par lavage et un conjugué d'anticorps à marquage enzymatique IgA humain est ajouté à chaque puits. Ces anticorps conjugués à une enzyme se lient de manière spécifique à l'immunoglobuline humaine de la classe IgA. Après élimination par lavage de tout le conjugué non lié, le substrat spécifique de la phosphatase alcaline (pNPP - paranitrophénylphosphate) est alors ajouté aux puits. La réaction enzymatique est arrêtée et l'intensité du changement de la couleur, qui est proportionnelle à la concentration d'anticorps, est lue par un spectrophotomètre à 405 nm. Les résultats sont exprimés en unités ELISA par millilitre (EU)/ml.



RÉACTIFS

Stockage et préparation

Entreposer tous les réactifs à 2-8°C. **Ne pas congeler.** Ne pas utiliser si le réactif n'est pas clair ou si un précipité est présent. Tous les réactifs doivent être amenés à température ambiante (20-25°C) avant l'usage. Quand elle est entreposée à 2-8°C, la solution de lavage reconstituée est stable jusqu'à la date d'expiration du kit. Reconstituer la solution de lavage dans 1 litre avec de l'eau distillée ou de l'eau désionisée. Les bandes des microplaques à puits enduites sont destinées à être utilisées une fois seulement.

Précautions

Destiné à un usage diagnostique in vitro Tous les composants humains dérivés utilisés ont été testés pour HBsAg, HCV, HIV 1 et 2 et HTLV et se sont révélés négatifs sur la base des tests qui sont exigés par l'administration FDA. Cependant, les dérivés du sang humain et les spécimens des patients doivent toujours être considérés comme étant potentiellement infectieux. Il faut appliquer de bonnes pratiques de laboratoire au cours du stockage, de la distribution et de la manipulation de ces matériaux¹⁷.

AVERTISSEMENT – L'azide de sodium (NaN₃) peut réagir avec les tuyauteries en plomb et en cuivre pour former des azides de métal qui sont très explosifs. Au moment de l'élimination des liquides, rincer avec de grands volumes d'eau afin de prévenir l'intensification de l'azide. L'azide de sodium peut être toxique en cas d'ingestion. En cas d'ingestion, il faut immédiatement signaler l'accident au directeur du laboratoire ou au centre antipoison.

Les instructions doivent être suivies exactement dans l'ordre dans lequel elles sont fournies dans la présente brochure de l'équipement pour garantir l'obtention de résultats valables. Il ne faut pas échanger les composants de l'équipement avec d'autres provenant d'autres sources si ce n'est ceux qui portent le même numéro de catalogue d'A. Menarini Diagnostics S.r.l..

Il faut avoir recours à de bonnes techniques de laboratoire pour minimiser la contamination microbienne et chimique. Ne pas utiliser après l'expiration de la date de péremption.

Matériel fourni

Menarini™ IgA-tTG ELISA **REF** 37801

Les kits contiennent les réactifs suffisants pour effectuer 96 tests chacun.

12 x 8	MICROPLATE tTG	Micro-lamelle avec micropuits individuels, revêtus d'antigène tTG.
1 x 1,5 ml	CALIBRATOR A tTG *	Calibreur A (<i>couvercle vert</i>), prêt à l'emploi. Contient sérum humain positif anticorps anti- tTG.
1 x 1,5 ml	CALIBRATOR B tTG *	Calibreur B (<i>couvercle violet</i>), prêt à l'emploi. Contient sérum humain positif anticorps anti- tTG.
1 x 1,5 ml	CALIBRATOR C tTG *	Calibreur C (<i>couvercle bleu</i>), prêt à l'emploi. Contient sérum humain positif anticorps anti- tTG.
1 x 1,5 ml	CALIBRATOR D tTG *	Calibreur D (<i>couvercle jaune</i>), prêt à l'emploi. Contient sérum humain positif anticorps anti- tTG.
1 x 1,5 ml	CONTROL + tTG *	Régulateur positif (<i>couvercle rouge</i>), prêt à l'emploi. Contient sérum humain positif anticorps anti- tTG.
1 x 1,5 ml	CONTROL - *	Régulateur négatif (<i>couvercle blanc</i>), prêt à l'emploi. Contient sérum humain.
1 x 12 ml	IgA-CONJ ALKPHOS *	Conjugué Alk. phos. anti-IgG humaines. Code couleur rose.


 1 x 60 ml **DIL** *

Diluant pour sérum prêt à l'emploi. Code couleur bleue.

 1 x 12 ml **SUBSTRATE** *

Substrat enzymatique prêt à l'emploi. Contient du pNPP. **Protéger de la lumière.**

 1 x 12 ml **STOP**
Solution d'arrêt prête à l'emploi.

 2 x **BUF WASH**
Tampon de lavage en poudre. Reconstituer pour 1 litre/flacon.

 * Contient < 0.1% NaN₃
Symboles utilisés sur les étiquettes:
LOT Numéro de lot

 REF Numéro de référence catalogue

A utiliser avant

Température de conservation

Lire les instructions d'utilisation

IVD Pour usage diagnostique In vitro

Fabricant

Nombre de tests

Matériel nécessaire mais non fourni

- Pipettes en mesure de délivrer de 5 µl à 1000 µl
- Bouchons de pipette jetables
- Éprouvettes de test propres 12 x 75 mm et porte-éprouvettes de test
- Eau distillée ou désionisée
- Lecteur de microplaque en mesure de lire des valeurs d'absorption à 405 nm. Si un lecteur de microplaque à double longueur d'onde est disponible, le filtre de référence doit être placé à 600-650 nm.
- Pissette en plastique pour contenir la solution de lavage diluée
- Compte-minutes
- Serviettes de papier absorbant
- Nettoyeur automatique de microplaque en mesure de dispenser 200 µl

RÉCOLTE DES SPÉCIMENS ET MANIPULATION

Seuls des spécimens de sérum doivent être utilisés dans cette procédure. Des spécimens grossièrement hémolysés, lipémiques ou frappés de contamination microbienne peuvent avoir une influence sur les résultats de l'essai et ne devraient pas être utilisés. Entreposer les spécimens à 2 - 8°C pendant un laps de temps qui ne doit pas dépasser une semaine. Dans le cas d'un stockage plus long, les spécimens de sérum devraient être congelés. Éviter des congélations et des décongélations répétées des échantillons.

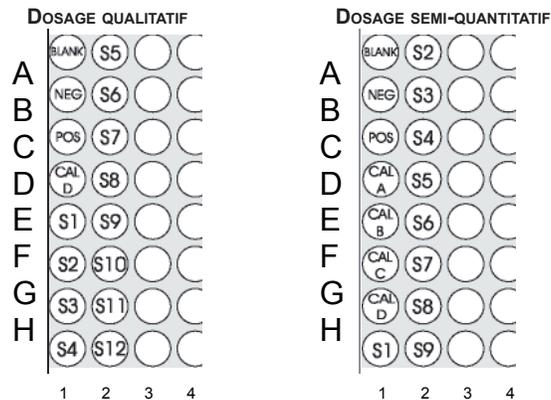
PROCÉDURE
Notes de procédure

- Avant de commencer l'essai, il faut lire les présentes instructions avec soin.
- Amener tous les réactifs et les échantillons à température ambiante (20-26°C) pendant 30 minutes. Remettre le sachet dans le réfrigérateur immédiatement après son utilisation.

- Préparer toutes les dilutions des échantillons de patient avant de commencer le test.
- **Remettre immédiatement les bandes inutilisées dans le sachet contenant des produits dessiccateurs et sceller avec soin pour limiter le plus possible l'exposition à la vapeur d'eau.**
- Étape du lavage : Le recours à une bonne technique de lavage s'avère fondamentale. **On conseille de recourir à un dispositif automatique de lavage de la microplaque.**
- Utiliser une pipette multicanaux en mesure de délivrer simultanément sur 8 puits. Cela accélère le processus et permet d'obtenir une période d'incubation plus constante.
- Un chronométrage soigneux est important. Les périodes d'incubation commencent après avoir dispensé les réactifs.

Procédure d'essai

1. **TOUS LES RÉACTIFS DOIVENT ÊTRE AMENÉS À TEMPÉRATURE AMBIANTE (20-26°C) AVANT USAGE.**
2. Étiqueter le feuillet du protocole pour indiquer l'emplacement du spécimen dans la microplaque. Une bonne pratique de laboratoire consiste à traiter les échantillons en double.
3. **Dosage qualitatif** : utiliser seulement le calibre D. **Dosage semi-quantitatif** Utiliser les calibres A - D comme montré dans l'exemple ci-dessous.



4. Préparer une dilution **1:51** d'échantillon de patient en mélangeant **10 µl** d'échantillon de patient **0.5 ml** de diluant de sérum.
5. Ajouter **100 µl** de calibres, de régulateurs positif et négatif et d'échantillons de patient dilués dans les micropuits appropriés indiqués dans le dossier du protocole. 3
Note : Inclure un puits qui contient **100 µl** du diluant de sérum à titre de réactif à blanc. Mettre le lecteur ELISA à zéro par rapport au réactif à blanc. L'absorption de ce puits ne doit pas être supérieure à 0,3.
6. Incuber **60 minutes** (\pm 5 minutes) à température ambiante sur une surface plane.
7. Étape du lavage : Aspirer soigneusement le contenu de chaque puits. Ajouter 200-300µL de la solution de lavage *reconstituée* aux puits et, ensuite, aspirer. Répéter cette séquence trois fois pour un total de quatre lavages. Renverser la plaque et la tapoter sur un matériau absorbant pour enlever tout le fluide résiduel après le dernier lavage. Ne pas sécher complètement les puits.
8. Ajouter 1 00µL de conjugué à chaque puits.
9. Faire incuber les puits pendant 30 minutes.
10. Étape du lavage : Recommencer l'étape 7.
11. Ajouter 1 00µL de substrat d'enzyme à chaque puits.



12. Incuber pendant 30 minutes (\pm 5 min) à température ambiante.
13. Ajouter 1 00 μ L de solution d'arrêt à chaque puits. Maintenir la même séquence et chronométrage pour l'addition de la solution d'arrêt que celle qui fut utilisée pour le substrat d'enzyme. Lire l'absorption (OD) de chacun des puits à 405nm dans l'heure qui suit la réaction.
14. Lire l'absorption (OD) de chaque puits à 405nm, en utilisant un lecteur de microplaques à simple ou à double longueur d'onde (405/630nm) par rapport au réactif à blanc programmé sur une absorption zéro.

Contrôle de qualité

Des calibreurs, des régulateurs positif et négatif et un réactif à blanc doivent être utilisés à chaque essai pour vérifier l'intégrité et l'exactitude du test. La lecture de l'absorption du réactif à blanc doit être inférieure à 0,3. Le calibreur A doit présenter une mesure de l'absorption qui ne doit pas être inférieure à 1 sans quoi le test doit être recommencé. Le contrôle négatif doit être inférieur à 20 EU/ml. Si le test est effectué en double, il faut prendre la moyenne des deux lectures pour déterminer la concentration d'anticorps anti-transglutaminase tissulaire humaine. Quand on procède à des dosages qualitatifs, la densité optique du calibreur D doit être supérieure à celle du régulateur négatif et inférieure à l'absorption du régulateur positif. Pour les dosages semi-quantitatifs, le régulateur positif doit fournir des valeurs dans la plage figurant sur la fiole. Nous conseillons de tester les échantillons limites avec un échantillon frais pris à une date plus tardive pour garantir l'exactitude.

RÉSULTATS

Calculs

Les concentrations des échantillons de patient peuvent être déterminées par l'une ou l'autre de ces deux méthodes :

1. DOSAGE QUALITATIF

Abs. de l'échantillon d'essai

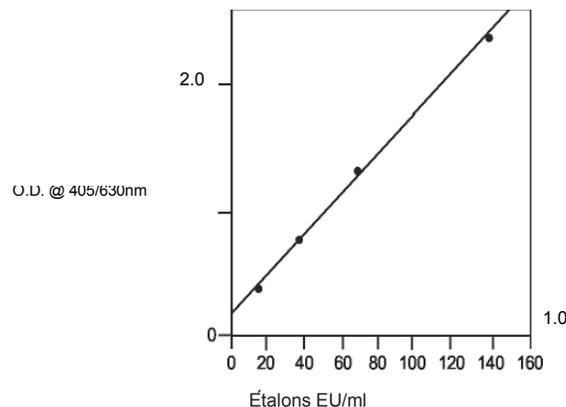
----- X EU/ml de Calibreur D = EU/ml Échantillon de test

Abs. de calibreur D

2. DOSAGE SEMI-QUANTITATIF

Relever l'absorption du Calibreur A à D par rapport à leur concentration respective sur un papier quadrillé linéaire-linéaire. Relever la concentration en EU/ml sur l'axe des abscisses contre l'absorption sur l'axe des ordonnées et tracer la courbe meilleure. Déterminer les concentrations des échantillons de patient de la courbe par rapport à sa valeur d'absorption correspondante.

Anti-tTG IgA Courbe D'étalonnage





Calibreur

Les calibreurs prêts à l'emploi sont inclus pour fournir la semi-quantification et doivent être utilisés à chaque opération. Les échantillons patients qui contiennent les niveaux d'anticorps les plus élevés peuvent produire des taux d'absorption plus élevés que ceux du calibreur A. Pour déterminer des valeurs semi-quantitatives précises, ces échantillons de sérum doivent être encore dilués de telle manière qu'ils s'inscrivent dans la plage de la courbe du calibreur quand on refait l'essai. Pour la détermination EU/ml, multiplier les unités obtenues par le facteur de dilution.

Interprétation

Ce qui figure ci-dessous sert uniquement comme guide pour l'interprétation des résultats. Chaque laboratoire doit déterminer ses propres valeurs normales.

Anti-tTG Valeur	Interprétation
<20 EU/ml	Neg (-)
20 – 25 EU/ml	Indéterminé
>25 EU/ml	POS (+)

LIMITES DE LA PROCÉDURE

Le test Menarini™ anti-ttG IgA ne devrait pas être exécuté sur des échantillons grossièrement hémolysés, contaminés du point de vue microbien ou lipémiques. Cette méthode doit uniquement être utilisée pour le test d'échantillons de sérum humain. Les résultats obtenus servent seulement comme aide dans le diagnostic et ne doivent pas être interprétés comme un diagnostic par eux-mêmes. Chez les patients souffrant de maladie cœliaque avec déficience en IgA, les anticorps anti-tTG peuvent être négatifs.

VALEURS ATTENDUES

Les valeurs attendues dans une population normale sont négatives (< 20 EU/ml pour les adultes et les enfants). Cependant, on a remarqué que certains individus apparemment sains, asymptomatiques peuvent apparaître positifs pour les anticorps anti-tTG IgA.

L'incidence des anticorps anti-transglutaminase tissulaire a été étudiée par plusieurs chercheurs et les conclusions sont résumées dans le Tableau 1 du présent document.

L'incidence et les niveaux des anticorps anti-tTG dépendent de l'état de l'alimentation. Les niveaux de ces anticorps diminuent et deviendront finalement négatif chez les malades avec maladie cœliaque qui suivent un régime exempt de gluten. De la même façon, les niveaux de ces anticorps augmenteront et les anticorps anti-tTG peuvent devenir positifs quand les malades atteints de maladie cœliaque qui suivaient un régime sans gluten passent à un régime avec gluten^{9,10}.

DONNÉES DE RENDEMENT

L'utilité de la méthode ELISA par anticorps anti-tTG IgA Menarini™ a été déterminée en comparant les résultats avec :

- une autre méthode anti-tTG IgA ELISA disponible dans le commerce.
- La méthode anticorps anti-endomysial par immunofluorescence Menarini™

Plage normale : Un total de 213 échantillons a été testé. Parmi ceux-ci, 64 étaient des donateurs du sang normaux et 149, obtenus d'un laboratoire de référence, étaient testés négatifs pour les anticorps anti-endomysial. De ces 213 échantillons testés pour les anticorps à la tTG, 3 seulement ont été testés comme positifs, en fournissant une spécificité du test de 99%.

Spécificité et sensibilité comparatives :

A. Anticorps anti-endomysial contre anticorps tTG ELISA IgA Menarini™. Un total de 244 échantillons a été testé pour les anticorps anti-endomysium en utilisant un kit anticorps anti-endomysial Menarini™ et les résultats des anticorps anti-endomysial ont été comparés avec la méthode ELISA anti tTG IgA Menarini™. Les résultats figurent ci-dessous.



		Menarini™ anti-tTg IgA		
		POS (+)	NEG (-)	TOT (=)
Menarini™ EMA	POS (+)	86	9	95
	NEG (-)	1	148	149
	TOT (=)	87	157	244

relative specificity: 96%
 relative sensitivity: 91%
 relative agreement: 99%

B. Menarini™ anti-tTG ELISA contre une autre méthode ELISA anti-tTG IgA disponible dans le commerce : Un total de 137 échantillons ont été testés sur le kit ELISA anticorps anti-tTG IgA et d'autres kits anti-tTG IgA disponibles dans le commerce. Les résultats sont les suivants :

		Menarini™ anti-tTg IgA		
		POS (+)	NEG (-)	TOT (=)
Autre ELISA	POS (+)	77	5	82
	NEG (-)	1	54	55
	TOT (=)	78	59	137

relative specificity: 95%
 relative sensitivity: 91%
 relative agreement: 98%

C. Réactivité croisée : Un total de 30 échantillons, 10 entre eux étant positifs aux anticorps antinucléaires, anti-membrane basale (BMZ) et anti-intercellulaire (IC) ont été testés pour les anticorps anti-tTG IgA. Aucun n'a été trouvé positif.

Précision :

Des échantillons avec des concentrations connues d'anti-tTG IgA ont été analysés dans 10 mesures sur une période de deux semaines. Les coefficients de variation Intra - et inter-essai (CV) étaient les suivants :

Anti-tTG IgA	Intra-plaque CV	Inter-plaque CV
1. 186 EU/ml	5,3%	4,9%
2. 118 EU/ml	2,3%	4,9%
3. 51 EU/ml	9,2%	7,4%

Récupération :

Des échantillons avec des concentrations connues anti-tTG IgA ont été mélangés avec des dilutions appropriées d'un autre échantillon avec des quantités connues d'anti-tTG IgA. Les niveaux des anticorps anti-tTG IgA des échantillons mélangés ont été déterminés et on a calculé le pourcentage de récupération à partir des valeurs obtenues. Les résultats sont les suivants :

	EU/ml supplémentaire	EU/ml obtenu	% Recovery
1.	151	162	107%
2.	126	140	111%



REFERENCES • ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ • LITERATUR • BIBLIOGRAPHIE • BIBLIOGRAFIA

1. Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R, et al. Celiac disease and malignancy. *Medicine*; 1980, 59:249-261.
2. Sher KS, Jayanthi V, Probert CS, et al. Infertility, obstetric and gynecological problems in coeliac sprue. *Digestive Dis*; 1994, 12:186-190.
3. McFarlane XA, Bhalla AK, Reeves DE, et al. Osteoporosis in treated adult coeliac disease. *Gut*; 1995, 36:710-714.
4. Gobbi G, Bouquet F, Greco L, et al. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. The Italian working group on coeliac disease and epilepsy. *Lancet*; 1992, 340:439-443.
5. Dietrich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nature Medicine*; 1997, 3:797-801.
6. Phillips MA, Stewart BE, Quin Q, et al. Primary structure of keratinocyte trans-glutaminase. *Proc Natl Acad Sci*; 1990, 87:9333-9337.
7. Aschlimann D, Mosher D, Paulsson M, et al. Tissue transglutaminase and factor XIII in cartilage and bone remodelling. *Sem Thromb and Hemo*; 1996, 22:437-443.
8. Jones RA, Nicholas B, Mian S, et al. Reduced expression of tissue transglutaminase in a human endothelial cell line leads to changes in cell spreading, cell adhesion and reduced polymerization of fibronectin. *J Cell Sci*; 1997, 110:2461-2472.
9. Sulkanen S, Haltunen T, Laurila K, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology*; 1998, 115:1322-1328.
10. Dietrich W, Laag E, Schopper H, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease; *Gastroenterology* 1998, 115:1317-1321.
11. Molberg O, McAdam S, Korner R. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T-cells in celiac disease. *Nature Medicine*; 1998, 4:713-717.
12. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. Centers for Disease Control National Institutes of Health; 1993 (HHS Pub No [CDC] 93-8395).
13. Dietrich W, Laag E, Bruckner-Tuderman et al. Antibodies to tissue transglutaminase as serologic markers in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol*; 1999, 113:133-136.



Table 1: Anti-tTG Incidence: GSE

Disease/Research	Disease (Sensitivity)	Control (Specificity)
Celiac Disease	104/106 (98%)	6/14 (96%)
Dietrich W et al ¹⁰	129/136 (95%)	13/207 (94%)
Sulkanen S et al ⁹		
Dermatitis Herpetiformis	43/61 (70%)	2/84 (98%)
Dietrich W et al ¹³		

Table 2: CD Diagnosis Algorithm

EMA	ARA	AGA IgG	AGA IgA	anti-tTG	Interpretation
				+	Positive
+	+	-	+	+	Positive
-	-	+			Positive
+	-	+			Positive
+	-	-	-	+	CD – probable
-	+	+			CD – probable
-	-	+			CD – possible
-	-	+	-	-	CD – unlikely
-	-	-	+	-	CD – unlikely
-	-	-	-	-	Negative

Figure 1: Laboratory Testing Algorithm

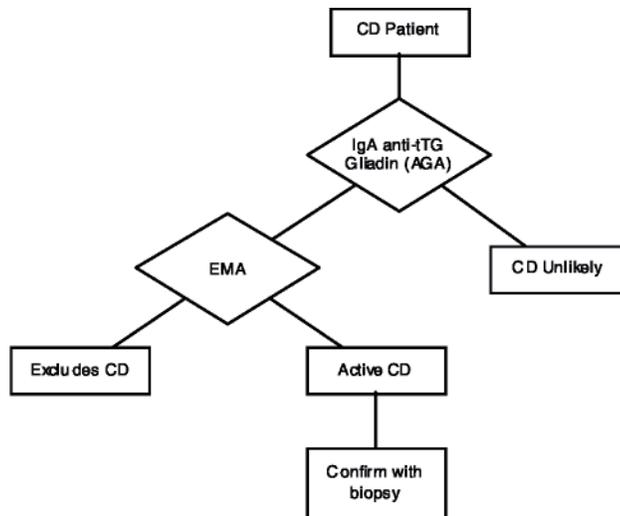
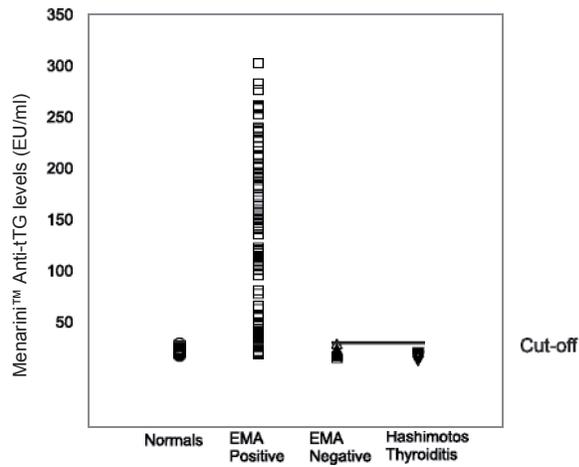




Table 3: Incidence of Anti-tTG IgA Autoantibodies

Disease Group	No. of Cases	# Pos	% Pos
Celiac Disease (CD)			
Gluten Diet (untreated)	43	39	91
Gluten free diet	63	13	21
Dermatitis Herpetiformis (DH)	66	45	68
Insulin Dependent Diabetes	136	18	13
Other Disorders			
Pemphigus	72	1	2
Pemphigoid	70	7	10
Thyroid Disorders	80	1	1
ANA Positive	51	0	0
AMA Positive	10	0	0
Normals			
Adults	91	3	5
Children	111	5	5

Figure 2: Distribution of Anti-tTG IgA in Celiacs, Normals and Controls





 **A. Menarini Diagnostics S.r.l.**
via Sette Santi 3
50131 Firenze
Italia

EL

Διανέμεται στην
ΕΛΛΑΔΑ από την
A. Menarini Diagnostics S.A.
575, Vouliagmenis Ave.
16451 Argypopolis
Attiki

AT

ÖSTERREICH
Vertrieb durch
A. Menarini Ges.m.b.H
Pottendorfer Straße, 25/27
A - 1120 Wien

BE

BELGIQUE
Distribué par
A. Menarini Diagnostics
Benelux S.A./N.V.
Belgicestraat, 4
1930 Zaventem

PT

PORTUGAL
Distribuido por
A. Menarini Diagnósticos, Lda
Quinta da Fonte
Edifício D.Manuel I, 2ºB
2770-203 Paço de Arcos

NL

NEDERLAND
Distributed by
A. Menarini Diagnostics
Benelux N.V.
De Haak, 8
5555 XK Valkenswaard

Date of issue: March 2007
Data de publicação: Março de 2007
Ausgabedatum: März 2007
Date d'émission : Mars 2007
Ημερομηνία έκδοσης: Μάρτιος 2007

Document No. PI4157 M

