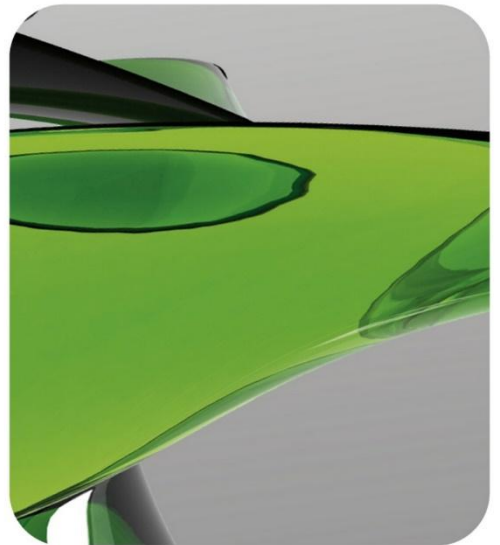




AESKU.DIAGNOSTICS
THE DIAGNOSTIC TOOL THAT WORKS



AESKULISA[®]

THE DIAGNOSTIC TOOL THAT WORKS

INSTRUCTION MANUAL

AESKULISA[®] MMP-3

Ref 3168





Product Ref.	3168
Product Desc.	MMP-3
Versionsnummer:	004: 2024-12-19

Mode d'emploi

Table des matières

1	Utilisation prévue	1
2	Application clinique et principe du test	1
3	Composants de la trousse	2
4	Conservation et stabilité.....	2
5	Remarques et précautions	3
6	Prélèvement d'échantillon, préparation et conservation	4
7	Exécution du test	4
8	Évaluation quantitative.....	7
9	Données techniques	8
10	Données / caractéristiques du test.....	8
11	Bibliographie.....	11
12	Symboles réglementaires.....	12



Aesku.Diagnostics GmbH & Co. KG
Mikroforum Ring 2
55234 Wendelsheim
Germany
Phone: +49 6734 9622-0
Fax: +49 6734 9622-2222
Website: www.aesku.com
Mail: info@aesku.com

1 Utilisation prévue

L'**AESKULISA**[®] **MMP-3** est un essai immuno-enzymatique en phase solide qui utilise deux anticorps monoclonaux anti-MMP-3 humains pour la détermination quantitative de la concentration en MMP-3 dans le sérum humain. Les résultats sont exprimés en ng/ml. La plage de la courbe standard est de 0-200 ng/ml.

Cet essai est un outil de diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde (PR).

2 Application clinique et principe du test

L'arthrite rhumatoïde (AR) est une maladie inflammatoire chronique qui se caractérise principalement par une inflammation des articulations et qui entraîne une perte de fonctionnalité des articulations et de lourds handicaps lorsque l'évolution de la maladie n'est pas maîtrisée en temps voulu. Le test **AESKULISA**[®] **MMP-3** permet d'identifier les patients AR pouvant bénéficier d'une thérapie médicamenteuse agressive précoce. Le test **AESKULISA**[®] **MMP-3** peut en outre servir à contrôler et à surveiller la réussite du traitement.

La métalloprotéinase matricielle 3 (MMP-3, stromélysine 1) appartient à la famille des métalloprotéinases. Principalement exprimée par les cellules des tissus conjonctifs, elle joue un rôle important dans les processus métaboliques de la matrice extracellulaire (MEC). La MMP-3 peut diviser de nombreux composants de la MEC, notamment le protéoglycane, la fibronectine, la laminine et de nombreux autres collagènes. De par cette importante largeur du substrat et la capacité à activer d'autres enzymes de dégradation, y compris d'autres métalloprotéinases matricielles, la MMP-3 joue un rôle clé dans les processus physiologiques et pathologiques de la transformation des tissus.

La MMP-3 est sécrétée sous une forme inactive (la pro-MMP-3 de 52 kDa) et s'active sous l'effet de la protéolyse limitée opérée par les endopeptidases. La MMP-3 (45 kDa et 35 kDa) active peut être inhibée en se liant aux inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases matricielles (TIMP) ou à la α 2-macroglobuline. Il est nécessaire de réguler l'activité de la MMP-3 pour prévenir la détérioration de la CEM et maintenir l'équilibre physiologique dans le cadre des processus de transformation des tissus. Il est donc possible de détecter des concentrations accrues en MMP-3 dans divers états pathologiques, tels que le cancer, la sclérose et l'arthrite, par exemple.

Il a pu être démontré que la concentration sérique en MMP-3 des patients AR était significativement supérieure à celle des patients témoins en bonne santé. Suite à l'inflammation massive et à la prolifération de tissus synoviaux chez les patients AR, l'expression et la sécrétion de MMP-3 augmentent dans le liquide synovial. La quantité de MMP-3 dans le liquide synovial dépend de la concentration en MMP-3 dans le sérum. La MMP-3 sérique reflète donc le processus inflammatoire des articulations concernées et constitue un marqueur de l'activité de la maladie. Même au stade précoce de la maladie, les processus destructeurs des articulations de patients AR peuvent être mis en correspondance avec des concentrations accrues en MMP-3 et un pronostic peut être donné.

AESKULISA[®] **MMP-3** mesure la MMP-3 totale (pro-MMP-3 et MMP-3 active) dans le sérum humain. Ce test sert d'outil d'évaluation des risques d'évolution de la destruction des articulations, ainsi que de contrôle de l'activité pathologique et de l'efficacité du traitement chez les patients AR.

Principe du test

Les échantillons de sérum dilués à **1:10** sont incubés dans les puits revêtus d'un anticorps monoclonal anti-MMP-3 humaine. Ainsi, la MMP-3 présente dans le sérum patient se lie à l'anticorps sur la plaque ; les composants de sérum non liés sont lavés à l'étape de lavage suivante. Enfin, un anticorps monoclonal anti-MMP-3 humaine marqué à la peroxydase de Raifort (conjugué) est ajouté. Pendant l'incubation, celui-ci se lie au complexe anticorps-MMP-3 formé. Le conjugué non lié est éliminé à l'étape de lavage suivante. La MMP-3 liée est détectée à l'aide d'une réaction enzymatique colorimétrique (bleue) du substrat qui est arrêtée par les acides dilués (la couleur devient jaune). L'intensité de la couleur du chromogène dépend de la quantité de conjugué liée au complexe anticorps-MMP-3 et est donc directement proportionnelle à la concentration en MMP-3 dans le sérum.

3 Composants de la trousse

À diluer avant emploi				
Composant de la trousse	Quantité	Couleur du bouchon	Couleur de la solution	Description / Contenu
Tampon d'échantillon 5x	1 x 20 ml	Blanc	Jaune	Concentré 5 fois Tris, NaCl, BSA, azoture de sodium <0,1 % (conservateur)
Tampon de lavage 50x	1 x 20 ml	Blanc	Vert	Concentré 50 fois Tris, NaCl, Tween 20, azoture de sodium <0,1 % (conservateur)
Prêt à l'emploi :				
Composant de la trousse	Quantité	Couleur du bouchon	Couleur de la solution	Description / Contenu
Contrôle négatif	1 x 1,5 ml	Vert	Incolore	BSA, azoture de sodium <0,1 % (conservateur)
Contrôle positif	1 x 1,5 ml	Rouge	Jaune	MMP-3 humaine purifiée, BSA, azoture de sodium <0,1 % (conservateur)
Étalons	6 x 1,5 ml	Blanc	Jaune*	Concentration des étalons : 0, 5, 20, 50, 100, 200 ng/ml. MMP-3 humaine purifiée, BSA, azoture de sodium <0,1 % (conservateur)
Conjugué	1 x 15 ml	Bleu	Bleu	Anticorps anti-MMP-3 marqué à la peroxydase de Raifort, BSA
Substrat TMB	1 x 15 ml	Noir	Incolore	TMB/H2O2 stabilisé
Solution d'arrêt	1 x 15 ml	Blanc	Incolore	Acide chlorhydrique 1 M
Barrettes de micropuits	12 barrettes de 8 micropuits	Sans objet	Sans objet	Revêtement fragile, voire point 1.
*L'intensité de la couleur dépend de la concentration				
Matériel nécessaire, mais non fourni :				
Photomètre pour plaques de microtitrage avec filtre optique à 450 nm, avec une longueur d'onde de référence à 620 nm (600-690 nm) en option. Matériel en verre (éprouvette 100-1000 ml), tubes pour dilutions, malaxeur au vortex, micropipettes (10, 100, 200, 500, 1000 µl) ou multipipette réglable. Appareil de lavage pour plaques de microtitrage (multipipette 300 µl, pipette multicanaux ou système de lavage automatique), filtre en papier Nos tests ont été développés en vue d'être utilisés avec une moindre quantité d'eau (purifiée), conformément à la définition de la pharmacopée américaine (UPS 26 - NF 21) et à la pharmacopée européenne (Ph. eur. 4ème éd.).				

4 Conservation et stabilité

Les réactifs de la trousse et la plaque de microtitrage doivent être conservés entre 2 – 8 °C / 35,6 - 46,4 °F dans leurs flacons d'origine. Les solutions diluées sont stables pendant un mois entre 2 – 8 °C / 35,6 - 46,4 °F Les dates de péremption inscrites sur l'emballage et les étiquettes de chaque composant doivent être respectées. Ne pas utiliser des composants de la trousse périmés ! Tenir la solution substrat TMB à l'abri de toute lumière intense. Toujours conserver les plaques de microtitrage fermées dans leur sachet dessicatif.

5 Remarques et précautions

5.1 Risques pour la santé

Ce produit doit être utilisé exclusivement à des fins de DIAGNOSTIC IN VITRO.

Seul un personnel spécialisé dans le diagnostic *in vitro* et formé dans cette spécialité est habilité à utiliser le matériel. Les réactifs composant ce produit ne doivent pas être considérés comme toxiques ou dangereux pour la santé lorsqu'ils sont manipulés correctement, mais les points suivants doivent être respectés pour garantir la sécurité maximale de l'utilisateur :

Conseils et précautions

Les composants de la trousse contenant des réactifs potentiellement dangereux, ils peuvent provoquer une irritation oculaire et cutanée.

ATTENTION : les étalons, contrôles et tampons contiennent de l'azoture de sodium (NaN_3) comme conservateur. Le NaN_3 peut être toxique lorsqu'il est ingéré ou absorbé par la peau ou les yeux. Il peut former des azotures métalliques hautement explosifs en présence de plomb et de cuivre. Pour éviter l'accumulation d'azoture, rincer abondamment à l'eau lors de l'élimination de ces solutions. Respecter les directives locales / nationales relatives à la décontamination.

Ne pas manger, boire ni fumer pendant les travaux réalisés avec la trousse. Ne pas pipeter à la bouche et porter des gants à usage unique.

Les réactifs d'origine humaine (contrôles et étalons) contenus dans ce produit se sont avérés négatifs à l'antigène de surface de l'hépatite B (HbsAg), à l'hépatite C, ainsi qu'aux VIH 1 et 2. Il est toutefois impossible de garantir à 100 % l'absence des agents pathogènes cités, d'autres agents pathogènes ou d'agents pathogènes encore inconnus ou non diagnostiqués dans les produits d'origine humaine. C'est pourquoi les contrôles, étalons et échantillons patients doivent être considérés comme potentiellement infectieux et manipulés conformément à la législation nationale. Le produit contient des composants d'origine animale, comme indiqué dans le tableau des composants : les manipuler conformément aux directives nationales applicables.

5.2 Remarques générales

Si les informations relatives au produit, y compris les étiquettes, s'avéraient fausses ou incorrectes, contacter le fabricant ou le fournisseur de la trousse.

Ne pas mélanger les contrôles, étalons et conjugués ou plaques de microtitrage de différents lots car cela pourrait fausser les résultats de test.

Avant de débiter le test, ramener tous les composants de la trousse à température ambiante (20 – 26 °C / 68 – 78,8 °F) et bien les mélanger. Respecter impérativement le protocole d'exécution du test.

Incubation : ne pas dépasser une température de 26 °C / 78,8 °F pour réaliser le test (y compris avec un appareil automatique).

Ne jamais soumettre un quelconque composant de la trousse à des températures supérieures à 37 °C / 98,6 °F.

Toujours pipeter la solution de substrat avec des pointes de pipette neuves pour éviter toute contamination. Éviter d'exposer la solution de substrat à une lumière intense. Ne jamais pipeter la solution de conjugué avec des pointes de pipette contaminées par d'autres réactifs.

Ne jamais faire reposer un diagnostic clinique exclusivement sur les résultats du test effectué ; le médecin doit au contraire tenir compte de l'ensemble des résultats d'examens cliniques et d'analyses de laboratoire. Le diagnostic doit impérativement être confirmé par d'autres méthodes de diagnostic.

6 Prélèvement d'échantillon, préparation et conservation

Il est recommandé d'utiliser des échantillons de sérum frais. Le prélèvement sanguin doit se dérouler conformément à la législation nationale. Ne pas utiliser d'échantillon de sérum ictérique, lipémique, hémolytique ou contaminé par des bactéries. Si l'échantillon est trouble, centrifuger légèrement les particules (<1000 g). Transférer les échantillons de sang dans des tubes propres, secs et vides.

Les échantillons de sérum doivent être utilisés dans les 8 h suivant le prélèvement ou conservés fermés pendant 48 h entre 2 – 8 °C / 35,6 - 46,4 °F. S'ils doivent être conservés plus longtemps, les congeler à - 20 °C / - 4 °F.

Ne pas utiliser d'échantillon de plasma dans le cadre de ce test !

7 Exécution du test

7.1 Préparation

Dilution des réactifs concentrés :

Diluer le tampon d'échantillon concentré à 1:15 avec de l'eau distillée, par ex. 20 ml + 80 ml.

Diluer le tampon de lavage concentré à 1:150 avec de l'eau distillée, par ex. 20 ml + 980 ml.

Pour éviter toute erreur, il est recommandé de marquer le bouchon des étalons et des contrôles.

Dilution des échantillons patient :

Diluer l'échantillon de sérum à **1:10** avec le tampon d'échantillon dilué (1x) et mélanger, par ex. 450 µl de tampon d'échantillon + 50 µl de sérum.

Lavage :

L'utilisateur a besoin de 20 ml de tampon de lavage dilué (1x) pour 8 puits ou de 200 ml pour 96 puits, par ex. 4 ml de concentré, plus 196 ml d'eau distillée.

Lavage automatisé :

Pour la mise en service de l'appareil et le volume de test, tenir compte des quantités de tampon de lavage supplémentaires.

Lavage manuel :

Éliminer soigneusement le liquide en tapotant la plaque sur un filtre en papier. Pipeter 300 µl de tampon de lavage dilué dans chaque cavité et attendre 20 secondes. Recommencer la procédure deux fois supplémentaires.

Plaque de microtitrage :

Retirer les puits inutilisés et les conserver au réfrigérateur (2 – 8 °C / 35,6 - 46,4 °F) bien fermés dans leur sachet dessicatif.

7.2 Tableau de pipetage

Il est recommandé de pipeter les étalons, contrôles et échantillons comme suit :

	1	2	3	4...
A	Cal A	Cal E	P1	
B	Cal A	Cal E	P1	
C	Cal B	Cal F	P2	
D	Cal B	Cal F	P2	
E	Cal C	PC	P3	
F	Cal C	PC	P3	
G	Cal D	NC	...	
H	Cal D	NC	...	

Cal A : Étalon A

Cal B : Étalon B

Cal C : Étalon C

Cal D : Étalon D

Cal E : Étalon E

Cal F : Étalon F

PC : Contrôle positif


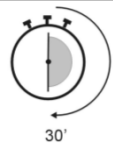
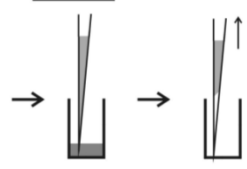
NC : Contrôle négatif

P1 : Patient 1

P2 : Patient 2

P3 : Patient 3

7.3 Étapes de travail

Étape	Description
1.	Vérifier que les préparations du chapitre 7.1 ont été effectuées avant de commencer.
2.	Suivre les étapes ci-dessous, en fonction de l'interprétation quantitative attendue des résultats.
Étalons, contrôles et échantillons	
3.	 <p>Pipeter 100 µl dans les puits prévus, conformément au chapitre 7.2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Étalons (Cal A à Cal F) • Contrôle négatif (NC) et contrôle positif (PC) et • Échantillons patients dilués (P1, P2...)
4.	 <p>Incuber pendant 30 minutes à 20 – 26 °C / 68 – 78,8 °F.</p>
5.	<p>WASHB</p>  <p>Laver 3 fois avec 300 µl de tampon de lavage dilué à 1:50.</p>



CONJUGUÉ

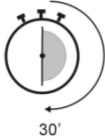
6.

CONJ



Administrer 100 µl de solution de conjugué enzymatique dans chaque puits.

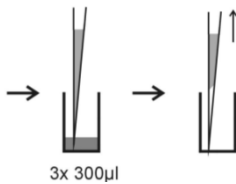
7.



Incuber pendant 30 minutes à 20 - 26 °C / 68 – 78,8 °F.

8.

WASHB



Laver 3 fois avec 300 µl de tampon de lavage dilué à 1:50.

SUBSTRAT

9.

SUB



Pipeter 100 µl de solution de substrat TMB dans chaque puits.

10.

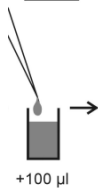


Incuber pendant 30 minutes à 20 – 26 °C / 68 – 78,8 °F et protéger contre la lumière rayonnée intense.

STOP

11.

STOP



Pipeter 100 µl de solution d'arrêt par puits après l'ajout du substrat.

12.

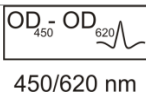


Incuber pendant 5 minutes au moins.

13.

Agiter soigneusement la plaque pendant 5 secondes.

14.



450/620 nm

Mesurer la densité optique à 450 nm dans les 30 minutes (valeur recommandée de 450/620 nm).

8 Évaluation quantitative

L'évaluation quantitative est réalisée à l'aide d'une courbe d'étalonnage, où la densité optique des étalons (ordonnée) est comparée à la concentration en ng/ml (abscisse). Il est recommandé d'appliquer une courbe log-lin et une courbe d'ajustement à 4 paramètres pour l'évaluation. Ces courbes permettent de déterminer la concentration en MMP-3 (en ng/ml) à partir de la densité optique de l'échantillon.

AESKULISA® MMP-3	Plage de référence	Valeur seuil	Positif
Femmes	0 – 20 ng/ml	20 – 30 ng/ml	> 30 ng/ml
Hommes	0 – 40 ng/ml	40 – 50 ng/ml	> 50 ng/ml

Exemple d'évaluation

Cet exemple ne doit pas servir à interpréter les résultats des patients !

Étalons MMP-3	DO 450/620 nm	CV % (variation)
0 ng/ml	0,033	2,2
5 ng/ml	0,105	4,0
20 ng/ml	0,336	1,7
50 ng/ml	0,727	1,2
100 ng/ml	1,328	1,6
200 ng/ml	2,228	3,7

Exemple de calcul

Patient	Répétition (DO)	Moyenne (DO)	Résultat (ng/ml)
P 01	0,264/0,258	0,261	17,2
P 02	1,323/1,326	1,325	97,5

Les échantillons dépassant la valeur d'étalonnage maximale doivent être considérés comme >Max. Ils doivent être dilués en conséquence et à nouveau évalués en tenant compte du facteur de dilution. Les échantillons au-dessous de la plage de mesure doivent être considérés comme <Min.

Les données spécifiques au lot sont indiquées sur le certificat de contrôle joint. Les laboratoires médicaux doivent réaliser des contrôles qualité internes avec leurs propres contrôles et/ou sérums poolés, conformément au règlement national.

Il est recommandé à chaque laboratoire d'établir sa propre plage de valeurs en fonction de la technique, des contrôles, de l'équipement et des patients.

Si les valeurs des contrôles ne satisfont pas les critères de validation, le test n'est pas valide et doit être recommencé.

Les aspects techniques suivants doivent être contrôlés : données de stabilité des réactifs, conditions de conservation, pipettes, appareils utilisés, photomètre, conditions d'incubation et méthode de lavage.

Si les échantillons testés présentent des valeurs inhabituelles ou des écarts, ou si les critères de validation ne sont pas respectés pour des raisons inexplicables, contacter le fabricant ou le fournisseur de la trousse.

9 Données techniques

Matériau de l'échantillon :	Sérum
Volume d'échantillon :	100 µl d'une dilution d'échantillon 1:10 avec un tampon d'échantillon 1x
Durée d'incubation totale :	90 minutes à 20 – 26 °C / 68 – 78,8 °F.
Plage de mesure :	0-200 ng/ml
Sensibilité analytique :	5 ng/ml
Conservation :	entre 2 – 8 °C / 35,6 - 46,4 °F dans le flacon d'origine.
Nombre de déterminations :	96 tests

10 Données / caractéristiques du test

10.1 Sensibilité analytique

Le tampon d'échantillon testé 80 fois dans le cadre d'**AESKULISA® MMP-3** a produit une limite de blanc de 4 ng/ml et le test de 8 sérums présentant une moindre concentration en MMP-3 en 8 répétitions a produit une limite de détection de 5 ng/ml.

10.2 Spécificité

Les plaques de microtitrage sont revêtues d'anticorps monoclonaux murins dirigés contre la MMP-3 humaine. La réactivité croisée avec d'autres antigènes n'a pas pu être déterminée.

10.3 Linéarité

Pour les sérums sélectionnés, la concordance linéaire entre la dilution et la concentration en anticorps a pu être établie dans ce test. De par l'hétérogénéité des sérums humains, il est toutefois impossible d'exclure un comportement aberrant d'un sérum en particulier.

N° d'échantillon	Dilution	Concentration mesurée (ng/ml)	Concentration attendue (ng/ml)	Récupération (%)
1	1 / 10	178,4	178,4	100,0
	1 / 20	86,1	89,2	96,5
	1 / 40	45,0	43,0	104,6
	1 / 80	23,2	22,5	103,0
2	1 / 10	88,8	88,8	100,0
	1 / 20	44,1	44,4	99,4
	1 / 40	22,8	22,1	103,1
	1 / 80	11,3	11,4	99,5

10.4 Précision

Pour le contrôle de précision du test, la variation (intra et inter-test, ainsi qu'entre les lots) a été déterminée à l'aide de cinq sérums présents sur différentes plages de la courbe d'étalonnage, où la reproductibilité a été étudiée en 5 séries de 8 répétitions. La variation entre les lots a été analysée en testant cinq sérums de 3 lots différents en 8 répétitions.

Intra-test		
N° d'échantillon	Valeur moyenne (ng/ml)	CV (%)
1	12,6	4,9
2	30,5	3,6
3	59,3	3,2
4	101,0	3,6
5	195,1	3,4

Inter-test		
N° d'échantillon	Valeur moyenne (ng/ml)	CV (%)
1	12,6	7,6
2	30,5	4,5
3	59,3	4,5
4	101,0	4,8
5	195,1	4,6

10.5 Étalonage

À défaut de norme de référence internationale, l'**AESKULISA® MMP-3** a été étalonné par rapport à des quantités définies de MMP-3 humaine recombinante purifiée (avec une pureté déterminée selon la méthode SEEC-MALS : >99 %). Les résultats sont exprimés en ng/ml.

10.6 Récupération

La récupération a été déterminée en ajoutant différentes quantités définies de MMP-3 humaine recombinante à divers sérums humains. Les taux de récupération suivants ont été déterminés par régression linéaire :

Échantillon de sérum	% de récupération	Coefficient de corrélation R ²
1	101,4	0,9934
2	91,8	0,9938
3	88,5	0,9923

10.7 Évaluation clinique

MM3 chez les témoins en bonne santé

Les valeurs de MMP-3 de 156 échantillons de sérum de donneurs de sang en bonne santé (46 femmes et 110 hommes) ont été déterminées afin de définir la plage de référence.

AESKULISA® MMP-3	Nombre	Min (ng/ml)	Max (ng/ml)	Moy (ng/ml)	IC à 95 %
Hommes en bonne santé	110	8,9	56,6	25,3	41,9
Femmes en bonne santé	46	5,1	32,5	14,2	29,7

D'après les valeurs déterminées, la plage de référence est définie comme suit :

AESKULISA® MMP-3	Plage de référence	Valeur seuil	Résultats positifs
Femmes	0 - 20 ng/ml	20-30 ng/ml	> 30 ng/ml
Hommes	0 - 40 ng/ml	40-50 ng/ml	> 50 ng/ml

Taux de MMP-3 dans diverses maladies auto-immunes par rapport à l'arthrite rhumatoïde et à des échantillons sains

Au total, 627 échantillons de sérum (voir la composition dans le tableau) ont été testés en termes de concentration en MMP-3. Le tableau récapitule les résultats :

Maladie	Nombre	Min (ng/ml)	Max (ng/ml)	Moy (ng/ml)	Pos	Nég
Spondylarthrite	80	0,0	287,4	14,3	29 (36,3%)	51 (63,8%)
Maladie coéliquae	15	5,9	22,8	12,6	1 (6,7%)	14 (93,3%)
Maladie coéliquae + DH	32	8,5	142,4	28,3	19 (59,4%)	13 (40,6%)
LES	24	14,5	200,8	46,2	22 (91,7%)	2 (8,3%)
Vasculite	117	5,2	283,5	47,9	97 (82,9%)	20 (17,1%)
Échantillon sain	156	8,9	56,6	22,0	3 (1,9%)	153 (98,1%)
Arthrite rhumatoïde	203	0,7	280,2	33,2	139 (68,5%)	64 (31,5%)

LES = Lupus érythémateux systémique ; DH = Dermatite herpétiforme




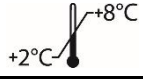

Comme indiqué dans la littérature, les concentrations en MMP-3 sont accrues dans diverses maladies inflammatoires. La MMP-3 ne permet donc pas de diagnostiquer une arthrite rhumatoïde. Il s'agit d'un marqueur de l'activité de cette maladie. Les concentrations en MMP-3 des patients AR sont corrélées à l'activité de chaque maladie.



11 Bibliographie

1. Y. Okada, H. Nagase, and E. D. Harris, Jr. A metalloproteinase from human rheumatoid synovial fibroblasts that digests connective tissue matrix components. Purification and characterization. *J.Biol.Chem.* 261 (30):14245-14255, 1986.
2. K. Obata, K. Iwata, Y. Okada, Y. Kohrin, E. Ohuchi, S. Yoshida, M. Shinmei, and T. Hayakawa. A one-step sandwich enzyme immunoassay for human matrix metalloproteinase 3 (stromelysin-1) using monoclonal antibodies. *Clin.Chim.Acta* 211 (1-2):59-72, 1992.
3. J. Martel-Pelletier, R. McCollum, N. Fujimoto, K. Obata, JM. Cloutier, JP. Pelletier. Excess of metalloproteinases over tissue inhibitor of metalloproteinase may contribute to cartilage degradation in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Lab Invest.* 70 (6):807-15, 1994.
4. S. Sasaki, H. Iwata, N. Ishiguro, K. Obata, and T. Miura. Detection of stromelysin in synovial fluid and serum from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clin.Rheumatol.* 13 (2):228-233, 1994.
5. Y. Yoshihara, K. Obata, N. Fujimoto, K. Yamashita, T. Hayakawa, and M. Shimmei. Increased levels of stromelysin-1 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in sera from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 38 (7):969-975, 1995.
6. H. Yamanaka, Y. Matsuda, M. Tanaka, W. Sendo, H. Nakajima, A. Taniguchi, and N. Kamatani. Serum matrix metalloproteinase 3 as a predictor of the degree of joint destruction during the six months after measurement, in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 43 (4):852-858, 2000.
7. M. D. Posthumus, P. C. Limburg, J. Westra, M. A. Van Leeuwen, and M. H. van Rijswijk. Serum matrix metalloproteinase 3 levels during treatment with sulfasalazine or combination of methotrexate and sulfasalazine in patients with early rheumatoid arthritis. *J.Rheumatol.* 29 (5):883-889, 2002.
8. Katrib, M. D. Smith, M. J. Ahern, J. Slavotinek, L. Stafford, C. Cuello, J. V. Bertouch, H. P. McNeil, and P. P. Youssef. Reduced chemokine and matrix metalloproteinase expression in patients with rheumatoid arthritis achieving remission. *J.Rheumatol.* 30 (1):10-21, 2003.
9. Tchvetverikov, L. R. Lard, J. DeGroot, N. Verzijl, J. M. TeKoppele, F. C. Breedveld, T. W. Huizinga, and R. Hanemaaijer. Matrix metalloproteinases-3, -8, -9 as markers of disease activity and joint damage progression in early rheumatoid arthritis. *Ann.Rheum.Dis.* 62 (11):1094-1099, 2003.
10. M. J. Green, A. K. Gough, J. Devlin, J. Smith, P. Astin, D. Taylor, and P. Emery. Serum MMP-3 and MMP-1 and progression of joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology.(Oxford)* 42 (1):83-88, 2003.
11. Litinsky, D. Paran, D. Levartovsky, I. Wigler, I. Kaufman, I. Yaron, M. Yaron, D. Caspi, O. Elkayam. The effects of leflunomide on clinical parameters and serum levels of IL-6, IL-10, MMP-1 and MMP-3 in patients with resistant rheumatoid arthritis. *Cytokine.* 33 (2):106-10, 2006.
12. S. Visvanathan, M. U. Rahman, E. Keystone, M. Genovese, L. Klareskog, E. Hsia, M. Mack, J. Buchanan, M. Elashoff, and C. Wagner. Association of serum markers with improvement in clinical response measures after treatment with golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving methotrexate: results from the FORWARD study. *Arthritis Res.Ther.* 12 (6):R211, 2010.
13. Mahemara, T. Sugimoto, D. Sugiyama, S. Morinobu, G. Tsuji, S. Kawano, A. Morinobu, and S. Kumagai. Serum Matrix Metalloproteinase-3 as Predictor of Joint Destruction in Rheumatoid Arthritis, Treated with Non-biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs. *Kobe J. Med. Sci.* 56 (3):98-107, 2010.
14. Y. Urata, R. Uesato, D. Tanaka, Y. Nakamura, and S. Motomura. Treating to target matrix metalloproteinase 3 normalisation together with disease activity score below 2.6 yields better effects than each alone in rheumatoid arthritis patients: T-4 Study. *Ann.Rheum.Dis.*, 2011.
15. N. Nishimoto, K. Amano, Y. Hirabayashi, T. Horiuchi, T. Ishii, M. Iwahashi, M. Iwamoto, H. Kohsaka, M. Kondo, T. Matsubara, T. Mimura, H. Miyahara, S. Ohta, Y. Saeki, K. Saito, H. Sano, K. Takasugi, T. Takeuchi, S. Tohma, T. Tsuru, Y. Ueki, J. Yamana, J. Hashimoto, T. Matsutani, M. Murakami, and N. Takagi. Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study. *Mod.Rheumatol.*, 2013.
16. Hiura, S. Iwaki-Egawa, T. Kawashima, S. I. Fujisawa, T. Takeda, H. Komori, and Y. Watanabe. The diagnostic utility of matrix metalloproteinase-3 and high-sensitivity C-reactive protein for predicting rheumatoid arthritis in anti-cyclic citrullinated peptide antibody-negative patients with recent-onset undifferentiated arthritis. *Rheumatol.Int.*, 2013.

12 Symboles réglementaires

IVD	- Diagnosi in vitro - Pour diagnostic in vitro - In Vitro Diagnostikum - Para uso Diagnóstico in vitro	- For in vitro diagnostic use - Para uso diagnóstico in vitro - In Vitro Διαγνωστικό μέσο
REF	- Numero d'ordine - Référence Catalogue - Bestellnummer - Número de catálogo	- Catalogue number - Numéro de catálogo - Αριθμός παραγγελίας
LOT	- Descrizione lotto - Lot - Chargen Bezeichnung - Lote	- Lot - Lote - Χαρακτηρισμός παρτίδας
UDI	- Identificatore univoco del dispositivo - Identifiant unique de l'appareil - eindeutige Produktidentifizierung - Identificador único do dispositivo	- Unique Device Identifier - Identificador único del dispositivo - Μοναδικό αναγνωριστικό συσκευής
CE	- Conformità europea - Déclaration CE de Conformité - Europäische Konformität - Declaração CE de Conformidade	- EC Declaration of Conformity - Declaración CE de Conformidad - Ευρωπαϊκή συμφωνία
	- 96 determinazioni - 96 tests - 96 Bestimmungen - 96 Testes	- 96 tests - 96 pruebas - 96 προσδιορισμοί
	- Rispettare le istruzioni elettroniche per l'uso - Voir les instructions d'utilisation électronique - Elektronische Gebrauchsanweisung beachten - Seguir as instruções electrónicas de utilização	- See electrical instructions for use - Sigas las instrucciones electrónicas de uso - Ακολουθήστε τις ηλεκτρονικές οδηγίες χρήσης
	- Da utilizzarsi entro - Utilise avant le - Verwendbar bis - Utilizar antes de	- Use by - Utilizar antes de - Χρήση μέχρι
	- Conservare a 2-8°C (35,6-46,4°F) - Conserver à 2-8°C (35,6-46,4°F) - Lagerung bei 2-8°C (35,6-46,4°F) - Conservar entre 2-8°C (35,6-46,4°F)	- Store at 2-8°C (35,6-46,4°F) - Conservar a 2-8°C (35,6-46,4°F) - Φυλάσσεται στους 2-8°C (35,6-46,4°F)
	- Prodotto da - Fabriqué par - Hergestellt von - Fabricado por	- Manufactured by - Fabricado por - Κατασκευάζεται από
CO-CAL	- Calibratore cut-off - Etalon Seuil - Grenzwert Kalibrator - Calibrador de cut-off	- Cut off Calibrator - Calibrador de cut-off - Οριακός ορός Αντιδραστήριο βαθμονόμησης
CON +	- Controllo positivo - Contrôle Positif - Positiv Kontrolle - Controllo positivo	- Positive Control - Control Positivo - Θετικός ορός ελέγχου
CON -	- Controllo negativo - Contrôle Négatif - Negativ Kontrolle - Controllo negativo	- Negative Control - Control Negativo - Αρνητικός ορός ελέγχου
CAL	- Calibratore - Etalon - Kalibrator - Calibrador	- Calibrator - Calibrador - Αντιδραστήριο βαθμονόμησης
CONJ	- Coniugato - Conjugé - Konjugat - Conjugado	- Conjugate - Conjugado - Σύζευγμα
MP	- Micropietra rivestita - Microplaque sensibilisée - Beschichtete Mikrotiterplatte - Microplaca revestida	- Coated microtiter plate - Microplaca sensibilizada - Επικαλυμμένη μικροπλάκα
WASHB 50x	- Tampone di lavaggio - Tampon de Lavage - Waschpuffer - Solução de lavagem	- Wash buffer - Solución de lavado - Ρυθμιστικό διάλυμα πλύσης
SUB	- Tampone substrato - Substrat - Substratpuffer - Substrato	- Substrate buffer - Tampón sustrato - Ρυθμιστικό διάλυμα υποστρώματος
STOP	- Reagente bloccante - Solution d'Arrêt - Stopreagenz - Solução de paragem	- Stop solution - Solución de parada - Αντιδραστήριο διακοπής αντίδρασης
SB 5x	- Tampone campione - Tampon Echantillons - Probenpuffer - Diluente de amostra	- Sample buffer - Tampón Muestras - Ρυθμιστικό διάλυμα δειγμάτων