



Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (ENA) ELISA

IVD

ENCART DU PRODUIT

- REF** 37816 Test Anticorps Anti-ENA (Sm/RNP) 96 Tests
REF 37815 Test Anticorps Anti-ENA (Sm) 96 Tests
REF 37814 Test Anticorps Anti-ENA (SS-A (Ro)) 96 Tests
REF 37794 Test Anticorps Anti-ENA (SS-B (La)) 96 Tests

USAGE PREVU

Tests de dosage enzymatique par la méthode ELISA, destiné à la détection et la quantification des anticorps IgG des antigènes nucléaires solubles (ENA) [RNP, Sm, SS-A (Ro), ou S-B (La)] dans le sérum humain. Les anticorps anti-Sm constituent une aide pour le diagnostic du lupus érythémateux systémique (SLE). Les anticorps RNP constituent une aide pour le diagnostic de connectivité mixte (MCTD) et du SLE. Les anticorps SS-A (Ro) et SS-B (La) constituent une aide pour le diagnostic du lupus érythémateux systémique (SLE), du lupus érythémateux cutané subaigu (SCLE) et du syndrome de Sjögren.

RESUME ET EXPLICATION

Les antigènes nucléaires solubles (ENA) sont des complexes ribonucléoprotéines solubles (snurps). Les auto-anticorps dirigés contre divers antigènes nucléaires solubles (ENA) se sont montrés utiles dans le diagnostic et le contrôle de diverses maladies du tissu systémique connectif. Les anticorps anti-Sm sont spécifiques de la maladie et représentent donc un marqueur pour le lupus érythémateux systémique (SLE). Les anticorps anti-Sm apparaissent chez approximativement 30-40% des patients atteints de SLE. Ils sont rares dans les autres maladies du tissu conjonctif systémique et, s'ils sont présents, ils indiquent des formes de chevauchement ou des patients qui n'ont pas encore répondu aux critères ARA (American Rheumatism Association) pour le SLE¹⁻⁹. D'autres anticorps tels que ceux qui sont dirigés contre SS A (Ro), SS-B (La) et RNP ne sont pas spécifiques de la maladie. Les anticorps anti-RNP (ribonucléoprotéine) se manifestent chez 35-45% des patients atteints de SLE et chez 95% des patients atteints de connectivité mixte (MCTD). Parfois, ils apparaissent également dans la sclérodermie, la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux induit par des médicaments¹⁻⁶. Les patients présentant des anticorps anti-RNP présentent une incidence plus basse d'affections rénales par rapport aux patients avec des anticorps anti-Sm. Les anticorps de SS A (Ro) et SS-B (La) se manifestent respectivement chez approximativement 30-40% et 10-15% des patients atteints de SLE et 60-70% et 40-60% des patients atteints du syndrome de Sjögren. Les anticorps de SS-B (La) se manifestent plus fréquemment en association avec des anticorps SS A (Ro).

Les anticorps anti-SS A (Ro) se manifestent également chez 60% des patients avec lupus érythémateux subaigu, dans presque tous les cas de LE néo-natal et chez les deux-tiers des malades SLE avec déficit en C2¹⁰⁻¹³.

Ces anticorps peuvent être détectés par plusieurs méthodes. À cause des difficultés qui se posent pour obtenir des antigènes ENA sous forme purifiée, la méthode de l'immunodiffusion sur gel a été largement utilisée. L'immunodiffusion montre une spécificité suffisante mais représente une méthode qualitative et manque de sensibilité. A. Menarini Diagnostics S.r.l. met à disposition des antigènes ENA sous forme hautement purifiée et a développé une méthode ELISA pour la détection des anticorps des antigènes nucléaires solubles. La méthodologie ELISA présente de nombreux avantages par rapport à l'immunodiffusion : les temps de réalisation de l'essai sont diminués, la subjectivité individuelle au cours de la lecture des résultats est éliminée, la quantification est effectuée sans titrage du sérum, il existe un potentiel d'automatisation et une plus grande sensibilité est garantie¹⁴.

PRINCIPE DE LA METHODE

L'essai est exécuté sous la forme d'une méthode immuno-enzymatique (solid phase enzyme labeled immunosorbent assay - ELISA) Des microplaques à puits sont enduites d'antigènes RNP/Sm, Sm, SS-A (Ro) ou SS-B (La), 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 spécifiques anti-antigènes nucléaires solubles (ENA) 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 par un conjugué d'anticorps à marquage enzymatique pour l'IgG humain



ajouté aux puits. Le conjugué non-agglutiné est éliminé par lavage. La phosphatase alcaline et son substrat spécifique (pNPP) sont ensuite ajoutés aux puits et la présence d'anticorps est détectée par un changement de couleur engendré par la conversion de substrat. La réaction 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 (EU)/ml.

Dans le test RNP, un antigène Sm/RNP est utilisé pour enduire les puits dans la mesure où l'antigène RNP s'est révélé associé avec l'antigène Sm. Par conséquent, pour calculer l'EU/ml pour RNP, l'EU/ml de Sm pour ce même échantillon du sérum doit être déterminé (REF 37815) et cette valeur est soustraite au EU/ml obtenu avec le kit de test RNP (REF 37816).

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.

Les bandes des microplaques à puits enduites sont destinées à être utilisées une fois seulement.

Quand elle est entreposée 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 en 1 litre avec de l'eau distillée ou de l'eau désionisée.

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 humains 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 ce matériel¹⁵.

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 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™ Test Anticorps Anti-ENA (Sm/RNP) (REF) 37816

Menarini™ Test Anticorps Anti-ENA (Sm) (REF) 37815

Menarini™ Test Anticorps Anti-ENA (SS-A (Ro)) (REF) 37814

Menarini™ Test Anticorps Anti-ENA (SS-B (La)) (REF) 37794

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

12 x 8

MICROPLATE **ENA**

Micro-lamelle avec micropuits individuels, revêtus d'antigène ENA.

1 x 1.5 ml

CALIBRATOR **A** **ENA** * †

Etalon A (*couvercle vert*), prêt à l'emploi. Contient sérum humain positif anticorps anti- ENA.








1 x 1.5 ml	CALIBRATOR B ENA * †	Etalon B (<i>couvercle violet</i>), prêt à l'emploi. Contient sérum humain positif anticorps anti- ENA.
1 x 1.5 ml	CALIBRATOR C ENA * †	Etalon C (<i>couvercle bleu</i>), prêt à l'emploi. Contient sérum humain positif anticorps anti- ENA.
1 x 1.5 ml	CALIBRATOR D ENA * †	Etalon D (<i>couvercle jaune</i>), prêt à l'emploi. Contient sérum humain positif anticorps anti- ENA.
1 x 1.5 ml	CONTROL + ENA * †	Contrôle positif (couvercle rouge), prêt à l'emploi. Sérum humain contenant des anticorps anti-ENA.
1 x 1.5 ml	CONTROL - *	Contrôle négatif (couvercle blanc), prêt à l'emploi. Contient sérum humain.
1 x 12 ml	IgG-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

† Les kits contiennent les micro-lamelles recouvertes d'antigène et les contrôles positifs pour les anticorps et les étalons. Au lieu de "ENA" sur les étiquettes, apparaît l'antigène spécifique ou l'anticorps: "Sm/RNP" pour **REF** 37816, "Sm" pour **REF** 37815, "SS-A" pour **REF** 37814 et "SS-B" pour **REF** 37794.

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

- Eau distillée ou désionisée
- Pissette en plastique pour contenir la solution de lavage diluée ou dispositif de lavage de microplaques automatique en mesure de dispenser 200 µl
- 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
- Compte-minutes
- Serviettes de papier absorbant



- 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.

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 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 doivent être congelés. Éviter des congélations et des décongélations répétées des échantillons.

PROCEDURE

Notes de procédure

- Avant de commencer l'essai, il faut lire avec soin la brochure qui accompagne le produit.
- Conserver les spécimens de sérum et les réactifs de test à une 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 doivent être préparées avant de commencer le test.
- 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 devrait 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.

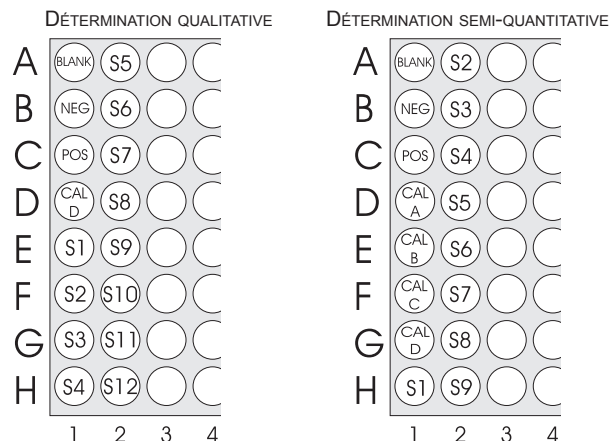
Méthode de test

Etape 1 Laisser tous les réactifs 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 Pour une **détermination qualitative**, utiliser seulement l'Etalon Bas D prêt à l'emploi (*flacon avec couvercle jaune*).

ou Pour un dosage semi-quantitatif, utiliser les Etalons A à D prêts à l'emploi comme montré dans le schéma d'échantillon figurant ci-dessous.





- Etape 4** Préparer une dilution **1:101** de spécimen patient en pipetant 5µl de sérum dans 0.5 ml de diluant de sérum. **Bien mélanger.**
- Etape 5** Enlever les microplaques à puits nécessaires du sachet et remettre les bandes inutilisées dans le sachet scellé au réfrigérateur. Placer solidement les microplaques à puits dans le support fourni comme accessoire.
- Etape 6** Pipeter **100 µl** d'étalon prêt à l'emploi, de régulateur positif et négatif et d'échantillons patients dans les puits appropriés comme dans le schéma de l'échantillon ci-dessus.
Note : Inclure un puits qui contient **100 µl** du diluant de sérum à titre de réactif blanco. Mettre à zéro le lecteur ELISA sur le réactif à blanc. L'absorption du réactif blanco ne doit pas être supérieure à 0,3 quand elle est mesurée contre l'air.
- Etape 7** Incuber pendant **30 minutes** (± 5 min) à température ambiante.
- Etape 8** 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 9** Pipeter **100 µl** de Conjugué dans les microplaques à puits.
- Etape 10** Incuber pendant **30 minutes** (± 5 min) à température ambiante.
- Etape 11** Laver tous les puits comme décrit dans l'étape 7.
- Etape 12** Pipeter **100 µl** de substrat d'enzyme dans chaque puits dans le même ordre et chronométrage que pour le conjugué.
- Etape 13** Incuber pendant **30 minutes** (± 5 min) à température ambiante.
- Etape 14** 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 15** Lire l'absorption de chaque puits à **405 nm** en utilisant un lecteur de microplaques à simple ou a double longueur d'onde 405/630nm par rapport au réactif blanco programmé sur une absorption zéro.

Contrôle de qualité

Des étalons, des régulateurs positif et négatif et un réactif blanco doivent être utilisés lors de chaque test pour vérifier l'intégrité et l'exactitude du test. La lecture de l'absorption du réactif blanco doit être inférieure à 0,3 L'étalon A doit présenter une mesure de l'absorption qui ne doit pas être inférieure à 1,0, sans quoi le test doit être recommencé. Le contrôle négatif doit être inférieur à 20 EU/ml. Si le test est effectué en double, la moyenne des deux lectures doit être prise pour déterminer EU/ml Quand on procède aux dosages qualitatifs, l'absorption due l'Etalon 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 le flacon.

RESULTATS

Calculs

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

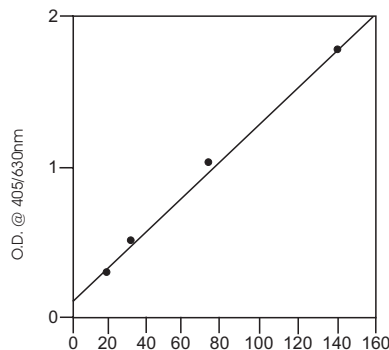


1. DOSAGE QUALITATIF

$$\frac{\text{Abs. de l'échantillon d'essai}}{\text{Abs. de l'étalon}} \times \text{EU/ml de l'étalon D} = \text{EU/ml échantillon d'essai}$$

2. DOSAGE SEMI-QUANTITATIF

Relever l'absorption des Etalons 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 optimale. Déterminer les concentrations des échantillons patients de la courbe par rapport à sa valeur d'absorption correspondante.



Etalon

Les étalons 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 de l'étalon A. Pour déterminer des valeurs semi-quantitatives précises, ces échantillons de sérum doivent en outre être dilués, de telle manière qu'elles s'inscrivent dans la plage de la courbe de l'étalon quand on refait le test. 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. Celles-ci peuvent varier en fonction de la population examinée.

Valeur anti-ENA EU/ml	Interprétation
<20 EU/ml	Négatif
20-25 EU/ml	Indéterminé (cas limite)
>25 EU/ml	Positif

LIMITES DE LA PROCEDURE

Le test Menarini™ anti-ENA 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. Un diagnostic ne devrait pas être fait en se basant uniquement sur le test ELISA.

VALEURS ATTENDUES

L'incidence des anticorps ENA dans plusieurs maladies du tissu conjonctif systémique est résumée dans le tableau suivant :


Signification diagnostique des anticorps de divers antigènes nucléaires solubles

Isotype anticorps	Association maladie
Sm	SLE - 10-40%
RNP	SLE - 20-30%
	MCTD - 95-100%
SS-A (Ro)	SLE - 15-33%
	SCLE - 60%
	Lupus érythémateux néo-natal - 100%
	Syndrome de Sjögren - 40-70%
SS-B (La)	SLE - 10-15%
	SCLE - 25%
	Syndrome de Sjögren' - 15-60%

SLE = Lupus érythémateux systémique

MCTD = connectivité mixte

SCLE = Lupus érythémateux cutané subaigu

Note : La fréquence de la spécificité de chaque anticorps dans une maladie représente une compilation de la littérature³. L'incidence varie selon la population des patients.

DONNEES DE RENDEMENT

Les tests Menarini™ anticorps anti-ENA [Sm, RNP, SS-A (Ro) ou SS-B (La)] ont été comparés avec d'autres kits de test ELISA. Un total de 67 sérums d'un laboratoire clinique de référence ont été identifiés par immunodiffusion comme étant positifs ou négatifs pour les anticorps anti-RNP, anti-Sm, anti-SS A (Ro) ou anti SS-B (La).

Ces sérums ont été testés d'après la procédure recommandée par le fabricant. Les résultats sont repris dans les tableaux suivants :

Comparaison des méthodes ELISA pour la détection d'anticorps des antigènes nucléaires solubles (ENA)

		Menarini™ RNP		
		Positive	Negative	Total
AUTRES	Positive	11	0	11
	Negative	5	46	51
	Total	16	46	62

Accord : 92%

Sensibilité : 100%

Spécificité : 90%

		Menarini™ Sm		
		Positive	Negative	Total
AUTRES	Positive	3	1	4
	Negative	5	53	58
	Total	8	54	62

Accord : 90%

Sensibilité : 75%

Spécificité : 91%


Menarini™ SS-A (Ro)

		Positive	Negative	Total
AUTRES	Positive	25	1	26
	Negative	9	27	36
	Total	34	28	62

Accord : 84%
 Sensibilité : 96%
 Spécificité : 75%

Menarini™ SS-B (La)

		Positive	Negative	Total
AUTRES	Positive	14	1	15
	Negative	5	42	47
	Total	19	43	62

Accord : 90%
 Sensibilité : 93%
 Spécificité : 89%%

Selon la concentration de la substance à analyser le coefficient de variation intra-essai (CV) pour le test anticorps anti l'ENA Menarini™ est 4-11%. Le CV inter-essai est 4-10%.

REFERENCES • ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ • LITERATUR • BIBLIOGRAPHIE • BIBLIOGRAFIA

1. Tan EM. Autoantibodies to nuclear antigens (ANA): their immunobiology and medicine. *Adv Immunol* 33: 167-240, 1982.
2. Tan EM. Special antibodies for the study of systemic lupus erythematosus. *Arth Rheum* 25: 753-756, 1982.
3. Tan EM, Chan E, Sullivan KF and Rubin RL. Antinuclear antibodies (ANAs): diagnostically specific immune markers and clues toward the understanding of systemic autoimmunity. *Clin Immunol Immunopathol* 47: 121-141, 1988.
4. Reichlin M. Current perspectives on serological reactions in SLE patients. *Clin Exp Immunol* 44: 1-10, 1981.
5. Reichlin M and Harley JB. Antibodies to extractable nuclear antigens: clinical significance. In "Immunopathology of the Skin", Beutner EH, Chorzelski TP and Kumar V, Eds, John Wiley and Sons, New York, 3rd Ed, 555-563, 1987.
6. Kumar V, Beutner EH and Chorzelski TP. Autoimmunity and the skin. In "Concepts in Immunopathology", Vol 1, Cruse JM and Lewis RE, Eds, Karger, Basel, 318-353, 1985.
7. McCarty GA. Autoantibodies and their relation to rheumatic diseases. *Medical Clinics of North America* 70: 237-261, 1986.
8. Hardin JA. The lupus autoantigens and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Arth Rheum* 29: 457-460, 1986.
9. Williamson GG and Boyle JA. Antigenic relatedness of small ribonucleoprotein particles. *Biochem Biophys Acta* 798:149-155, 1984.
10. Clark G, Reichlin M and Tomasi TB. Characterization of a soluble cytoplasmic antigen reactive with sera from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 110:117-124, 1969.
11. Alspaugh MA and Maddison P. Resolution of the identity of certain antigen antibody systems in systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome: an interlaboratory collaboration. *Arth Rheum* 22: 796-798, 1979.
12. Sontheimer RD, Thomas JR and Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus subset. *Arch Dermatol* 115: 1409-1415, 1979.
13. Sontheimer RD, Maddison PJ and Reichlin M. Serologic and HLA associations in subacute cutaneous lupus erythematosus, a clinical subset of lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 97:664-671, 1982.
14. Maddison PJ, Skinner RP, Vlachoyiannopoulos P, Brennard DM and Hough D. Antibodies to nRNP, Ro (SS-A) and La (SS-B) detected by ELISA: their specificity and inter-relations in connective tissue disease sera. *Clin Exp Immunol* 62: 337- 245, 1985.
15. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. Centers for Disease Control, National Institutes of Health, (HHS Pub No [CDC] 88-8395), 1988.



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.
Belgicastraat, 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. PI4126 CEI M

