



Notice du Kit de tests NEPHROCHECK®

Uniquement pour l'exportation. Vente interdite aux États-Unis.



Fabriqué pour
Astute Medical, Inc.
3550 General Atomics Ct.
Building 2
San Diego, CA 92121
États-Unis



MDSS GmbH
Schiffgraben 41
30175 Hanovre
Allemagne

Usage auquel le produit est destiné

Le test NEPHROCHECK® est un appareil de mesure *in vitro* qui mesure quantitativement les protéines TIMP-2 (inhibiteur physiologique de métalloprotéases 2) et IGFBP-7 (protéine 7 liant les facteurs de croissance de type insuline) associées à la fonction rénale dans l'urine humaine par immunodosage de fluorescence à l'aide de l'appareil de mesure ASTUTE140®. Le résultat du test a pour but d'être utilisé conjointement avec une évaluation clinique afin de contribuer à l'évaluation du risque d'insuffisance rénale aiguë chez le patient en état critique. Le test NEPHROCHECK® est à utiliser uniquement sur prescription médicale.

Résumé et explication

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est un des états pathologiques les plus graves et les plus courants chez les patients hospitalisés en état critique. Elle est associée à une multitude d'états aigus et chroniques.¹⁻⁶ Le poids que représente l'IRA sur l'économie et la santé publique est colossal. La mortalité et la morbidité (durée de séjour en service de réanimation, des frais d'hospitalisation, conséquences à long terme sur la santé) de l'IRA sont extrêmement élevés.⁷⁻¹³ Les tests d'évaluation de l'IRA offrent des informations importantes aux médecins et, associés à d'autres renseignements cliniques, peuvent les aider à optimiser la prise en charge du patient.^{4,13-14}

Principes de la procédure de test NEPHROCHECK®

Le test NEPHROCHECK® est une cartouche à usage unique comprenant des dosages pour deux biomarqueurs protéiques, TIMP-2, inhibiteur physiologique de métalloprotéases 2, et IGFBP-7, protéine liant les facteurs de croissance de type insuline, sur une bandelette réactive avec membrane. Il est contenu dans un boîtier en plastique employant une technique d'immunodosage en sandwich. La procédure de test est la suivante : l'opérateur applique un échantillon d'urine humaine fraîche ou décongelée (c'est-à-dire ayant été préalablement congelée) (échantillon mélangé avec un conjugué fluorescent étiqueté) dans la cartouche de test NEPHROCHECK®, puis insère la cartouche de test dans l'appareil de mesure ASTUTE140® pour incubation, lecture, et calcul et affichage de résultat. L'appareil de mesure ASTUTE140® est un analyseur sur plan de travail / table qui convertit le signal fluorescent des deux immunodosages individuels en concentrations de TIMP-2 et d'IGFBP-7 contenus dans la cartouche de test NEPHROCHECK® pour fournir un résultat chiffré unique.

Produits fournis

La cartouche de test NEPHROCHECK® et le kit de tests NEPHROCHECK® contiennent tous les réactifs nécessaires à l'obtention des résultats du test NEPHROCHECK® pour des prélèvements d'urine de personnes adultes.

La cartouche de test NEPHROCHECK® et le flacon de conjugué du test NEPHROCHECK® contiennent :

- Des anticorps monoclonaux de souris et des anticorps polyclonaux de chèvre dirigés contre la TIMP-2

- Des anticorps monoclonaux de souris et des anticorps polyclonaux de chèvre dirigés contre l'IGFBP-7
- Un colorant fluorescent
- Des stabilisants
- Des excipients

Le kit de tests NEPHROCHECK® (référence 500003) contient :

- Test NEPHROCHECK® 25
- Flaçon de conjugué de test NEPHROCHECK® **CONJUGATE VIAL** 25
- Carte RFID de test NEPHROCHECK® **RFID NEPHROCHECK** 1
- Solution tampon de test NEPHROCHECK® (2 x 5 ml) **BUFFER VIAL** 1
- Notice du kit de tests NEPHROCHECK® 1

Matériel nécessaire non fourni

- Kit d'appareil de mesure ASTUTE140® (Réf. 500000)
- Kit de contrôles liquides NEPHROCHECK® (Réf. 500005)
- Dispositif de contrôle qualité électronique (EQC) NEPHROCHECK® (Réf. 400013)
- Pipette étalonnée de précision d'une capacité de 100 µL

Avertissements et précautions

- Pour diagnostic *in vitro*.
- Le test NEPHROCHECK® est destiné à être utilisé par des professionnels de santé qualifiés.
- N'utilisez pas le kit de tests NEPHROCHECK® après la date de péremption imprimée sur la boîte.
- Suivez attentivement les instructions et les procédures décrites dans cette notice.
- Laissez la cartouche de test NEPHROCHECK® et le flaçon de conjugué NEPHROCHECK® dans le sachet hermétique jusqu'à ce que vous soyez prêt à l'utiliser.
- Les liquides biologiques prélevés chez les patients, les cartouches de test NEPHROCHECK® et les pointes de pipette usagées sont potentiellement infectieux. Des méthodes appropriées de manipulation et d'élimination, conformes avec les réglementations fédérales et locales, doivent être déterminées.
- Le test NEPHROCHECK® doit être utilisé seulement avec l'appareil de mesure ASTUTE140® et le kit de contrôles liquides NEPHROCHECK®.
- Les flaçons de conjugué de test NEPHROCHECK® présents dans le kit de tests NEPHROCHECK® doivent être utilisés seulement avec les cartouches de test NEPHROCHECK® contenues dans la même boîte. Les flaçons de conjugué de test NEPHROCHECK® ne doivent pas être utilisés avec des cartouches contenues dans d'autres boîtes ou fournies avec d'autres produits.
- Le kit de tests NEPHROCHECK® requiert l'emploi de pipette(s) étalonnée(s) de précision. Il est recommandé aux utilisateurs de consulter les procédures d'utilisation de ce matériel afin de garantir la précision du dosage des volumes.
- Afin de réduire les possibilités de contamination, les pointes de pipettes doivent être jetées et une nouvelle pointe doit être utilisée pour chaque nouveau prélèvement.
- Les identifiants des patients (ID) contenant les caractères spéciaux suivants « + », « & » ou « @ » doivent être saisis dans l'appareil de mesure ASTUTE140® uniquement à l'aide d'un scanner à codes-barres. Ces caractères ne doivent pas être saisis dans l'appareil de mesure ASTUTE140® à l'aide d'un clavier externe.

Conditions de stockage et de manipulation

- Avant d'utiliser le kit de tests NEPHROCHECK®, examinez les composants pour détecter un éventuel endommagement. N'utilisez pas le kit de tests NEPHROCHECK® s'il est endommagé.
- Le produit du flaçon de conjugué NEPHROCHECK® est lyophilisé.
- Tant qu'ils ne sont pas ouverts, les composants du kit de tests NEPHROCHECK® restent stables jusqu'à la date de péremption imprimée sur la boîte s'ils sont stockés à une température comprise entre 4–25 °C (39,2–77 °F).
- La solution tampon du test NEPHROCHECK® reste stable jusqu'à la date de péremption imprimée sur l'étiquette du flaçon ou jusqu'à 28 jours après son ouverture (la première des deux dates) à condition de conserver la partie non utilisée à une température comprise entre 4–25 °C (39,2–77 °F).

- Chaque test NEPHROCHECK® et chaque flacon de conjugué NEPHROCHECK® est à usage unique.
- Après avoir exécuté tous les tests inclus dans la boîte du kit, jetez la solution tampon restante du test NEPHROCHECK® conformément aux réglementations locales.
- Si le kit est conservé au réfrigérateur, laissez les composants du kit revenir à une température de 18–25 °C et une humidité de 30–50 % RH avant d'ouvrir le sachet métallisé.

Démarrage

À l'aide de la carte RFID fournie, chaque lot de tests NEPHROCHECK® doit être enregistré dans l'appareil de mesure ASTUTE140® avant toute première utilisation.

Configurez l'appareil de mesure ASTUTE140® et exécutez les procédures de contrôle qualité électronique (EQC) de l'appareil ASTUTE140® et de contrôle qualité liquide NEPHROCHECK® (voir « Installation » et « Fonctionnement de l'appareil de mesure ASTUTE140® » dans le manuel de l'utilisateur de l'appareil de mesure ASTUTE140® pour des instructions détaillées).

Cartes RFID et enregistrement de lots

Chaque nouveau dispositif de contrôle qualité électronique (EQC) de l'appareil de mesure ASTUTE140® kit de contrôles liquides NEPHROCHECK® et kit de tests NEPHROCHECK® est fourni avec une ou plusieurs cartes RFID. Ces cartes RFID contiennent des informations du produit relatives au lot telles que les numéros de lot du produit, les dates de péremption et des informations d'étalonnage. Les cartes RFID doivent être utilisées pour le transfert (ou l'enregistrement) d'informations relatives au lot pour chaque nouveau kit vers l'appareil de mesure ASTUTE140® avant toute première utilisation. Pour enregistrer un lot de kit ou de dispositif, localisez la ou les carte(s) RFID fournie(s) avec le kit ou le dispositif et exécutez les étapes décrites ci-dessous (voir « Fonctionnement de l'appareil de mesure ASTUTE140® » dans le manuel de l'utilisateur de l'appareil de mesure ASTUTE140® pour des instructions détaillées).

Remarque : le kit de contrôles liquides NEPHROCHECK® est fourni avec deux cartes RFID, une pour chaque niveau de contrôle. Le processus d'enregistrement des contrôles liquides doit être effectué pour chaque niveau de contrôle.

Enregistrement des cartes RFID avec l'appareil de mesure ASTUTE140® (transfert d'informations relatives au lot)

1. Dans le **Menu principal**, utilisez les touches de navigation (flèches) pour afficher et sélectionner l'icône du menu Opérateur.
2. Appuyez sur la touche programmable droite pour afficher la fenêtre **Gérer les lots**.
3. À l'aide de la touche programmable, sélectionnez **Gérer les lots de tests** ou utilisez les touches de direction pour afficher et sélectionner **Gérer les lots LQC** ou **Gérer les dispositifs EQC**.
4. Une fenêtre d'**Enregistrement** apparaîtra afin d'indiquer tout lot précédemment enregistré (**lots de tests, dispositifs LQC** ou **EQC**), appuyez sur **Options** à l'aide de la touche programmable droite.
5. Lorsque le menu contextuel **Options** s'affiche, utilisez les touches de direction pour afficher **Enregistrer un lot** (ou **dispositif** pour EQC) et appuyez sur la touche programmable droite pour **Sélectionner**.
6. Lorsque vous y êtes invité, tenez la carte RFID contre le pavé numérique pour enregistrer les informations et appuyez sur la touche programmable droite pour sélectionner **OK**.
7. En cas d'enregistrement correct, une fenêtre indiquant que le numéro du lot (ou dispositif) a été lu avec succès à partir de la carte RFID apparaît. Appuyez sur la touche programmable droite pour sélectionner **Accepté**. Le lot ou dispositif qui vient d'être enregistré doit désormais apparaître dans la liste des lots ou dispositifs enregistrés.
8. En cas d'enregistrement incorrect, un message d'erreur apparaît. Appuyez sur la touche programmable droite pour sélectionner **OK** afin de fermer le message d'erreur. Répétez les étapes décrites ci-dessus. En cas de nouvel enregistrement incorrect, contactez l'assistance technique d'Astute.
9. Après utilisation, remettez la carte RFID dans sa pochette et conservez-la avec le numéro de lot avec lequel elle a été fournie.
10. Pour enregistrer un deuxième contrôle liquide dans un ensemble ou pour enregistrer un autre lot ou dispositif, utilisez les touches de navigation pour sélectionner **Enregistrer un lot** ou **dispositif** depuis le menu contextuel **Options** et répétez les étapes décrites ci-dessus.

Recueil et préparation des prélèvements

L'utilisation du test NEPHROCHECK® est exclusivement réservée à des prélèvements d'urine fraîche ou congelée provenant de personnes adultes. Les autres types de prélèvements biologiques n'ont pas été étudiés.

Échantillons non congelés/non réfrigérés

1. Prélevez un échantillon d'environ 10 ml d'urine fraîche dans un flacon pour recueil d'urines propres et sans additifs. Pour les patients avec sonde urinaire à demeure, videz d'abord la poche urinaire puis prélevez un échantillon d'urine

fraîche. L'échantillon peut également être recueilli à l'aide d'un uromètre, le cas échéant. Transportez le prélèvement urinaire au laboratoire qui exécutera le test NEPHROCHECK®.

REMARQUE : les échantillons doivent être transférés au laboratoire et centrifugés dans l'heure qui suit le prélèvement.

- Mélangez soigneusement l'urine dans le flacon pour recueil d'urines en le secouant 8 à 10 fois. Transférez l'urine du flacon de recueil dans un tube à centrifuger propre. Centrifugez l'échantillon d'urine pendant 10 minutes à 1000 x g à une température de 4 °C (39,2 °F). Après avoir centrifugé l'échantillon, transférez le surnageant dans un récipient propre. Laissez le surnageant atteindre la température ambiante et testez l'échantillon centrifugé dans les cinq heures qui suivent le recueil de l'échantillon. Si l'échantillon ne peut pas être testé dans les 5 heures, le surnageant peut être placé au réfrigérateur tout de suite après la centrifugation et testé dans les 20 heures qui suivent le recueil de l'échantillon.

REMARQUE : les échantillons destinés à être testés plus de 20 heures après leur recueil doivent être centrifugés et le surnageant doit être congelé instantanément dans les 2 heures suivant le recueil. Le surnageant doit être conservé à une température < -70 °C (-94 °F) jusqu'au prochain test. Évitez les congélations/décongélations répétées.

Échantillons congelés/réfrigérés

- Pour tester les échantillons congelés ou réfrigérés, décongelez-les ou réchauffez-les dans un bain d'eau à température ambiante (18–25 °C ; 64,4–73,4 °F) jusqu'à ce qu'ils soient décongelés et à température ambiante, mais jamais plus de 20 minutes.
- Une fois l'échantillon décongelé et/ou réchauffé à température ambiante, agitez doucement le tube échantillon 1 ou 2 fois pour le mélanger. Assurez-vous que l'échantillon est correctement mélangé avant l'analyse. Testez l'échantillon immédiatement après l'avoir mélangé.

REMARQUE : il est possible que des précipités soient présents dans le tube d'échantillon. Agitez toujours le tube 1 à 2 fois afin que l'échantillon soit bien mélangé avant d'effectuer le test pour assurer une mesure correcte des résultats.

- Le surnageant doit être inoculé dans une cartouche de test NEPHROCHECK® dans l'heure qui suit le retrait de l'échantillon du patient du bain d'eau.

Procédure de test NEPHROCHECK®

REMARQUE :

- La procédure de test requiert l'utilisation d'une pipette étalonnée de précision pour les opérations suivantes:
 - Ajout de la solution tampon du test NEPHROCHECK® et de l'échantillon d'urine dans le flacon de conjugué de test NEPHROCHECK® ;
 - Introduction de l'échantillon dans la cartouche de test NEPHROCHECK® ;
- Avant d'exécuter le test, tous les composants du kit de tests NEPHROCHECK® doivent être à la température d'utilisation, entre 18–25 °C (64–77 °F).

Pour exécuter le test NEPHROCHECK®, procédez comme suit :

1. Préparation :

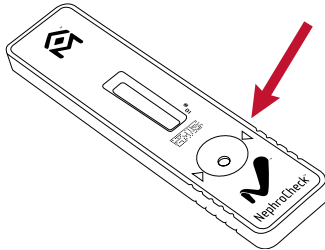
- Dans le **Menu principal** de l'appareil de mesure ASTUTE140®, sélectionnez **Exécuter patient**.
- Entrez l'identifiant (ID) du patient à l'aide du pavé numérique ou scannez-le dans l'appareil de mesure ASTUTE140® à l'aide d'un lecteur de codes-barres. Après avoir confirmé que l'ID du patient et/ou de l'échantillon a été correctement entré, sélectionnez **Exécuter patient**. Le tiroir de l'appareil de mesure ASTUTE140® s'ouvrira automatiquement (REMARQUE : les identifiants des patients (ID) contenant les caractères spéciaux suivants « + », « & » ou « @ » doivent être saisis dans l'appareil de mesure ASTUTE140® uniquement à l'aide d'un scanner à codes-barres. Ces caractères ne doivent pas être saisis dans l'appareil de mesure ASTUTE140® à l'aide d'un clavier externe).
- Retirez la cartouche neuve de test NEPHROCHECK® de son sachet métallisé et placez-la sur une surface plane.
- Retirez le flacon de conjugué du test NEPHROCHECK® de son sachet.
- Débouchez le flacon de conjugué du test NEPHROCHECK®. Vérifiez visuellement le bouchon afin de vérifier que la bille de conjugué n'adhère pas au bouchon. Si la bille est collée au bouchon, rebouchez le flacon et donnez trois petits coups. Recommencez si nécessaire jusqu'à ce que la bille soit retombée dans le flacon. Ne touchez pas la bille ou n'essayez pas de retirer la bille du bouchon par tout autre moyen.
- Pipetez 100 µl de la solution tampon de test NEPHROCHECK® dans le flacon de conjugué de test NEPHROCHECK®. Jetez la pointe de la pipette conformément aux réglementations locales.

REMARQUE : le liquide de conjugué du flacon doit être utilisé immédiatement après sa reconstitution.

REMARQUE : chaque flacon de solution tampon NEPHROCHECK® contient suffisamment de solution pour l'ensemble des tests du kit NEPHROCHECK®. Ne pas jeter la solution tampon avant la réalisation de tous les tests du kit NEPHROCHECK®.

REMARQUE : la solution tampon NEPHROCHECK® est également utilisée pour les contrôles liquides. Ne pas jeter la solution tampon avant d'obtenir un résultat de contrôle réussi.

- g. Utilisez une nouvelle pointe de pipette pour ajouter 100 µl d'urine centrifugée ou d'échantillon de contrôle liquide dans le flacon de conjugué de test NEPHROCHECK®. Mélangez soigneusement (au moins trois fois à l'aide de la pointe de la pipette).
- h. Pipetez 100 µl de solution échantillon/conjugué dans l'orifice de la cartouche de test NEPHROCHECK® prévu à cet effet. Attendez environ une minute que l'échantillon soit absorbé dans le puits rond.



2. Exécution du test NEPHROCHECK® :

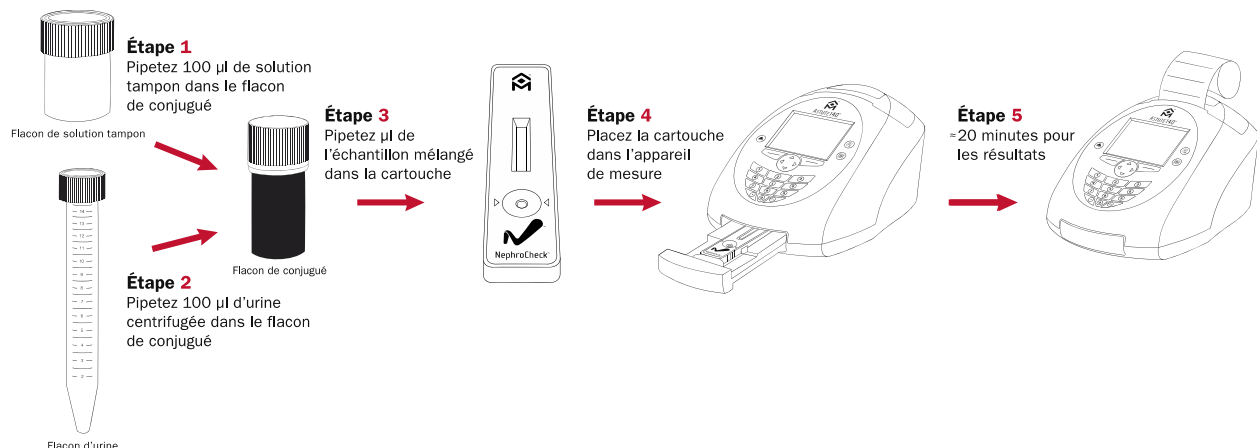
- a. Tenez la cartouche de test NEPHROCHECK® à l'aide de ses poignées latérales et placez-la dans le tiroir de l'appareil de mesure ASTUTE140®, le logo d'Astute Medical étant dirigé vers l'intérieur du tiroir. Maintenez la cartouche de test NEPHROCHECK® à l'horizontale en évitant de l'incliner pendant que vous l'insérez dans le tiroir de l'appareil de mesure ASTUTE140®.
- b. Fermez le tiroir de l'appareil de mesure ASTUTE140®. Au bout de 20 minutes environ, un résultat numérique unique de test s'affichera.
- c. Ouvrez le tiroir de l'appareil de mesure ASTUTE140®. Retirez la cartouche de test NEPHROCHECK® et jetez-la conformément aux réglementations locales.

3. Examinez les résultats du test NEPHROCHECK®.

Une fois le test terminé, suivez les instructions du manuel de l'utilisateur l'appareil de mesure ASTUTE140® pour imprimer les résultats ou télécharger les résultats dans le système d'information de laboratoire LIS.

En cas d'échec du test NEPHROCHECK®, un message d'erreur de l'appareil de mesure indiquera que le résultat n'est pas valable et qu'une nouvelle cartouche doit être exécutée. Si la procédure échoue une deuxième fois, contactez l'assistance technique d'Astute (Voir « Commandes et Informations » de contact).

Procédé de préparation du test NEPHROCHECK®



Résultats

L'appareil de mesure ASTUTE140® convertit le signal fluorescent de chacun des deux immunodosages (TIMP-2 et IGFBP-7) contenus dans la cartouche de test NEPHROCHECK® en un résultat de risque chiffré unique (« RisqueIRA »). Le résultat du test NEPHROCHECK® est calculé par l'appareil de mesure ASTUTE140® comme le produit des concentrations mesurées des deux biomarqueurs, TIMP-2 et IGFBP-7 (mesuré en ng/ml), divisé par 1 000 :

Résultat du test NEPHROCHECK® (« RisqueIRA ») = [TIMP-2] * [IGFBP-7] / 1 000 (unités = (ng/ml)²/1 000)

Le résultat du test NEPHROCHECK® s'affiche sur l'écran de l'appareil de mesure ASTUTE140® une fois la procédure de test NEPHROCHECK® terminée. Les résultats des marqueurs individuels ne sont pas affichés. Le résultat du test s'affiche sans unités.

Normalisation

Les résultats de concentration pour chacun des dosages dans le test NEPHROCHECK® sont basés sur des solutions standard de référence qui contiennent une masse définie (concentration) de protéines TIMP-2 et IGFBP-7, conformément à la norme ISO EN 17511¹⁵. Les contrôles liquides NEPHROCHECK® et le test NEPHROCHECK® sont basés sur les mêmes solutions standard de référence.

Remarques sur le contrôle de qualité

Chaque cartouche de test NEPHROCHECK® contient deux zones de détection utilisées comme contrôles internes (un contrôle positif et un contrôle négatif). Ces contrôles positif et négatif sont automatiquement exécutés avec chaque échantillon afin de confirmer l'intégrité de la cartouche de test NEPHROCHECK® et la bonne performance de l'appareil de mesure ASTUTE140®. Si la vérification automatique de ces contrôles internes montre que les résultats de la valeur de contrôle ne sont pas dans les limites prédéfinies, l'appareil de mesure affichera un message d'erreur et le résultat du test ne sera pas communiqué. Ces contrôles s'ajoutent aux contrôles liquides externes NEPHROCHECK®.

Les bonnes pratiques de laboratoire suggèrent de tester des contrôles liquides NEPHROCHECK® externes :

- Tous les 30 jours
- Avec chaque nouveau numéro de lot de kits de tests NEPHROCHECK®
- Avec chaque nouvelle livraison de kits de tests NEPHROCHECK®
- Conformément aux procédures de contrôle qualité standard du laboratoire

Limites de la procédure de test NEPHROCHECK®

Les résultats des tests doivent être évalués dans le contexte de toutes les données cliniques et de laboratoire disponibles. Si les résultats des tests contredisent l'évaluation clinique, des tests supplémentaires doivent être effectués.

Caractéristiques de performances

Sensibilité analytique

La limite de blanc (LoB) a été déterminée pour chacun des dosages de biomarqueurs contenus dans le test NEPHROCHECK®, conformément aux méthodes indiquées dans la directive EP17-A¹⁶ du CLSI. Un échantillon témoin d'urine a été évalué sur un total de 240 tests provenant de trois lots de kits de tests différents (80 tests par lot). Ces données ont été recueillies sur 40 tests individuels réalisés deux fois par jour pendant un total de 20 jours. La limite de blanc est le 95^e centile des résultats mesurés. La limite de blanc de chaque dosage est présentée au **tableau 1** :

Tableau 1

Biomarqueur	Limite de blanc
TIMP-2	0,6 ng/ml
IGFBP-7	0,7 ng/ml

De plus, la limite de détection (LoD) et la limite de quantification (LoQ) ont aussi été déterminées pour chaque dosage de biomarqueur. Six échantillons d'urine humaine contenant de bas niveaux des deux biomarqueurs ont été testés avec 60 tests provenant de trois lots de kits de tests (20 tests par lot). Ces données ont été recueillies sur 10 tests individuels réalisés deux fois par jour pendant un total de 5 jours. Les résultats mesurés ont été analysés tel que préconisé dans la directive EP17-A¹⁶ du CLSI. Les résultats représentatifs de cette analyse sont présentés ci-dessous au **tableau 2** :

Tableau 2

Biomarqueur	Limite de détection	Limite de quantification
TIMP-2	1,1 ng/ml	1,1 ng/ml
IGFBP-7	3,6 ng/ml	3,6 ng/ml

Linéarité

La linéarité des dosages de biomarqueurs contenus dans le test NEPHROCHECK® a été évaluée conformément à la directive EP6-A¹⁷ du CLSI. Trois échantillons d'urine contenant divers niveaux de TIMP-2 et d'IGFBP-7 ont été mélangés avec 3 échantillons d'urine séparés qui contenaient de bas niveaux de TIMP-2 et d'IGFBP-7. Ces échantillons ont été mélangés pour préparer 11 échantillons tests avec des concentrations de TIMP-2 comprises entre 0,8 ng/ml et 250 ng/ml et 10 échantillons tests avec des concentrations d'IGFBP-7 comprises entre 26 ng/ml et 620 ng/ml. Tous les échantillons ont été testés avec au moins 9 tests provenant d'un seul lot de kits de tests. Les résultats des concentrations de TIMP-2 et d'IGFBP-7 étaient dans les 15 % de leurs valeurs attendues pour tous les échantillons tests.

Plages mesurables

TIMP-2 : 1,2–225 ng/ml

IGFBP-7 : 20–600 ng/ml

Résultat du test NEPHROCHECK® (« RisquelRA ») : 0,02–135

Les résultats du test NEPHROCHECK® qui sont en dehors de la plage mesurable sont reportés comme suit <0,02 ou >135 par l'appareil de mesure ASTUTE140®.

Précision

La reproductibilité des dosages de biomarqueurs contenus dans le test NEPHROCHECK® a été déterminée en testant plusieurs échantillons témoins basés sur de l'urine humaine avec trois lots de tests NEPHROCHECK® différents. Les tests ont été réalisés conformément aux méthodes décrites dans la directive EP5-A2¹⁸ du CLSI. Chaque échantillon témoin a été évalué sur un total d'au moins 240 tests provenant de trois lots de kits de tests différents (80 tests par lot). Ces données ont été recueillies sur 40 tests individuels réalisés deux fois par jour pendant un total d'au moins 20 jours. Les résultats de l'étude ont été analysés tel que décrit dans la directive EP5-A2¹⁸ du CLSI. Les résultats représentatifs de cette analyse sont présentés ci-dessous au **tableau 3** :

Tableau 3

Biomarqueur	Échantillon témoin	Concentration moyenne (ng/ml)	Précision intra-série		Précision totale	
			SD	%CV	SD	%CV
TIMP-2	Contrôle 1	2,7	0,3	10,7 %	0,3	11,4 %
	Contrôle 2	139	11,1	8,0 %	11,3	8,1 %
IGFBP-7	Contrôle 1	37,1	2,9	7,7 %	2,9	7,9 %
	Contrôle 2	211	13,2	6,3 %	14,0	6,6 %

Substances interférentes

Les interférences des dosages de biomarqueurs dans le test NEPHROCHECK® avec les substances énumérées ci-dessous au **tableau 4** ont été évaluées. Ces substances ont été évaluées conformément aux méthodes décrites dans la directive EP7-A2¹⁹ du CLSI. Chaque substance a été ajoutée à un pool d'urine humaine contenant environ 3 ng/ml de TIMP-2 et 56 ng/ml d'IGFBP-7. À titre de comparaison, le même pool d'urine humaine a été utilisé pour préparer les échantillons tests et les échantillons témoins. Chaque échantillon test et chaque échantillon témoin a été testé avec au moins 30 tests NEPHROCHECK®. Aucune des substances n'a impacté les résultats des dosages de TIMP-2 et d'IGFBP-7 lorsqu'elles ont été ajoutées à l'urine aux concentrations indiquées ci-dessous. Un écart inférieur ou égal à 15 % (dans la limite d'un intervalle de confiance de 90 %) n'est pas considéré comme une interférence significative.

Tableau 4

Substance	Concentration du test
Acétone	12000 µmol/l
Acide ascorbique	170 µmol/l
Bicarbonate de soude	35000 µmol/l
Créatinine	442 µmol/l
Éthanol	86800 µmol/l
Glucose	55000 µmol/l
Hémoglobine	2000 µg/ml
Riboflavine	0,012 mg/ml
Urée	42900 µmol/l

Les interférences des dosages de biomarqueurs contenus dans le test NEPHROCHECK® avec les substances énumérées ci-dessous au **tableau 5** ont été évaluées. Ces substances ont été évaluées conformément aux méthodes décrites dans la directive EP7-A2¹⁹ du CLSI. Les substances suivantes ont entraîné des interférences lorsqu'elles ont été ajoutées à l'urine à des concentrations supérieures à celles indiquées ci-dessous. Un écart inférieur ou égal à 15 % (dans la limite d'un intervalle de confiance de 90 %) est considéré comme une interférence significative.

Tableau 5

Substance	Concentration du test
Albumine	1,25 mg/ml
Bilirubine, conjuguée	85,5 µmol/l

Conditions interférentes

L'effet du pH d'un échantillon d'urine a été évalué pour chacun des dosages de biomarqueurs contenus dans le test NEPHROCHECK®. Deux pools d'urine humaine ont été ajustés à plusieurs valeurs de pH comprises entre 4 et 10. Un pool d'urine contenait environ 3 ng/ml de TIMP-2 et 60 ng/ml d'IGFBP-7. L'autre pool d'urine contenait environ 125 ng/ml de TIMP-2 et 250 ng/ml d'IGFBP-7. Le pH de l'échantillon d'urine n'a pas affecté les résultats des dosages de TIMP-2 ni de ceux d'IGFBP-7 dans aucun des deux pools d'urine.

Pharmacologie

Les interférences des dosages de biomarqueurs dans le test NEPHROCHECK® avec les produits pharmaceutiques énumérés dans le **tableau 6** ci-dessous ont été évaluées. Ces produits pharmaceutiques ont été évalués conformément aux méthodes décrites dans la directive EP7-A2¹⁸ du CLSI. Chaque produit pharmaceutique a été ajouté à un pool d'urine humaine contenant environ 3 ng/ml de TIMP-2 et 56 ng/ml d'IGFBP-7. À titre de comparaison, le même pool d'urine humaine a été utilisé pour préparer les échantillons tests et les échantillons témoins. Chaque échantillon test et chaque échantillon témoin a été testé avec au moins 30 tests NEPHROCHECK®. Aucune des substances n'a impacté les résultats des dosages de TIMP-2 et d'IGFBP-7 lorsqu'elles ont été ajoutées à l'urine aux concentrations indiquées ci-dessous. Un écart inférieur ou égal à 15 % (dans la limite d'un intervalle de confiance de 90 %) n'est pas considéré comme une interférence significative.

Tableau 6

Substance	Concentration du test
Acétaminophène	1324 µmol/l
Amoxicilline	206 µmol/l
Aspirine	3620 µmol/l
Caféine	308 µmol/l
Ciprofloxacine	30,2 µmol/l
Dopamine	5,87 µmol/l
Fentanyl	297 µmol/l
Furosémide	181 µmol/l
Héparine	3000 unités/l
Hydrocodone	0,67 µmol/l
Ibuprofène	2425 µmol/l
Insuline	0,071 unité/l
Lisinopril	0,74 µmol/l
Métoprolol	18,7 µmol/l
Midazolam	3,5 µmol/l
Morphine	1,75 µmol/l
Ondansetron	0,39 µmol/l
Propofol	89,8 µmol/l
Vancomycine	69 µmol/l

Les interférences des dosages de biomarqueurs contenus dans le test NEPHROCHECK® avec les produits pharmaceutiques énumérés dans le **tableau 7** ci-dessous ont été évaluées. Ces produits pharmaceutiques ont été évalués conformément aux méthodes décrites dans la directive EP7-A2¹⁸ du CLSI. Les substances suivantes ont entraîné des interférences lorsqu'elles ont été ajoutées à l'urine à des concentrations supérieures à celles indiquées ci-dessous. Un écart supérieur à 15 % (dans la limite d'un intervalle de confiance de 90 %) est considéré comme une interférence significative.

Tableau 7

Substance	Concentration du test
Bleu de méthylène	1,3 µmol/l

Réactions croisées éventuelles

Les possibilités de réactions croisées des dosages de biomarqueurs dans le test NEPHROCHECK® avec les protéines apparentées suivantes ont été évaluées. Un échantillon test a été préparé pour chaque protéine pouvant entraîner une réaction croisée. Cet échantillon a été préparé en ajoutant la protéine étudiée à un pool d'urine humaine contenant environ 3 ng/ml de TIMP-2 et 56 ng/ml d'IGFBP-7. À titre de comparaison, le même pool d'urine humaine a été utilisé pour préparer les échantillons tests et les échantillons témoins. Chaque échantillon test et chaque échantillon témoin a été testé avec au moins 30 tests NEPHROCHECK®. Les résultats de la concentration de biomarqueur obtenus pour chaque échantillon test et chaque échantillon témoin ont été comparés pour déterminer le pourcentage de réactivité croisée associé à chaque protéine pouvant entraîner une réaction croisée. Les résultats de ce test sont présentés ci-dessous au **tableau 8**.

Tableau 8

Réactivité croisée avec une protéine apparentée			
Protéine pouvant entraîner une réaction croisée	Concentration de la protéine (ng/mL)	TIMP-2	IGFBP-7
		% de réactivité croisée	% de réactivité croisée
IGF-1	1500	—	0
IGF-2	1500	—	0
IGFBP-1	100	—	-1,1 %
IGFBP-2	250	—	-0,8 %
TIMP-1	3000	0	—
TIMP-3	2500	0	—
TIMP-4	600	0	—

Performances cliniques

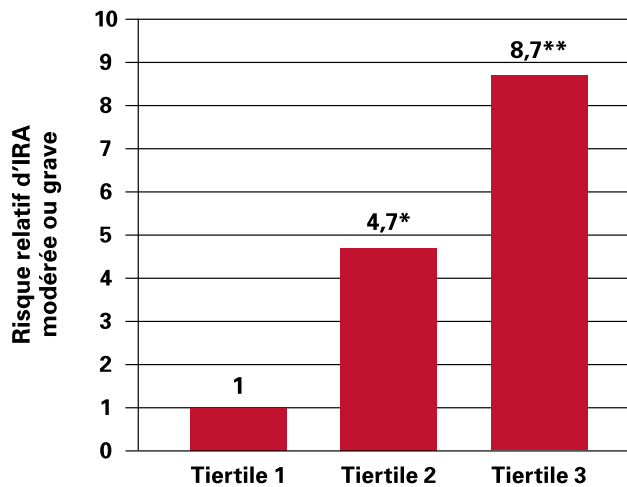
Cohorte de sujets en état critique de l'étude

Des échantillons d'urine provenant de sujets adultes en état critique ont été utilisés pour valider le test NEPHROCHECK® en tant que moyen d'aide pour l'évaluation du risque d'IRA chez le patient en état critique. Ces échantillons ont été prélevés dans trois cohortes distinctes dont deux sites en Amérique du Nord et un en Europe. Ces sites ont recruté des sujets qui étaient hospitalisés en service de réanimation ou qui étaient sur le point d'être admis en service de réanimation et qui présentaient au moins un facteur de risque de l'IRA, comme la septicémie, l'hypotension, les traumatismes sévères, les hémorragies et l'exposition à des produits de contraste ou à des antibiotiques en intraveineuse. Les données des trois cohortes ont été compilées au sein de la cohorte de l'étude. Jusqu'à trois échantillons d'urine ont été prélevés sur chaque sujet de la cohorte de l'étude au cours des 18 heures ayant suivi leur inclusion dans le groupe. La cohorte de l'étude comprenait 586 sujets : 58 % étaient des hommes, 92 % étaient blancs/caucasiens et la moyenne d'âge (\pm SD) était de 62 (\pm 15) ans.

L'état de l'IRA était déterminé à l'aide des critères de RIFLE (basé sur les valeurs de créatinine sérique et de diurèse)¹. Une observation de RIFLE-I ou de RIFLE-F dans les 12 heures suivant l'heure du prélèvement de chaque échantillon était classée comme positive, indiquant une IRA modérée ou grave, alors que l'absence de RIFLE-I ou de RIFLE-F au cours de cet intervalle de 12 heures était classée comme négative, indiquant l'absence d'IRA modérée ou grave. Sur les 586 sujets de la cohorte de l'étude, 64 ont été classés comme ayant une IRA modérée ou grave pour au moins un prélèvement d'échantillon.

Les résultats du test NEPHROCHECK® pour les échantillons de la cohorte ont été divisés en tertiles définis par les 33^e et les 67^e centiles des valeurs obtenues pour l'ensemble de la cohorte de l'étude. Les 33^e et 67^e centiles correspondaient aux résultats du test NEPHROCHECK® de 0.14 et -0.43, respectivement. Le risque (correspondant à la probabilité) d'IRA modérée ou grave était calculé pour chaque tertile et augmentait monotonement ($p < 0.0001$) avec l'augmentation du tertile, comme suit : tertile 1, risque = 2,1 % ; tertile 2, risque = 9,8 % ; tertile 3, risque = 18,2 %. Le risque relatif d'IRA était respectivement de 4.7 et de 8.7 pour le deuxième tertile comparé au premier et pour le troisième tertile comparé au premier (**figure 1**).

Figure 1. Risque relatif d'IRA modérée ou grave pour les tertiles des résultats de test NEPHROCHECK®. *p < 0.0001 pour le risque relatif du premier tertile, **p < 0.0001 pour le risque relatif des premier tertile et p < 0.03 pour le risque relatif des deuxième tertile.



Cohorte apparemment saine

Les résultats des tests NEPHROCHECK® pratiqués sur les échantillons d'urine prélevés sur 383 sujets adultes apparemment sains ont été utilisés pour établir la plage de référence des sujets sains. 45,6 % des sujets de cette cohorte étaient des hommes et 68,1 % étaient blancs/caucasiens. La moyenne d'âge (\pm SD) était de 57 (\pm 16) ans. Les plages de référence ont été déterminées à l'aide d'une méthode non paramétrique. La plage de référence correspondant au 2,5^e jusqu'au 97,5^e centile était de 0,03 à 1,93 pour les sujets sains (**tableau 9**). Les résultats du test NEPHROCHECK® à d'autres centiles couramment observés figurent au **tableau 9**. Pour comparaison, le **tableau 9** fournit également des résultats pour des échantillons prélevés sur des sujets appartenant à la cohorte des états critiques de l'étude, regroupés par stade RIFLE maximum au cours des 12 heures suivant le prélèvement. Ces plages de référence sont fournies comme orientation seulement et ne prétendent pas être des valeurs critiques ni des limites pour la prise de décision médicale. Chaque laboratoire doit établir ses propres intervalles de référence. La directive C28-A3c du CLSI propose des orientations pour établir les intervalles de référence.²⁰

Tableau 9. Résultats de test NEPHROCHECK® à des centiles spécifiques déterminés pour des échantillons prélevés sur des sujets sains et sur des sujets en état critique. Les échantillons provenant de sujets en état critique ont été regroupés par stade RIFLE maximum au cours des 12 heures suivant le prélèvement de l'échantillon.²¹

Résultats de test NEPHROCHECK® (« RisqueIRA »)				
Centile	Sujets sains	Sujets en état critique		
		Pas d'IRA	RIFLE R	RIFLE I ou F
5	0,03	0,02	0,03	0,10
10	0,03	0,03	0,06	0,18
25	0,07	0,08	0,18	0,27
50	0,22	0,21	0,36	0,70
75	0,58	0,48	0,80	3,23
90	1,00	1,02	1,39	8,77
95	1,34	1,57	2,49	20,24
97,5	1,93	2,63	4,36	34,67

Bibliographie

1. Uchino, S., Kellum, J. A., Bellomo, R., Doig, G. S., Morimatsu, H., Morgera, S., Schetz, M., Tan, I., Bouman, C., Macedo, E., Gibney, N., Tolwani, A., and Ronco, C. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* **294**, 813-818 (2005).
2. Mehta, R. L., Pascual, M. T., Soroko, S., Savage, B. R., Himmelfarb, J., Ikizler, T. A., Paganini, E. P., and Chertow, G. M. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int.* **66**, 1613-1621 (2004).
3. Waikar, S. S., Liu, K. D., and Chertow, G. M. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **3**, 844-861 (2008).
4. Kellum, J. A. Acute kidney injury. *Crit Care Med.* **36**, S141-S145 (2008).
5. Xue, J. L., Daniels, F., Star, R. A., Kimmel, P. L., Eggers, P. W., Molitoris, B. A., Himmelfarb, J., and Collins, A. J. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J. Am. Soc. Nephrol.* **17**, 1135-1142 (2006).
6. McCullough, P. A., Adam, A., Becker, C. R., Davidson, C., Lameire, N., Stacul, F., and Tumlin, J. Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am. J. Cardiol.* **98**, 5K-13K (2006).
7. Joannidis, M., Metnitz, B., Bauer, P., Schusterschitz, N., Moreno, R., Druml, W., and Metnitz, P. G. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med.* **35**, 1692-1702 (2009).
8. Dasta, J. F., Kane-Gill, S. L., Durtschi, A. J., Pathak, D. S., and Kellum, J. A. Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Nephrol. Dial. Transplant.* **23**, 1970-1974 (2008).
9. Bagshaw, S. M., George, C., Dinu, I., and Bellomo, R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* **23**, 1203-1210 (2008).
10. Hoste, E. A., Clermont, G., Kersten, A., Venkataraman, R., Angus, D. C., De, B. D., and Kellum, J. A. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* **10**, R73 (2006).
11. Chertow, G. M., Burdick, E., Honour, M., Bonventre, J. V., and Bates, D. W. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* **16**, 3365-3370 (2005).
12. Amdur, R. L., Chawla, L. S., Amodeo, S., Kimmel, P. L., and Palant, C. E. Outcomes following diagnosis of acute renal

failure in U.S. veterans: focus on acute tubular necrosis. *Kidney Int.* **76**, 1089-1097 (2009).

13. Ishani, A., Xue, J. L., Himmelfarb, J., Eggers, P. W., Kimmel, P. L., Molitoris, B. A., and Collins, A. J. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J. Am. Soc. Nephrol.* **20**, 223-228 (2009).
14. Mehta, R. L., Kellum, J. A., Shah, S. V., Molitoris, B. A., Ronco, C., Warnock, D. G., and Levin, A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* **11**, R31 (2007).
15. ISO 17511:2003. In vitro diagnostic medical devices-Measurement of quantities in biological samples-Metrological traceability of values assigned to calibrator and control materials. ISO, Geneva, Switzerland.
16. CLSI Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline. CLSI document EP17-A (ISBN 1-56238-551-8), 2004.
17. CLSI Protocols for Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. NCCLS Document EP6-A (ISBN 1-56238-498-8) 2003.
18. CLSI Protocols for Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline Second Edition. CLSI Document EP5-A2 (ISBN 1-56238-542-9) 2004.
19. CLSI Protocols for Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline Second Edition. CLSI Document EP7-A2 (ISBN 1-56238-584-4) 2005.
20. CLSI Protocols for Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline Third Edition. CLSI Document C28-A3 (ISBN 1-56238-682-4) 2008.
21. Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J. A., Mehta, R. L., and Palevsky, P. (2004) Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group, *Crit Care* **8**, R204-R212.














Commandes et informations de contact










Kit de tests NEPHROCHECK® (Réf. 500003)

Pour toute question concernant l'utilisation ou les performances du kit de tests NEPHROCHECK® ou d'un autre produit d'Astute Medical, Inc., veuillez contacter l'assistance technique d'Astute.

Astute Medical, Inc.
 3550 General Atomics Ct.
 Building 2
 San Diego, CA 92121 États-Unis
 Tél. : +1 (855) 317-2788
 Télécopie : +1 (858) 332-0690
 Email : customerservice@astutemedical.com
 Email : technicalsupport@astutemedical.com

Glossaire des symboles

	Fabricant
	Représentant autorisé dans la Communauté européenne
	Conformité européenne
	Consultez les instructions pour l'utilisation
	Appareil médical de diagnostic <i>in vitro</i>
	Référence catalogue
	Code de lot
	Utiliser avant
	Ne pas réutiliser
	Limitation de température
	Sensible à l'humidité
	Sensible à la lumière
	Danger biologique

	Suffisant pour
	Reconstitution requise
	Contenu du colis
	Flacon de conjugué
	Flacon de solution tampon
	Solution tampon de tests
	Lot de RFID
	Carte RFID de NEPHROCHECK®
	Kit de tests

Accord de licence d'utilisateur final

L'ACHAT ET/OU L'UTILISATION DE CE PRODUIT CONSTITUE(NT) LA RECONNAISSANCE ET L'ACCEPTATION DES CONDITIONS GÉNÉRALES DU PRÉSENT ACCORD DE LICENCE DE L'UTILISATEUR FINAL.

Astute Medical, Inc. (collectivement avec ses affiliées, « Astute ») concède par les présentes à l'acheteur/l'utilisateur (« vous », « votre », « vos ») de ce produit la licence restreinte l'autorisant à utiliser ce produit aux seules fins qui sont précisées sur l'étiquette approuvée de ce produit. Par les présentes, vous vous engagez à utiliser ce produit à ces seules fins et à aucune autre fin.

Si vous n'acceptez pas chacune des conditions générales énoncées au titre du présent Accord de licence de l'utilisateur final, veuillez contacter Astute dans les dix (10) jours qui suivent la réception de ce produit en vue de renvoyer le produit inutilisé et non ouvert et d'obtenir un remboursement intégral.

GARANTIE RESTREINTE. POUR LA DURÉE DE GARANTIE APPLICABLE, ASTUTE GARANTIT QUE CE PRODUIT (A) SERA DE BONNE QUALITÉ ET EXEMPT DE DÉFECTUOSITÉ MATÉRIELLE, (B) FONCTIONNERA CONFORMÉMENT AUX SPÉCIFICATIONS MATÉRIELLES MENTIONNÉES DANS LE MANUEL DU PRODUIT, ET (C) SERA APPROUVÉ PAR LES ORGANISMES DU GOUVERNEMENT DÛMENT COMPÉTENTS POUR LA VENTE DE PRODUITS EN VUE DE LEUR UTILISATION PRÉVUE SELON LA DESCRIPTION FIGURANT DANS LE MANUEL OU SUR LA NOTICE DU PRODUIT JUSQU'À LA DATE D'EXPIRATION IMPRIMÉE, OU S'AGISSANT DE « ASTUTE140® METER » PENDANT UNE DURÉE DE DOUZE (12) MOIS À COMPTER DE LA DATE D'EXPÉDITION (LA « GARANTIE RESTREINTE »). SI CE PRODUIT NE RÉPOND PAS AUX EXIGENCES DE LA PRÉSENTE GARANTIE RESTREINTE, EN L'OCCURRENCE, VOTRE SEUL RECOURS SERA SOIT LA RÉPARATION SOIT LE REMPLACEMENT DU PRODUIT À L'ENTIÈRE DISCRÉTION D'ASTUTE.

SAUF EN CE QUI CONCERNE LA GARANTIE RESTREINTE INDIQUÉE À LA PRÉSENTE SECTION, DANS LA MESURE PERMISE PAR LA LOI APPLICABLE, ASTUTE RÉFUTE TOUTE(S) GARANTIE(S) EXPLICITE(S) OU IMPLICITE(S), CE QUI INCLUT SANS TOUTEFOIS S'Y LIMITER, TOUTE GARANTIE DE QUALITÉ MARCHANDE, D'ADAPTATION À UN USAGE PARTICULIER ET D'ABSENCE DE CONTREFAÇON CONCERNANT CE PRODUIT.

LA RESPONSABILITÉ MAXIMUM D'ASTUTE CONCERNANT TOUTE RÉCLAMATION D'UN CLIENT NE DÉPASSERA PAS LE PRIX NET PAYÉ POUR LE PRODUIT.

AUCUNE PARTIE NE SERA RESPONSABLE ENVERS TOUTE AUTRE PARTIE DES DOMMAGES-INTÉRÊTS SPÉCIAUX, ACCESSOIRES OU CONSÉCUTIFS OU DES PERTES D'EXPLOITATION, PERTES DE PROFITS, PERTES DE DONNÉES OU PERTES DE REVENUS, MÊME SI UNE PARTIE REÇOIT UN PRÉAVIS QUE CES GENRES DE DOMMAGES-INTÉRÊTS POURRAIENT S'ENSUIVRE.

La Garantie Restreinte ci-dessus ne sera pas applicable si ce produit a fait l'objet d'un mauvais traitement, d'un usage abusif ou anormal, d'un usage incompatible au manuel ou à la notice du produit, d'une fraude, d'une altération, d'une contrainte physique inhabituelle, d'une négligence ou d'accidents.

Toute réclamation au titre de la garantie qui relève de la Garantie Restreinte doit être formulée par écrit au cours de la durée de Garantie Restreinte applicable.

Vous vous engagez à utiliser ce produit strictement en conformité avec toutes les lois, réglementations et lignes directrices locales, étatiques et fédérales et pratiques de l'industrie applicables.

Vous vous engagez également à ne pas revendre ni céder de toute autre manière ce produit à toute autre personne ou entité sans l'approbation écrite préalable et expresse d'Astute Medical, Inc. Des informations sur la revente ou distribution commerciale des produits d'Astute Medical, Inc. peuvent s'obtenir en nous envoyant un courrier électronique à info@astutemedical.com ou en nous écrivant à Astute Medical Inc., General Atomics Court, MS 02/641, San Diego, CA, 92121, États-Unis d'Amérique.

Aucun changement ou ajout apporté au présent Accord de licence de l'utilisateur final n'engagera les parties à moins qu'il ne soit constaté par écrit et signé par les préposés autorisés respectifs des parties.

©2014 Astute Medical, Inc. Pour toute information sur les marques de commerce et autres propriétés intellectuelles applicables à ce produit, veuillez consulter le site AstuteMedical.com/about/intellectual-property. PN 0310FR Rév A 2014/07/23

