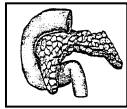


VERSION INTERNATIONALE

Isletest™-ICA

REF 7010



**Test ELISA qualitatif
pour la détection des auto-anticorps circulants
contre les antigènes des cellules des îlots
pancréatiques**

février 2018

BIOMERICA

I. INTRODUCTION ET APPLICATION

Le diabète de type 1 ou DID (diabète insulino-dépendant) est une maladie chronique débilitante qui entrave la production et la sécrétion d'une hormone essentielle, l'insuline et altère le métabolisme des glucides dans le sang. L'insuline est synthétisée et sécrétée par les cellules des îlots pancréatiques, appelés également îlots de Langerhans⁽¹⁾. L'interruption de la synthèse de l'insuline est due à la destruction immunologique des cellules des îlots par des auto-anticorps chez les patients atteints du diabète DID⁽²⁻⁴⁾. Ces anomalies (auto-immunité) peuvent être héritées génétiquement et/ou déclenchées par l'exposition à des produits chimiques toxiques, des infections virales et diverses formes de stress⁽⁵⁾.

Le diabète DID est caractérisé par une phase initiale asymptomatique (prédiabétique) qui peut durer plusieurs années. Pendant cette période, les individus atteints manifestent une diminution de la sécrétion d'insuline dans la phase précoce en réaction à une stimulation de glucose administré par voie intraveineuse et/ou orale. Dans la majorité des cas, ces individus transportent des auto-anticorps anti-cellules d'îlots (ICA) et/ou des auto-anticorps anti-insuline (IAA) circulants. Les ICA peuvent être détectés dès huit ans avant la manifestation clinique du DID⁽⁶⁾ et peuvent ainsi servir d'indicateur précoce de la maladie ou d'une prédisposition. Chez les individus qui sont ICA-positifs, une perte progressive de la fonction de la cellule de l'îlot peut apparaître, signalée par l'interruption de la sécrétion d'insuline en phase précoce. Quand cette sécrétion d'insuline en phase précoce s'arrête complètement, les symptômes cliniques évidents du DID se développent⁽⁶⁾.

Les auto-anticorps anti-cellules d'îlots sont présents dans 70 % des patients chez lesquels le DID^(13,14) est apparu récemment mais dans 0,1 à 0,5 % de la population témoin non-diabétique^(11,15). Les ICA sont également détectés chez les parents du premier degré des patients atteints de DID. Ces individus incluent le segment de la population humaine qui présente un risque élevé de développer le DID. Plusieurs études ont indiqué que les parents du premier degré de patients atteints du diabète DID, ICA-positifs, développaient par la suite un diabète⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. D'autres études ont également suggéré que la présence d'ICA et d'IAA dans le sérum indique une susceptibilité accrue de développer le DID^(3,6-12). La détection sérologique des

ICA peut donc fournir un puissant outil de diagnostic précoce du DID. La présence de ces auto-anticorps chez des individus non-diabétiques développant ensuite un DID démontre l'importance de leur rôle de marqueurs de cette maladie. Riley et d'autres chercheurs ont déclaré récemment que la détermination des ICA chez les patients atteints du diabète de type 2 permettait d'identifier un DID avant l'apparition des symptômes cliniques et de prédire la nécessité d'une thérapie à l'insuline⁽²⁰⁾. Ceci signifie que l'état des patients initialement diagnostiqués avec un diabète de type 2 et transporteurs d'ICA dans leur sérum risque de se dégrader en une dépendance à l'insuline.

Une détection précoce des ICA circulants est importante pour identifier les individus dans la population générale, les apparentés des patients DID, qui présentent un risque plus élevé de développer cette maladie en raison de leur prédisposition génétique au diabète. Un groupe international de travail sur les ICA a souligné le besoin imminent de recourir à un test ELISA pour déterminer l'auto-immunité contre les cellules des îlots⁽²¹⁾.

Actuellement, les ICA dans le sérum sont détectés par immunofluorescence indirecte et par des méthodes histochimiques sur des coupes de pancréas congelé libre d'humain ou de primate ou de rongeur, servant de substrats. Malgré diverses tentatives d'amélioration et de modification de cette procédure depuis sa première description en 1974^(22,23), la technique par immunofluorescence indirecte et/ou histochimique souffre de problèmes méthodologiques inhérents. Il s'est avéré très difficile de standardiser la technique. La fiabilité de cette technique avec « section congelée » est limitée par divers facteurs : les variations d'un pancréas à l'autre, la nécessité inévitable d'utiliser du tissu pancréatique non fixé et la difficulté de trouver le tissu adéquat.

Biomerica, Inc. a réussi à identifier un groupe d'antigènes spécifiques des cellules d'îlots qui sont reconnus par les ICA sériques. Elle a ensuite purifié ce groupe d'antigènes pour les utiliser dans une procédure ELISA avec micropuits permettant de détecter la présence des ICA sériques.

Isletest™-ICA est un test ELISA qualitatif pour la détection in vitro des anticorps IgG circulants contre les antigènes des cellules des îlots pancréatiques.

II. PRINCIPE DU TEST

Un mélange purifié d'antigènes pancréatiques est fixé sur des micropuits. Pendant la période d'incubation, on laisse les anticorps dans l'échantillon de sérum réagir, à température ambiante, avec les molécules des antigènes 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 excédentaire et/ou libre. Après un second lavage en profondeur, on ajoute un substrat (PNPP) et on mesure à l'aide d'un spectrophotomètre la couleur produite. L'intensité de la couleur est directement proportionnelle à la concentration en ICA dans l'échantillon. Un contrôle positif aux ICA sert de mesure de qualité interne pour garantir la validité des résultats.

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

totallement 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 ICA** = Bandelettes de micropuits ICA (avec le support) 12
2. **CONJ ENZ 6X** = Conjugué enzymatique ICA-IgG (concentré) ... 2 x 1,0 ml
3. **DIL SPE 5X** = Diluant pour l'échantillon Isletest (concentré) ... 1 x 25,0 ml
4. **CONJ ENZ DIL** = Diluant pour le conjugué Isletest 1 x 10,0 ml
5. **CTRL REF ICA** = Contrôle référence ICA 1 x 1,5 ml
6. **CTRL + ICA** = Contrôle positif ICA (sérum humain) 1 x 1,5 ml
7. **CTRL - ICA** = Contrôle négatif ICA (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 ICA-IgG :

Transférer avec précaution 5 ml de diluant de conjugué dans un flacon contenant le conjugué enzymatique ICA-IgG (concentré). Boucher le flacon et bien mélanger par retournements. Conserver le conjugué dilué à 2-8°C, en période de non utilisation. Inscire la date de la reconstitution sur l'étiquette. **Ce réactif dilué expire 30 jours après la reconstitution.** Deux flacons de concentré conjugué sont fournis dans la trousse. Chaque flacon contient une quantité de conjugué suffisante pour 6 bandelettes. Reconstituer selon les besoins.

2. Tampon de diluant pour l'échantillon Isletest:

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-Isletest et conserver à 2-8°C. Le réactif dilué est stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur le tube. Notez que le précipité vu dans le concentré n'a aucun effet sur la performance du test et ne sera pas présent dans le 1X diluant de l'échantillon actif.

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'antigènes des cellules d'îlots purifiés. 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 de micropuits nécessaire pour effectuer le 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.
3. Administrer 100 µl de contrôle négatif dans les micropuits C1 et D1.
4. Verser 100 µl de contrôle positif dans les micropuits E1 et F1.
5. Verser 100 µl de contrôle référence dans les micropuits G1 et H1.
6. Ajouter 100 µl de sérum de l'échantillon 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 d'autres échantillons de patients 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. Conserver toute bandelette non utilisée dans le sac à fermeture par glissière contenant un déshydratant, destiné au prochain test. Recouvrir et garder pour le prochain test tout puits non utilisé sur la bandelette.
8. Recouvrir la plaque d'un film ou emballage plastique (pour éviter la contamination) et incuber à température ambiante ($25^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$) pendant une heure.
9. Après incubation, décanter rapidement la solution dans l'évier et égoutter la plaque sur du papier absorbant, en la secouant doucement. En cas d'utilisation d'un laveur de plaques automatique, laver chaque puits 3 fois avec 300 µl (0,3 ml) de la solution de lavage. En cas d'utilisation d'un flacon souple, remplir soigneusement les puits avec la 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 ICA-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 température ambiante ($25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$) 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 puits, 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 autoanticorps anti-cellules d'îlots (ICA) Isletest™.

S'agissant là d'un simple exemple, le relevé de la DO sur vos ICA 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 ICA (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 anti-cellules d'îlots, 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™-ICA

Section A : Résultats des contrôles

Contrôles	Données		Valeur du rapport	Résultat
	DO	DO moy.		
Ctrl de référence	1.072	$\bar{R} = 1,082$	1,00	
	1.092			
Ctrl négatif	0.290	$\bar{N} = 0,297$	0,27	Négatif
	0.303			
Ctrl positif	1.413	$\bar{P} = 1,409$	1,30	Positif
	1.406			

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	1.072	$\bar{R} = 1,082$	1,00	
	1.092			
1	1.444	$\bar{S}_1 = 1,458$	1,35	Positif
	1.472			
2	0.549	$\bar{S}_2 = 0,541$	0,50	Négatif
	0.534			
3	1.036	$\bar{S}_3 = 1,043$	0,96	Indéterminé
	1.051			

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

La spécificité des bandelettes de micropuits Isletest recouverts d'antigène a été établie par l'analyse Western blot à l'aide d'échantillons positifs confirmés pour l'IgG dirigée vers des antigènes de cellules d'îlots. La lecture des échantillons avec des auto-anticorps anti-thyroïde et des facteurs rhumatoïdes est négative sur le test Isletest ICA.

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°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. Même si un titre ICA plus élevé produit une lecture de DO plus élevée, le test est prévu pour la détermination qualitative de ICA seulement.
2. 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 utilisé ou exposé à la lumière
 - f. un spectrophotomètre instable ou défectueux
 - g. une erreur de procédure de dosage









XIV. RÉFÉRENCES

1. Orci, L., J. Vassalli, and A. Parrelet (1988). The insulin factory. *Sci. Amer.*, **261**:85-94.
2. Eisenbarth, G.S. (1985). Type I diabetes: A chronic autoimmune disease. *New Engl. J. Med.*, **314**:1360-1368.
3. Eisenbarth, G.S., J. Connelly, and J.S. Soeldner (1987). The natural history of Type I diabetes. *Diabet./Metab. Rev.*, **3**:873-891.
4. Etzioni, A. (1987). Immunological concepts in insulin-dependent (Type I) Diabetes Mellitus. *Immunol Res.*, **6**:224-251.
5. Rossini, A.A., J.P. Mordes, and E.S. Handler (1989). A "Tumbler" hypotheses: The autoimmunity of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet. Spect.*, **2**:195-201.
6. Soeldner, J.S. (1985). The prodromal phase of insulin-dependent diabetes. In: *Current Medical Literature - Diabetes*, **2**:66-70.
7. Colman, P.G., R.C. Nayak, J. Connelly, A. Rabizadeh, J.S. Soeldner, and G.S. Eisenbarth (1986). Islet cell antibodies: Clinical utility and target antigens. In: *The Immunology of Diabetes Mellitus* (Jaworski, M.A. ed.). Elsevier, NY, 345-350.
8. Palmer, J.P. (1987). Insulin autoantibodies: Their role in pathogenesis of IDDM. *Diabet./Metab. Rev.*, **3**:1005-1015.
9. 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.
10. 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.
11. Irvine, W.J., R.S. Gray, and J.M. Steel (1980). Islet cell antibody as a marker for early stage Type I diabetes. In: *The immunology of diabetes* (Irvine, W.J., ed.), Teviot, Edinburgh, pp. 117-154.
12. Kamallesh, M., A. Karasik, and S. Srikanta (1986). Islet cell antibodies as predictors of insulin-dependent diabetes mellitus. *Pract. Cardiol.*, **12**:79-91.
13. Irvine, W.J., C.J. McCallum, R.S. Gray, C.J. Campbell, J.J.P. Duncan, J.W. Faraquar, H. Vaughan, and P.J. Morris (1977). Pancreatic islet cell

antibodies in diabetes mellitus correlated with duration and type of diabetes, coexistent autoimmune disease and HLA type. *Diabetes*, **26**:138-147.



14. Landrum, R., G. Walker, A.G. Cudworth, C. Theophanides, D.A. Pyke, A.J. Bloom, and D.R. Gambler (1976). Islet cell antibodies in diabetes mellitus. *Lancet*, **2**:1273-1276.
15. Riley, W. and N. MacLaren (1984). Islet cell antibodies are seldom transient. *Lancet*, **1**:1351-1352.
16. Soeldner, J.S., M. Tuttleman, S. Srikanta, O.P. Ganda, and G.S. Eisenbarth (1985). Insulin-dependent diabetes and initiation of autoimmunity: Islet cell autoantibodies, insulin autoantibodies and beta cell function. *New Engl. J. Med.*, **313**:893-900.
17. Battazo, G.F., R. Pujol-Barrell, and E. Gale. In: *The Diabetes Annual* (K.G.M.M. Alberti and L.P. Krall, eds.), Elsevier, NY, Oxford, **1**:16-52.
18. Srikanta, S., O.P. Ganda, R.A. Jackson, R.E. Gleason, M.E. Kaldany, M.R. Garovoy, E.L. Milford, C.B. Carpenter, J.S. Soeldner, and G.S. Eisenbarth (1983). Type I diabetes mellitus in monozygotic twins: chronic progressive beta cell dysfunction. *Annals Int. Med.*, **99**:320-326.
19. Srikanta, S., O.P. Ganda, A. Rabizadeh, J.S. Soeldner, and G.S. Eisenbarth (1985). First-degree relatives of patients with Type I diabetes mellitus: Islet cell antibodies and abnormal insulin secretion. *New Engl. J. Med.*, **313**:461-464.
20. Riley, W.J., N.K. MacLaren, and J.H. Silverstein (1988). The predictability of insulin-dependent diabetes mellitus. *Adv. Pediatr.*, **35**:167-187.
21. Boitard, C., E. Bonifacio, G.F. Bottazo, H. Gleichman, and J. Molenaar (1988). Immunology and diabetes workshop: Report on the third international (stage 3) workshop on standardization of cytoplasmic islet cell antibodies. *Diabetologia*, **31**:451-452.
22. Bottazo, G.F., A. Florin-Christensen, and D. Doniach (1974). Islet cell antibodies in diabetes mellitus with polyendocrine deficiencies. *Lancet*, **II**:1279-1283.
23. Srikanta, S., A. Rabizadeh, M.A.K. Omar, and G.S. Eisenbarth (1980). Assay for islet cell antibodies: Protein A-monoclonal antibody method. *Diabetes*, **34**:300-305.

XV. COMMANDE DE PRODUITS

	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.** 2°C/8°C
17571 Von Karman Avenue
Irvine, California 92614 
U.S.A.

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



67010-07_fre.doc

février 2018



conformément à la directive 98/79/ de la CE sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro
MDSS GmbH
Schiffgraben 41
D-30175 Hannover
Allemagne