



# Anticorps anti-nucléaires (ANA) Screen ELISA

IVD

## ENCART DU PRODUIT

REF 37802 Anticorps Anti-nucléaires Screen Elisa 96 Tests

### USAGE PREVU

Technique de dosage immunoenzymatique de type ELISA destinée à la détection des anticorps antinucléaires et cytoplasmiques dans le sérum humain fournissant un support pour le diagnostic de maladies auto-immunes tels que le lupus érythémateux systémique (SLE), le syndrome de Sjögren, la connectivité mixte (MCTD), la sclérodermie.

### RESUME ET EXPLICATION

Les anticorps antinucléaires (ANA) représentent un groupe d'anticorps dirigés contre divers antigènes nucléaires et certains antigènes cytoplasmiques. Les tests sérologiques pour les antigènes antinucléaires jouent un rôle important pour le diagnostic de différentes maladies auto-immunes du tissu conjonctif, spécialement le lupus érythémateux systémique (SLE), la sclérodermie, la connectivité mixte (MCTD) et le syndrome de Sjogren<sup>1-5</sup>. Les antigènes antinucléaires (ANA) sont normalement détectés par l'immunofluorescence indirecte sur HEP2<sup>6-10</sup>. En raison de certaines limites de l'IFA, le besoin d'une méthode de détection non-subjective des ANA s'est fait sentir. Le test de dosage immuno-enzymatique (ELISA) offre de nombreux avantages par rapport à la méthode par immunofluorescence indirecte (IFA) de détection des ANA, tels que la facilité des opérations et le fait que aucune des compétences techniques nécessaires pour réaliser et lire les réactions en IFA (test immuno-fluorescent n'est exigée<sup>11-15</sup>. Dans la mesure où les ANA sont des indicateurs sensibles mais pas spécifiques d'une maladie du tissu conjonctif, il est conseillé de procéder à des tests d'anticorps plus spécifiques chez les patients qui présentent une positivité ANA et chez qui on suspecte une maladie auto-immune du tissu conjonctif. On conseille également que les résultats positifs aux anticorps anti-nucléaires ANA obtenus avec ELISA soient confirmés par une IF indirecte sur Hep2, dans la mesure où cela peut aider à identifier le modèle de réaction de la réaction ANA qui présente une signification<sup>16</sup>.

### PRINCIPES DE LA METHODE

Le test ANA est réalisé sous la forme d'un dosage immunologique sur phase solide (ELISA). Des microplaques à puits sont enduites d'antigènes du Hep2 additionnés d'autres antigènes nucléaires et cytoplasmiques, suivi par un blocage des sites inaltérés pour réduire l'agglutination non-spécifique. Les régulateurs, les étalons et les échantillons de sérum des patients sont incubés dans les puits enduits d'antigène qui permettent aux anticorps ANA qui sont présents dans le sérum de s'agglutiner. L'anticorps non agglutiné et les autres protéines du sérum sont éliminés en nettoyant les puits des microplaques. Les anticorps agglutinés sont détectés en ajoutant un conjugué d'anticorps à marquage enzymatique pour l'IgG humain aux puits. Ces anticorps conjugués à une enzyme se lient spécifiquement aux ANA liés aux puits enduits d'antigènes. Le conjugué à une enzyme non-lié est éliminé par lavage. Un substrat enzyme spécifique est ensuite ajouté aux puits et la présence d'anticorps antinucléaires (ANA) est détectée par un changement de couleur engendré par la conversion du substrat vers un produit coloré. La réaction est arrêtée par l'addition d'une solution d'arrêt et l'intensité du changement de la couleur, qui est proportionnelle à la concentration d'anticorps est lue par un spectrophotomètre à 450nm. Les résultats sont exprimés en unités ELISA par millilitre (EU)/ml.

### REACTIFS

#### 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 il est entreposé à 2-8°C, la solution de lavage reconstituée est stable jusqu'à la date d'expiration de l'équipement. 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

Pour usage diagnostique *in vitro* Tous les composants humains dérivés utilisés ont été testés pour HBsAg, HCV, HIV 1 et 2 et HTLV-I 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 matériaux<sup>17</sup>.

**AVERTISSEMENT** – L'azide de sodium (NaN<sub>3</sub>) 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.

Il faut éliminer les solutions de réactif qui contiennent de l'azide de sodium et du Proclin comme agents conservants conformément aux normes locales, régionales et nationales.

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 respecter de bonnes pratiques de laboratoire pour limiter la contamination microbienne et la contamination croisée des réactifs au moment de la manipulation. Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

### Matériel fourni

Menarini™ Anticorps Anti-nucléaires Screen Elisa **REF** 37802

L'équipement contient des réactifs qui sont suffisants pour exécuter 96 tests.

12 x 8	<b>MICROPLATE ANA</b>	<b>Microplaques</b> avec micropuits individuels séparables enduits d'antigène anti-nucléaire.
1 x 1.5 ml	<b>CALIBRATOR ANA</b> *	<b>Calibreur prêt à l'emploi</b> ( <i>couvercle vert</i> ), sérum humain contenant des anticorps antinucléaires ANA.
1 x 1.5 ml	<b>CONTROL + ANA</b> *	<b>Régulateur positif</b> prêt à l'emploi ( <i>couvercle rouge</i> ). Contient du sérum humain positif pour anti-IgG ANA.
1 x 1.5 ml	<b>CONTROL -</b> *	<b>Régulateur négatif</b> prêt à l'emploi ( <i>couvercle blanc</i> ). Contient du sérum humain.
1 x 12 ml	<b>IgG-CONJ HRP</b> *	<b>Conjugué HRP</b> prêt à l'emploi. Codé en couleur rose.
1 x 60 ml	<b>DIL</b> *	<b>Diluant de sérum</b> prêt à l'emploi. Codé en couleur bleue.
1 x 12 ml	<b>SUBSTRATE TMB</b> *	<b>Substrat d'enzyme</b> prêt à l'emploi. <b>Conserver à l'abri de la lumière.</b>
1 x 12 ml	<b>STOP H2SO4</b>	<b>Solution d'arrêt</b> prête à l'emploi. Contient H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 0.5M
2 x	<b>BUF WASH</b>	Poudre <b>Wash Buffer</b> (solution de lavage). Reconstituer en un litre chacun.

\* Contient <0,1% NaN<sub>3</sub>

### 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
-  Pour usage diagnostique In vitro
-  Fabricant
-  Nombre de tests

### Matériel nécessaire mais non fourni

- Eau distillée ou désionisée
- Pissette en plastique pour contenir la solution de lavage diluée
- 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
- Compte-minutes
- Serviettes de papier absorbant
- Lecteur de microplaque en mesure de lire des valeurs d'absorption à 450nm. Si un lecteur de microplaque à double longueur d'onde est disponible, le filtre de référence doit être placé à 600-650 nm.
- Nettoyeur automatique de microplaques en mesure de dispenser 200 µl

### RECOLTE DES SPECIMENS ET MANIPULATION

Seuls des spécimens de sérum doivent être utilisés dans cette procédure. Des spécimens grossièrement hémolysés, lipémiques ou atteints de contamination microbienne peuvent avoir une influence sur les résultats du test 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.

### PROCEDURE

#### Notes de procédure

- Avant de commencer le test, lire avec soin la brochure qui accompagne le produit.
- Laisser les spécimens de sérum et les réactifs de test arriver à température ambiante avant d'entreprendre la procédure de test. Remettre immédiatement tous les spécimens inutilisés et les réactifs au réfrigérateur après usage.
- Toutes les dilutions des échantillons des patients devraient être préparées avant de commencer l'essai.
- Le recours à une bonne technique de lavage s'avère fondamentale. Si le lavage est réalisé manuellement, il est fait de manière adéquate en dirigeant un flux puissant de solution de lavage avec un flacon-laveur à pointe large à travers toute la microplaque. **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.
- À chaque étape, un contrôle soigneux du chronométrage s'avère important. Le début des périodes d'incubation commence quand l'addition du réactif a eu lieu.
- L'addition de tous les échantillons et des réactifs doit avoir lieu au même taux et selon la même séquence.
- Enlever les bandes des microplaques à puits nécessaires du sachet et refermer avec soin le sachet afin de prévenir la condensation dans les puits inutilisés. Remettre immédiatement le sachet dans le réfrigérateur.

**Méthode de test**

- Etape 1** Laisser tous les réactifs et les spécimens atteindre la température ambiante.
- Etape 2** Étiqueter la feuille de protocole pour indiquer le placement de l'échantillon dans les puits. Une bonne pratique de laboratoire consiste à traiter les échantillons en double.
- Etape 3** Consulter le schéma des spécimens pour avoir une répartition appropriée des spécimens et des réactifs.

**SEMI-QUANTITATIF**

A	BLANK	S5		
B	NEG	S6		
C	POS	S7		
D	CAL	S8		
E	S1	S9		
F	S2	S10		
G	S3	S11		
H	S4	S12		
	1	2	3	4

**Schéma des spécimens**

- Etape 4** Préparer une dilution **1:101** des échantillons patients en mélangeant **5 µl** du sérum patient avec **500 µl** de diluant de sérum.
- Etape 5** Pipeter **100 µl** des étalons prêts à l'emploi, des régulateurs positifs et négatifs et des échantillons patients dilués dans les puits appropriés, conformément au feuillet de protocole.  
**Note** : Inclure un puits qui contient **100 µl** du diluant de sérum à titre de réactif blanc. Mettre à zéro le lecteur ELISA sur le réactif blanc. L'absorption du réactif blanc ne doit pas être supérieure à 0,3 quand elle est mesurée par rapport à l'air.
- Etape 6** Incuber pendant **30 minutes** ( $\pm 5$  min) à température ambiante.
- Etape 7** Laver **4x** avec de la solution de lavage. En cas de lavage manuel, remplir chaque puits avec de la solution de lavage reconstituée. Éliminer le fluide en renversant et en tapotant le contenu de chaque puits ou en aspirant le liquide de chaque puits. Pour absorber à la fin du dernier lavage, renverser les bandes et tapoter vigoureusement les puits sur les serviettes de papier absorbant. Dans le cas de dispositifs de lavage automatiques, programmer le dispositif de lavage en suivant les instructions du fabricant.
- Etape 8** Pipeter **100 µl** de conjugué dans les microplaques à puits.
- Etape 9** Incuber pendant **30 minutes** ( $\pm 5$  min) à température ambiante.
- Etape 10** Laver tous les puits comme décrit dans l'étape 7.
- Etape 11** Pipeter **100 µl** de substrat d'enzyme dans chaque puits dans le même ordre et chronométrer comme pour le conjugué.
- Etape 12** Incuber les **micropuits** pendant **30 minutes** ( $\pm 5$  min) à température ambiante.
- Etape 13** Pipeter **100 µl** de solution d'arrêt dans chaque puits en ayant recours au même ordre et au même chronométrage que pour l'addition du substrat d'enzyme. Lire les taux d'absorption dans un laps de temps de 1 heure après l'addition de la solution d'arrêt.



**Etape 14** Lire l'absorption de chaque puits à **450 nm** en utilisant un lecteur de microplaques à simple ou à double longueur d'onde 450/630nm, programmé sur une absorption zéro. Si une longueur d'onde double est utilisée, il faut placer le filtre de référence à 620 nm.

#### Contrôle de qualité

Des étalons, des régulateurs positif et négatif et un réactif blanco doivent être utilisés à chaque essai pour vérifier l'intégrité et l'exactitude du test. La lecture de l'absorption du réactif blanco devrait être inférieure à 0,3. Le régulateur 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'ANA. Nous conseillons de tester les échantillons limites avec un échantillon frais pris à une date plus tardive pour garantir l'exactitude.

#### RESULTATS

##### Calculs

Les concentrations des échantillons patients peuvent être déterminées comme suit :

##### DOSAGE QUALITATIF

Les résultats obtenus par cette méthode doivent être enregistrés comme étant positifs ou négatifs.

**Abs. de l'échantillon d'essai**

----- X EU/ml de l'étalon = EU/ml échantillon d'essai

**Abs. de l'étalon**

##### Interprétation

Ce qui figure ci-dessous sert uniquement comme guide pour l'interprétation des résultats. Ces valeurs ont été déterminées en testant 64 donateurs de sang adultes normaux. Les valeurs fournies ci-dessous représentent la moyenne des sujets normaux plus 3SD. Chaque laboratoire doit déterminer ses propres valeurs normales.

<b>Valeur anticorps antinucléaires ANA</b>	<b>Interprétation</b>
<20 EU/ml	Négatif
20-25 EU/ml	Indéterminé (cas limite)
>25 EU/ml	Positif

#### LIMITES DE LA PROCEDURE

Le test ANA 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 devraient pas être interprétés comme un diagnostic par eux-mêmes. Certains malades atteints de certaines maladies du tissu conjonctif peuvent être négatifs aux anticorps antinucléaires. De la même façon les anticorps antinucléaires ANA se manifestent dans d'autres maladies que les maladies du tissu conjonctif, en conséquence de quoi la présence de ceux-ci doit être interprétée sur la base des résultats cliniques et sur d'autres résultats de laboratoire qui peuvent inclure les tests antigènes spécifiques tels que RNP, Sm, SS A (Ro), SS-B(La) et d'autres antigènes nucléaires et cytoplasmiques.

#### 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 aux anticorps antinucléaires.

**Association anticorps anti-nucléaires (ANA) et maladies**

Maladie	Incidence %
SLE	95-100
Sclérodermie	60-90
Connectivité mixte	100
Syndrome de Sjogren	40-70
Poly/dermato-myosite	30-80
Arthrite juvénile	20-50
Raynaud	20-60
Polyarthrite rhumatoïde	30-50
Maladie infectieuse	?
Maladie thyroïdienne	30-50
Fibromyalgie	15-25
Sujets normaux	~10

*Kavanaugh A et al Arch :Pathol Lab Med 2000;124:71-81*

**DONNEES DE RENDEMENT**

L'utilité du test Menarini™ ANA ELISA a été déterminée en comparant les résultats avec :

- a) une autre méthode ELISA ANA disponible dans le commerce et
- b) une méthode ANA par immunofluorescence sur Hep2.

Gamme normale : La gamme normale a été établie en testant 64 échantillons de sérum de donateurs apparemment sains obtenus par la Croix Rouge. La moyenne plus trois écarts types de la moyenne de cette population normale a été utilisée pour déterminer la valeur limite entre individus normaux et individus positifs limites.

**Spécificité et sensibilité comparatives :**

A. Menarini™ ANA ELISA vis-à-vis d'une autre méthode ELISA ANA disponible dans le commerce : Un total de 66 échantillons ont été testés sur le kit Menarini™ ANA et un autre kit ANA ELISA approuvé par l'administration FDA. Les résultats de ces études sont les suivants :

		Menarini™ ANA ELISA		
		Positif	Negative	Total
Autre ELISA	Positif	41	5	46
	Négatif	8	12	20
	Total	49	17	66

Concordance relative : 80%

Sensibilité relative : 89%

Spécificité relative : 60%

B. Pour garantir la précision de Menarini™ ANA pour la détection ANA, les sérums ont également été testés sur HEp2, le substrat courant de détection ANA par immunofluorescence. Menarini™ ANA ELISA vis-à-vis de Menarini™ ANA sur HEp2 : un total de 292 échantillons ont été testés pour ANA et les résultats sont fournis ci-dessous :



		Menarini™ ANA		
		Positif	Negative	Total
ANA HEp2	Positif	123	7	130
	Négatif	6	156	162
	Total	129	163	292

Concordance relative : 96%

Sensibilité relative : 95%

Spécificité relative : 96%

C. Réactivité croisée : Un total de 55 systèmes de contrôle des maladies liées à d'autres maladies auto-immunes qui sont habituellement réputées être négatives ANA, telles que le pemphigus, ont été testés. Quatre seulement ont été testés positifs, ce qui équivaut au même nombre que celui qui est considéré comme étant positif chez les sujets normaux.

#### Précision :

Su la base de 10 mesures, le Coefficient de Variation intra et inter-test (CV) du test ANA ELISA a été calculé.

	inter-essai		intra-essai	
	EU/ml	CV	EU/ml	CV
Élevée	107,7	6,6%	125,9	8,4%
Moyenne	51,4	6,2%	52,7	5,0%
Basse	19,5	4,8%	20,3	8,5%

#### Récupération :

Des échantillons avec des concentrations connues d'anticorps antinucléaires ont été mélangés avec des dilutions appropriées d'un autre échantillon avec des montants connus d'anticorps de type ANA Les niveaux ANA des échantillons mélangés ont été déterminés et on a calculé le pourcentage de récupération à partir des valeurs obtenues. Les résultats sont les suivants :

	Anti-ANA	anti-hu tTG	% Récupération
	Ab. conc. ajoutée (EU/ml)	Ab. conc. obtenue (EU/ml)	
Échantillon 1	91,6	82,2	111,4
Échantillon 2	93,5	93,4	100,1
Échantillon 3	66,9	68,0	98,4



**REFERENCES • BIBΛIOΓPAΦIA • LITERATUR • BIBLIOGRAPHIE • BIBLIOGRAFIA**

1. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1271-1277.
2. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome: results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum.* 1993;36:340-347.
3. Tanimoto K, Nakano K, Kano S, et al. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1995;22:668-674.
4. Leroy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets, and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988;15:202-205.
5. Amigues JM, Cantagrel A, Abbal M, et al. Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for mixed connective tissue diseases in patients with anti-RNP antibodies. *J Rheumatol.* 1996;23:2055-2062.
6. Tan EM, Feltkamp TEW, Smolen JS, et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1601-1611.
7. von Mühlen CA, Tan EM. Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 1995;24:323-358.
8. Slater CA, Davis RB, Shmerling RH. Antinuclear antibody testing; a study of clinical utility. *Arch Intern Med.* 1996;156:1421-1425.
9. Molden DP, Nakamura RM, Tan EM. Standardization of the immunofluorescence test for autoantibody to nuclear antigens (ANA): use of reference sera of defined antibody specificity. *Am J Clin Pathol.* 1984;82:57-66.
10. Hollingsworth PN, Pummer SC, Dawkins RL. Antinuclear antibodies. In: Peter JB, Shoenfeld Y, eds. *Autoantibodies.* Amsterdam, the Netherlands: Elsevier Science BV; 1996:74-90.
11. Jaskowski TD, Schroder C, Martins TB, et al. Screening for antinuclear antibodies by enzyme immunoassay. *Am J Clin Pathol.* 1996;105:468-473.
12. Emlen W, O'Neill L. Clinical significance of antinuclear antibodies: comparison of detection with immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assay. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1612-1618.
13. Monce NM, Bogusky RT, Cappel NN. An enzyme immunoassay screening test for the detection of total antinuclear antibodies. *J Clin Lab Anal.* 1991;5:439-442.
14. Jitsukawa T, Nakajima S, Usui J, et al. Detection of anti-nuclear antibodies from patients with systemic rheumatic diseases by ELISA using HEp-2 cell nuclei. *J Clin Lab Anal.* 1991;5:49-53.
15. Gniewek RA, Stites DP, McHugh TM, et al. Comparison of antinuclear antibody testing methods: immunofluorescence assay versus enzyme immunoassay. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1997;4:185-188.
16. Renato Tozzoli, Nicola Bizzaro, Elio Tonutti, et al. Guidelines for the Laboratory Use of Autoantibody Tests in the Diagnosis and Monitoring of Autoimmune Rheumatic Diseases. *Am J Clin Pathol.* 2002; 117:316-24.
17. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. Centers for Disease Control National Institutes of Health; 1993 (HHS Pub No [CDC] 93-8395).



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

**UK**

**UNITED KINGDOM**

Distributed by

A. Menarini Diagnostics Ltd  
405 Wharfedale Road  
Winnersh - Wokingham  
Berkshire RG41 5RA

**EL**

Διανέμεται στην  
**ΕΛΛΑΔΑ** από την

A. Menarini Diagnostics S.A.  
575, Vouliagmenis Ave.  
16451 Argypopolis  
Attiki

**ES**

**ESPAÑA**

Distribuido por

A. Menarini Diagnostics  
S.A.  
Avenida del Maresme,120  
08918 Badalona  
Barcelona

**DE**

**DEUTSCHLAND**

Vertrieb durch

A. Menarini Diagnostics  
Eine Division der Berlin-  
Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin

**AT**

**ÖSTERREICH**

Vertrieb durch

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

**FR**

**FRANCE**

Distribué par

A. Menarini Diagnostics  
France S.A.R.L.  
3-5, Rue du Jura  
BP 70511  
94633 Rungis Cedex

**BE**

**BELGIQUE**

Distribué par

A. Menarini Diagnostics  
Benelux S.A./N.V.  
Belgicastraat, 4  
1930 Zaventem

**IT**

**ITALIA**

Distribuito da

A. Menarini Diagnostics  
Via lungo l'Enza, 7  
50012 Bagno a Ripoli  
Firenze

**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

EN > Revision date: April 2008

EL > Ημερομηνία αναθεώρησης: Απρίλιος 2008

ES > Fecha de revisión: Abril de 2008

DE > Datum der Überarbeitung: April 2008

FR > Date de révision: Avril 2008

IT > Data di revisione: Aprile 2008

PT > Data de revisão: Abril de 2008

Document No. PI4175 CEI M

