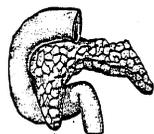


# Isletest™-IAA

REF 7011



**Test ELISA qualitatif  
pour la détection des auto-anticorps circulants contre  
l'insuline humaine**

Mars 2019

## I. INTRODUCTION ET APPLICATION

Le test Isletest™ - IAA détecte la présence d'anticorps IgG humains spécifiques visant l'insuline humaine. Il s'agit d'un test de dépistage qui, associé à d'autres informations cliniques, peut aider à diagnostiquer un diabète de type 1.

Le diabète de type 1 ou DID (diabète insulino-dépendant) est une maladie auto-immune caractérisée par une déficience en insuline due à la destruction immunologique des cellules  $\beta$  du pancréas. Chez les individus génétiquement prédisposés au diabète DID, l'attaque immunologique sur les cellules  $\beta$  se produit pendant une période asymptomatique <sup>(1)</sup>, désignée comme étant la "Phase prédiabétique". Cette phase débute généralement plusieurs années avant la manifestation clinique du DID. Pendant cette phase, les auto-anticorps dirigés contre les antigènes des cellules d'îlots pancréatiques (ICA) et/ou l'insuline (IAA) sont détectés dans le sang de nombreux sujets prédiabétiques.

Les auto-anticorps anti-insuline (IAA) furent décrits la première fois en 1970 par Hirata et ses collègues chez un patient sujet à une hypoglycémie <sup>(2)</sup> spontanée. Les IAA se révélèrent appartenir à la classe IgG et similaires aux auto-anticorps anti-insuline présents chez les patients diabétiques traités à l'insuline <sup>(3,4)</sup>. Le rôle des IAA dans les mécanismes auto-immuns du DID fut suggéré, pour la première fois, par Palmer et ses associés <sup>(5)</sup> qui trouvèrent des IAA chez 18 % des patients atteints d'un DID récemment diagnostiqué et non traité. Grâce à un meilleur dosage radiométrique des anticorps, ces chercheurs ont découvert des IAA chez environ 40 % des patients atteints de DID d'apparition récente, non traité. D'autres laboratoires ont reporté un taux compris entre 20 % et 50 % d'IAA touchant des patients dont le DID a été récemment diagnostiqué <sup>(7-12)</sup>. Une étude portant sur un groupe hétérogène de sujets à haut risque (patients non diabétiques génétiquement à risque plus élevé de développer le DID incluant des jumeaux monozygotes discordants et des parents de premier degré ICA-positifs) a révélé la présence d'IAA chez 31 % des individus ICA-positifs). Selon le rapport de cette étude, la présence simultanée d'IAA et d'ICA indiquait une probabilité accrue chez ces individus de développer par la suite un DID <sup>(13)</sup>. Une autre étude indiqua la présence d'IAA chez des parents de premier degré de patients atteints de DID <sup>(14)</sup>, 40 % de ces apparentés étant ICA-positifs et 16 % ICA-négatifs. En outre, des IAA ont été détectés dans le sérum de quatre individus qui par la suite développèrent un DID <sup>(9)</sup>. On n'a pas encore compris le mécanisme ou le rôle physiologique des IAA dans la pathogénèse du DID.

La méthode la plus affinée actuellement utilisée pour déterminer les IAA dans le sérum humain s'appuie sur un dosage radiométrique par

compétition <sup>(15)</sup>. Le test Isletest™-IAA est un dosage par la méthode ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) pour déterminer les IAA. Il est facile à utiliser et ne requiert pas un matériel radioactif. Ce test est destiné à la détection *in vitro* des auto-anticorps circulants contre l'insuline humaine.

## II. PRINCIPE DU TEST

L'insuline humaine est fixée sur des micropuits. Le contrôle positif, le contrôle négatif et des échantillons de sérum dilué du patient sont ajoutés dans les micropuits appropriés. Les anticorps spécifiques de l'IgG humaine anti-insuline dans l'échantillon de sérum et les contrôles se lient aux molécules d'insuline fixées sur les micropuits. Une enzyme (phosphatase alcaline) désignée comme un anticorps de chèvre, spécifique à l'IgG humaine, est ajoutée au complexe antigène-anticorps, après avoir éliminé, par lavage, le matériel de sérum non fixé. Après avoir retiré l'enzyme libre, par lavage, on ajoute une solution de substrat (PNPP) et on mesure à l'aide d'un spectrophotomètre le développement de la couleur. L'intensité de la couleur est directement proportionnelle à la concentration en IAA dans l'échantillon. Deux contrôles de qualité (positif et négatif) sont fournis pour surveiller et valider les résultats du dosage.

## III. AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

### 1. Risque biologique

Les étalons et contrôles sont constitués de sérum humain. Le sérum humain utilisé a été testé quant à l'absence d'anticorps HbsAg, anti-VIH 1/2 et anti-hépatite C avec des réactifs agréés par la FDA. Néanmoins, comme il n'existe aucune méthode d'analyse qui puisse totalement garantir l'absence de virus VIH, de l'hépatite B ou de tout autre agent infectieux, ces réactifs doivent être manipulés avec les précautions habituellement observées avec des échantillons présentant un risque biologique.

### 2. Azide de sodium

Certains réactifs contiennent de l'azide de sodium comme conservateur. L'azide de sodium peut réagir avec le plomb, le cuivre ou le laiton pour former des azides métalliques explosifs. Après évacuation de ces produits dans les canalisations, faire couler l'eau abondamment afin d'éviter toute accumulation d'azide.

### 3. Solution blocante

La solution blocante est constituée de 1N NaOH. Il s'agit d'une base puissante qui doit être manipulée avec précaution. Il s'agit d'un acide puissant qui doit être manipulé avec précaution. Il peut causer des brûlures et doit être manipulé avec des gants. Porter une protection oculaire et des vêtements de protection appropriés. Éviter toute inhalation. Diluer tout acide déversé avec de l'eau avant de l'éponger au moyen de papier absorbant.

### 4. Solution de substrat

Solution de substrat se compose de para-Nitrophénylphosphate (PNPP), un substrat chromogène non protéique utilisé dans ce test ELISA. À l'occasion, le substrat peut parfois présenter une couleur jaunâtre. Cette couleur n'interférera pas avec les résultats du test.

### Précautions

1. Ne pas congeler les réactifs du test, conserver toujours tous les éléments de la trousse à 2-8°C.
2. Les contrôles positif et négatif doivent être utilisés chaque fois qu'un test est effectué.
3. N'utiliser que du sérum clair pour les spécimens de test. L'échantillon de test ne doit présenter aucune turbidité, hémolyse ni contamination microbienne.
4. Analyser tous les échantillons deux fois.

5. Ne pas mélanger les réactifs de différents lots.
6. Ne pas utiliser de réactifs périmés.
7. Ne pas laisser des réactifs à la température ambiante pendant une longue période.
8. Ne pas exposer la solution de substrat à la lumière.
9. Une technique de pipetage minutieuse est essentielle pour obtenir des résultats reproductibles et précis.

#### IV. RÉACTIFS ET MATÉRIEL

##### Matériel fourni :

1. **PLA IAA** = Bandelettes de micropuits IAA (avec le support)..... 12
2. **CONJ ENZ 6X** = Conjugué enzymatique IAA-anti-IgG humaine (concentré) ..... 2 x 1,0 ml
3. **DIL SPE 5X** = Diluant pour l'échantillon IAA (concentré)..... 1 x 25,0 ml
4. **CONJ ENZ DIL** = Diluant pour le conjugué Isletest..... 1 x 10,0 ml
5. **CTRL REF IAA** = Contrôle référence IAA (sérum humain)..... 1 x 1,5 ml
6. **CTRL + IAA** = Contrôle positif IAA (sérum humain)..... 1 x 1,5 ml
7. **CTRL - IAA** = Contrôle négatif IAA (sérum humain) ..... 1 x 1,5 ml
8. **SUBS PNPP** = Solution de substrat Isletest (PNPP)..... 1 x 15,0 ml
9. **BUF WASH 25X** = Tampon de lavage Isletest (concentré) ..... 1 x 20,0 ml
10. **SOLN STP** = Solution blocante Isletest (1N NaOH)..... 1 x 6,0 ml

#### V. AUTRE MATÉRIEL NÉCESSAIRE NON FOURNI

1. Eau distillée ou déminéralisée.
2. Papier absorbant pour égoutter les bandelettes après le lavage et emballages ou films plastiques pour les recouvrir pendant l'incubation.
3. Tubes en verre de dimension appropriée pour diluer le sérum.
4. Micropipette à extrémités jetables pour administrer 10 µl, 50 µl et 100 µl.
5. Laveur de microplaques ou flacon souple pour le lavage.
6. Pipettes de 5 ml pour administrer le diluant de conjugué.
7. Éprouvette cylindrique graduée de 500 ml.
8. Lecteur de microplaque ayant une capacité d'absorbance de 405 nm.
9. Étiquettes adhésives en plastique à apposer sur les puits non utilisés avant le dosage.

#### VI. COLLECTE DE SPÉCIMENS

Prélever 5-10 ml de sang par ponction veineuse dans un tube sec (bouchon rouge). Il est possible d'utiliser des séparateurs de sérum. Séparer le sérum par centrifugation. On peut conserver des échantillons de sérum à 2-8°C. Une hémolyse excessive et la présence de larges caillots ou de croissance microbienne dans le spécimen de test peuvent interférer avec son déroulement. Congeler l'échantillon de sérum à -20°C s'il ne peut être analysé en moins de 24h.

#### VII. PRÉPARATION ET CONSERVATION DU RÉACTIF

1. **Reconstitution du conjugué enzymatique IAA-IgG :**  
Transférer avec précaution 5 ml de diluant du conjugué Isletest dans un flacon contenant le conjugué enzymatique IAA-IgG (concentré). Boucher le flacon et bien mélanger par retournements. Conserver toujours le conjugué dilué à 2-8°C. Inscrive la date de la reconstitution sur l'étiquette. **Ce réactif dilué expire 30 jours après la reconstitution.** Chacun des deux flacons de conjugué (concentré) suffit pour 6 bandelettes. Reconstituer selon les besoins.

2. **Tampon de diluant pour l'échantillon IAA :**  
Si précipité est présent dans diluant pour l'échantillon concentré en raison de conserver à basse température, comme les 2-8°C, dissoudre en plaçant le tube dans un bain d'eau à 37°C pendant 30 minutes. Transférer tout le contenu (25 ml) dans un récipient approprié contenant 100 ml d'eau distillée ou déminéralisée. Mélanger soigneusement ; inscrire sur l'étiquette du récipient, Diluant échantillon-IAA et conserver à 2-8°C. Le réactif dilué est stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur le tube.

#### 3. Solution de lavage Isletest :

Si des cristaux apparaissent dans cette solution après conservation à basse température, par exemple 2-8°C, les dissoudre en plaçant la fiole dans un bain-marie ou un incubateur à 37 °C pendant 30 minutes. Transférer tout le contenu dans un récipient approprié de 500ml rempli à 480 ml d'eau distillée ou déminéralisée. Mélanger soigneusement ; inscrire sur l'étiquette du récipient, Lavage Isletest et conserver à 2-8°C. Le réactif dilué est stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur le tube.

#### 4. Préparation de l'échantillon de sérum :

Pipeter avec soin 10 µl (0,010 ml) de l'échantillon de sérum dans 1,0 ml de diluant de l'échantillon actif contenu dans un tube en verre préalablement étiqueté. Mélanger soigneusement.

#### VIII. PROCÉDURE DE DOSAGE

La trousse du test contient 12 bandelettes de micropuits recouvertes d'insuline humaine. Le nombre de bandelettes de micropuits utilisé dans chaque dosage dépend du nombre d'échantillons de sérum à tester. Avec les 12 bandelettes de micropuits de cette trousse, il est possible de tester 45 sérums de patients, deux fois.

**REMARQUE IMPORTANTE :** Porter tous les réactifs, y compris les échantillons de sérum, à la température ambiante (25°C) avant de commencer le dosage. Des différences de température d'incubation supérieures à ± 1°C peuvent altérer les résultats de manière significative.

1. Regrouper le nombre de bandelettes nécessaire pour effectuer un test dans le récipient fourni. Faire bien adhérer la bandelette au micropuits pour éviter qu'elle ne tombe et se brise.
2. Apprendre le système de désignation des puits, par exemple, puits n° A1, B1, C1, D1, etc. et étiqueter les bandelettes avec un stylo feutre.
3. Administrer 100 µl de contrôle référence IAA dans les micropuits C1 et D1.
4. Administrer 100 µl de contrôle négatif IAA dans les micropuits E1 et F1.
5. Administrer 100 µl de contrôle positif IAA dans les micropuits G1 et H1.
6. Ajouter 100 µl de sérum du patient dilué (voir n° 4, Section VII, Préparation du réactif) aux micropuits A2 et B2. Si plusieurs échantillons de patients sont disponibles, utiliser des bandelettes supplémentaires et ajouter des échantillons dilués dans les micropuits, en double exemplaire. Il devrait y avoir 100 µl de solution à analyser dans chaque micropuits sauf dans les puits A1 et B1 qui, pour l'instant, sont vides et seront utilisés ultérieurement.
7. Recouvrir et garder pour le prochain test tout puits non utilisé sur la bandelette. Conserver toute bandelette non utilisée dans le sac à fermeture par glissière contenant un déshydratant, destiné au prochain test, à 2-8°C.
8. Recouvrir la plaque avec un film ou un emballage plastique (pour éviter la contamination) et incubé à 2-8°C pendant toute la nuit (12-16h).
9. Le lendemain matin, décanter rapidement la solution dans l'évier. Égoutter la plaque en la secouant délicatement sur du papier absorbant. En cas d'utilisation d'un laveur automatique, laver chaque puits 3 fois avec 300 µl de solution de lavage (préparée dans la section VII, n° 3). En cas d'utilisation d'un flacon souple, remplir soigneusement les puits avec une solution de lavage puis décanter le tampon des micropuits. Répéter la procédure deux autres fois et égoutter la plaque sur du papier absorbant.
10. Ajouter 100 µl de réactif de conjugué enzymatique IAA-IgG (voir n° 1, Section VII, Préparation du réactif) dans tous les micropuits sauf A1 et B1.
11. Recouvrir la plaque d'un film ou emballage plastique et la laisser reposer à 25°C ± 1°C pendant une heure.

12. A la fin de l'incubation, répéter l'étape de lavage (étape n° 9) et égoutter les micropuits.
13. Ajouter 0,1 ml (100 µl) de solution de substrat dans tous les micropuits, y compris les puits A1 et B1. Veiller à administrer le réactif de substrat à un rythme régulier et rapide sans interruption. À l'occasion, le substrat peut parfois présenter une couleur jaunâtre. Cette couleur n'interférera pas avec les résultats du test.
14. Recouvrir la plaque et la laisser dans l'obscurité pendant 30 minutes à température ambiante ( $25^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$ ).
15. Au bout de ces 30 minutes, ajouter rapidement 50 µl de la solution blocante dans chaque puits en procédant à un rythme régulier et rapide sans interruption.
16. Configurer le lecteur de la microplaque pour mesurer l'absorbance à 405 nm selon les instructions du fabricant et remettre à zéro le lecteur avec le puits A1 ou B1.
17. Calculer les données conformément aux instructions de la section IX.

## IX. CALCUL DES DONNÉES

Enregistrez les relevés spectrophotométriques [la densité optique (DO) en unités d'absorbance] comme dans l'exemple des données-échantillons des IAA Isletest™. S'agissant là d'un simple exemple, le relevé de la DO sur vos IAA Isletest™ peut s'avérer quelque peu différent.

1. Calculez le relevé de la DO moyenne des contrôles de référence, négatif et positif et des échantillons patient effectués en double.

DO moyenne : Référence ( $\bar{R}$ ), Négatif ( $\bar{N}$ ), Positif ( $\bar{P}$ ),  
Échantillons ( $\bar{S}$ )

2. Divisez la DO moyenne des échantillons et des contrôles par la valeur  $\bar{R}$ . Vous obtenez ainsi la valeur d'un rapport pour chaque échantillon.

Interprétations :

Valeur du rapport IAA ( U/mL)	Résultat
< 0,95	Négatif
> 1,05	Positif
0,95 – 1,05	Indéterminé (Limite)

Les échantillons avec des valeurs de rapport < 0,95 indiquent un faible taux d'autoanticorps IAA, et ceux avec des valeurs de rapport > 1,05 un taux élevé. Les échantillons avec des valeurs de rapport contenues entre 0,95 et 1,05 sont considérés comme indéterminés. On suggère de répéter les échantillons indéterminés ou de les exécuter en parallèle à un nouvel échantillon obtenu à une date ultérieure.

## EXEMPLES DE DONNÉES DE TEST ISLETEST™-IAA

Section A : Résultats des contrôles

Contrôles	Données		Valeur du rapport	Résultat
	DO	DO moy.		
Ctrl de référence	1,224	$\bar{R} = 1,247$	1,00	
	1,271			
Ctrl négatif	0,498	$\bar{N} = 0,481$	0,39	Négatif
	0,464			
Ctrl positif	1,855	$\bar{P} = 1,809$	1,45	Positif
	1,764			

Remarque : Pour un test valide, valeur du rapport,  $\bar{N} < 0,95$  et  $\bar{P} > 1,05$

Répétez le test en cas de non validité des résultats.

Section B : Résultats des échantillons patient

Échantillon	Données		Valeur du rapport	Résultat
	DO	DO moy.		
Ctrl de référence	1,224	$\bar{R} = 1,247$	1,00	
	1,271			
1	1,994	$\bar{S}_1 = 2,002$	1,61	Positif
	2,010			
2	0,540	$\bar{S}_2 = 0,541$	0,43	Négatif
	0,542			
3	1,280	$\bar{S}_3 = 1,270$	1,02	Indéterminé
	1,261			

## X. CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

Il importe que les contrôles négatif et positif soient exécutés avec des échantillons de valeur inconnue à chaque fois pour garantir la validité des résultats. Le contrôle négatif doit indiquer une valeur de rapport < 0,95 unité/ml, et le contrôle positif une valeur de rapport > 1,05 unités/ml.

## XI. PERFORMANCES

Le test Isletest™-IAA est un test qualitatif conçu pour détecter la présence d'auto-anticorps circulants contre l'insuline humaine. L'antigène recouvrant les puits ne réagit pas avec les autres auto-anticorps, tels que les auto-anticorps des cellules des îlots pancréatiques, les facteurs anti-thyroglobuline et anti-rhumatoïde.

Une étude de 100 échantillons de sérum sélectionnés au hasard parmi les sérums soumis à notre laboratoire clinique a révélé la présence de titres IAA mesurables dans deux échantillons. En outre, sur quarante patients dont le DID a été récemment diagnostiqué, 40 % se sont révélés IAA-positifs par cette méthode ELISA. Ces valeurs concordent avec les chiffres publiés (voir les références 6-12).

## XII. IMPORTANCE CLINIQUE

Cette procédure de test *in vitro* détecte la présence d'auto-anticorps anti-insuline humaine dans les sérums des patients. Les résultats obtenus à l'aide de cette procédure uniquement ne doivent pas être utilisés pour le diagnostic du DID.

Mettre de côté les échantillons limite et faiblement positifs (moins de 5 % du contrôle référence DO) et les conserver à  $-20^{\circ}\text{C}$ . Des échantillons frais de ces patients doivent être analysés de nouveau tous les six mois ainsi que les échantillons de sérum précédents.

**IL S'AGIT D'UN TEST DE DÉPISTAGE UNIQUEMENT. LE DIAGNOSTIC DU DID DOIT S'APPUYER SUR LES DONNÉES DE L'HISTORIQUE MÉDICAL DU PATIENT, LES SYMPTÔMES CLINIQUES ET LES RÉSULTATS D'AUTRES TESTS.**

## XIII. LIMITES ET SOURCES D'ERREUR

1. Il s'agit d'un test de dépistage qualitatif uniquement.
2. L'arrière-plan d'une vieille solution de substrat peut faire apparaître une couleur vive.
3. Une mauvaise reproductibilité des tests peut être due à :
  - a. une technique d'administration irrégulière des réactifs
  - b. une mauvaise conservation des réactifs
  - c. une mauvaise reconstitution des réactifs
  - d. un lavage incomplet des micropuits
  - e. un réactif de substrat trop usé ou exposé à la lumière
  - f. un spectrophotomètre instable ou défectueux
  - g. une erreur de procédure de dosage

Il est donc très important de respecter attentivement les instructions. Il est recommandé de procéder avec un équipement et dans des conditions de test similaires afin d'obtenir une meilleure reproductibilité.

#### XIV. RÉFÉRENCES

- Eisenbarth, G.S., J. Connelly, and J.S. Soeldner (1987). The natural history of type I diabetes. *Diabet./Metab. Rev.*, **3**:873-891.
- Hirata, Y., H. Ishizu, N. Ouchi, S. Motomura, M. Abe, Y. Hara, H. Wakasugi, I. Takahashi, H. Sakano, M. Tanaka, H. Kawao, and T. Kanesaki (1970). Insulin autoimmunity in a case with spontaneous hypoglycemia. *Japan J. Diabet.*, **13**:312-319.
- Goldman, J., D. Baldwin, A.H. Rubenstein, D.D. Klink, W.G. Blackard, L.K. Fisher, T.F. Roe, and J.J. Schnure (1979). Characterization of circulating insulin and proinsulin-binding antibodies in autoimmune hypoglycemia. *J. Clin. Invest.*, **63**:1050-1059.
- Seino, S., Z.Z. Fu, W. Marks, Y. Seino, H. Imura, and A. Vinik (1986). Characterization of circulating insulin antibodies in insulin autoimmune syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **62**:64-69.
- Palmer, J.P., C.M. Asplin, P. Clemens, K. Lyen, O. Tatpati, P.K. Raghu, and T.L. Paquette (1983). Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science*, **222**:1337-1339.
- Palmer, J.P., C.M. Asplin, P.K. Raghu, P. Clemens, K. Lyen, O. Tatpati, B. McKnight, T.L. Paquette, M. Sperling, L. Baker, and R. Guthrie (1986). Anti-insulin antibodies in insulin-dependent diabetes before insulin treatment - a new marker for autoimmune beta cell damage? *Pediatr. Adolesc. Endocrinol.*, **15**:111-116.
- Atkinson, M.A., N.K. Maclaren, W.J. Riley, W.E. Winter, D.D. Fisk, and R.P. Spillare (1986). Are insulin antibodies markers for insulin-dependent diabetes mellitus? *Diabetes*, **35**:894-898.
- Karjalainen, J., M. Knip, A. Mustonen, J. Ilonen, and H.K. Akerblom (1986). Relation between insulin antibody and complement-fixing islet cell antibody at clinical diagnosis of IDDM. *Diabetes*, **35**:620-622.
- McEvoy, R.C., M.E. Witt, F. Ginsberg-Fellner, and P. Rubinstein (1986). Anti-insulin antibodies in children with type I diabetes mellitus; genetic regulation of production and presence at diagnosis before insulin replacement. *Diabetes*, **35**:634-641.
- Arslanian, S.A., D.J. Becker, B. Rabin, R. Atchison, M. Eberhardt, D. Cavender, J. Dorman, and A.L. Drash (1985). Correlates of insulin antibodies in newly diagnosed children with insulin-dependent diabetes before insulin therapy. *Diabetes*, **34**:926-930.
- Wilkin, T., M. Armitage, C. Casey, D.A. Pyke, M. Rodier, J.L. Diaz, and R.D.G. Leslie (1985). Value of insulin autoantibodies for insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*, **I**:480-482.
- Bergmann, S., J. Ludwiggson, C. Binder, and T. Mandrup-Paulson (1985). Insulin antibodies before treatment in ICA-positive children with IDDM. *Diab. Res. Clin. Pract.* (Suppl. 1), XII IDF Meeting, Madrid.
- Srikanta, S., A.T. Ricker, D.K. McCulloch, J.S. Soeldner, G.S. Eisenbarth, and J.P. Palmer (1986). Autoimmunity to insulin, beta cell dysfunction, and development of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes*, **35**:139-142.
- Dean, B.M., F. Becker, J.M. McNally, A.C. Tarn, G. Schwart, E.A.M. Gale, and Bottazo, G.F. (1986). Insulin autoantibodies in the pre-diabetic period: correlation with islet cell antibodies and development of diabetes. *Diabetologia*, **29**:339-342.
- Vardi, P., A.G. Zeigler, J.H. Mathews, S. Dib, R.J. Keller, A.T. Ricker, J.I. Wolfsdorf, R.D. Herskowitz, A. Rabizadeh, G.S. Eisenbarth, and J.S. Soeldner (1988). Correlation of insulin autoantibodies at onset of type I diabetes: inverse log-linear correlation with age. *Diabetes Care*, **11**:736-739.

#### XV. SYMBOLES

	Température de conservation
	Code de fournée
	Expiration
	Fabricant
	Agent agréé
	Précaution, voir des instructions
	Pour un diagnostic in vitro
	N° de catalogue

#### XVI. COMMANDE DE PRODUITS

COMMANDES : Envoyer les commandes à :



BIOMERICA, INC.  
17571 Von Karman Avenue  
Irvine, California 92614  
U.S.A.

2°C / 8°C



Téléphone : (949) 645-2111  
Fax : (949) 553-1231  
Site Web : [www.biomerica.com](http://www.biomerica.com)  
E-mail : [bmra@biomerica.com](mailto:bmra@biomerica.com)



67011-08\_fre.doc

Mars 2019



conformément à la directive 98/79/ de la CE sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

MDSS GmbH  
Schiffgraben 41  
D-30175 Hannover  
Germany