

Service à la clientèle et technique : 800-822-2947

Mars 2007

Réf. : 400-7152 Rév : D

© 2005, Abaxis, Inc., Union City, CA 94587 États-Unis

1. Emploi prévu

Le disque Panel Plus pour métabolisme de base Piccolo®, utilisé avec l'analyseur de la chimie du sang Piccolo, a été conçu pour être utilisé dans la détermination quantitative *in vitro* du calcium, du chlorure, de la créatinine, du glucose, de la lactate-déshydrogénase, du magnésium, du potassium, du sodium, du dioxyde de carbone total et de l'azote uréique dans un laboratoire clinique. **Ce disque est réservé exclusivement aux tests sur plasma hépariné et sérum.**

2. Résumé et explication des tests

Le disque Panel Plus pour métabolisme de base Piccolo et l'analyseur de la chimie du sang Piccolo constituent un système de diagnostic *in vitro* qui aide les médecins à diagnostiquer et à traiter les troubles suivants :

Calcium :	Hyperparathyroïde, hypoparathyroïde, maladies osseuses et rénales chroniques, tétanie
Chlorure :	Déshydratation, diarrhée prolongée et vomissements, maladie tubulaire rénale, hyperparathyroïdie, brûlures, maladies rénales avec déplétion de sel, hyperhydratation et thérapie thiazidique
Créatinine :	Insuffisance rénale et monitoring de dialyse rénale
Glucose :	Troubles du métabolisme glucidique, notamment le diabète sucré de type 1 et de type 2 et l'hypoglycémie, l'hypopituitarisme, la pancréatite et l'insuffisance rénale
Lactate-déshydrogénase :	Maladies hépatiques telles que l'hépatite virale aiguë et la cirrhose; maladies cardiaques telles que l'infarctus du myocarde; altérations tissulaires du cœur, des reins, du foie et des muscles
Magnésium :	Hypomagnésémie and hypermagnésémie
Potassium :	Néphropathie glomérulaire ou tubulaire, insuffisance corticosurrénalienne, acidocétose diabétique, monitoring de l'administration intraveineuse de potassium, septicémie, panhypopituitarisme, hyperaldostéronisme, malnutrition, hyperinsulinisme, alcalose métabolique et pertes gastro-intestinales
Sodium :	Déshydratation, diabète insipide, pertes de liquides gastro-intestinaux hypotoniques, intoxication au sel, réduction sélective du sens de la soif, pertes cutanées, brûlures, hypersudation, hyperaldostéronisme, troubles du SNC, hyponatrémie par dilution, par déplétion et intoxication par l'eau et syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH
Dioxyde de carbone total :	Alcalose et acidose métaboliques primaires et alcalose et acidose respiratoires primaires
Azote uréique :	Maladies rénales et métaboliques

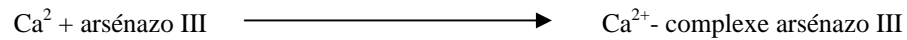
Comme c'est le cas pour toute procédure de test de diagnostic, toutes les autres procédures de test, y compris l'état clinique du patient, doivent être prises en considération avant de faire un diagnostic définitif.

3. Principe de la procédure

Calcium (CA)

Les premières méthodes utilisées pour analyser le calcium consistaient à précipiter le calcium comportant un excès d'anions.^{1,2,3} Les méthodes de précipitation sont laborieuses et souvent peu précises. La méthode de référence pour le calcium est la spectroscopie d'absorption atomique; toutefois, cette méthode ne convient pas pour les utilisations courantes.⁴ Les méthodes spectrophotométriques qui utilisent soit l'*o*-crésol-phthaléine complexon (CPC), soit les indicateurs métallochromiques d'arsénazo III sont les plus courantes.^{5,6,7} L'arsénazo III a une grande affinité pour le calcium et ne dépend pas de la température comme c'est le cas pour le CPC.

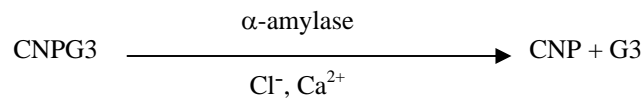
Le calcium dans l'échantillon du patient se lie à l'arsénazo III afin de former un complexe de calcium et de colorant.



La réaction à point final est contrôlée à 405 nm, 467 nm et 600 nm. La quantité de calcium dans l'échantillon est proportionnelle à l'absorbance.

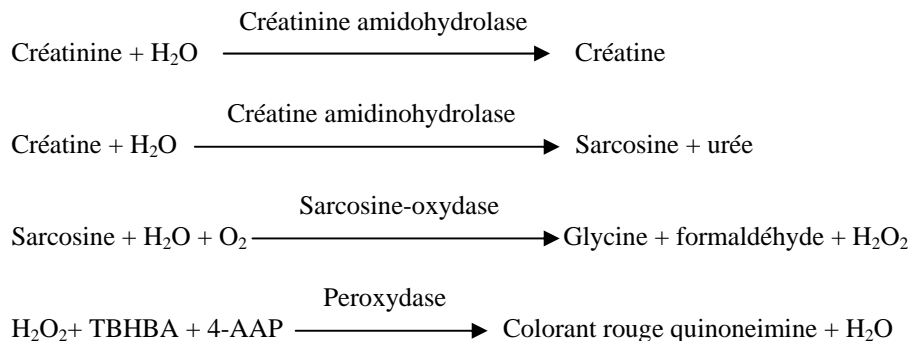
Chlorure (Cl⁻)

La méthode se base sur la détermination d'une activation chloro-dépendante d'une activité de l' α -amylase. Une α -amylase désactivée est réactivée en ajoutant l'ion chlorure, ce qui permet au calcium de se réassocier à l'enzyme. La réactivation de l'activité de l' α -amylase est proportionnelle à la concentration des ions chlorure dans l'échantillon. L' α -amylase réactivée convertit le substrat, 2-chloro-*p*-nitrophényl- α -D-maltotriose (CNPG3) en 2-chloro-*p*-nitrophénol (CNP) produisant une coloration et de l' α -maltotriose (G3). La réaction est mesurée en bichromatique et l'augmentation de l'absorbance est directement proportionnelle à l'activité de l' α -amylase réactivée et à la concentration de l'ion chlorure dans l'échantillon.⁸



Créatinine (CRE)

La méthode de Jaffé, introduite pour la première fois en 1886, est toujours utilisée de façon courante pour déterminer les taux de créatinine dans le sang. La méthode de référence actuelle combine l'utilisation de la terre à foulons (floridine) et la technique de Jaffé afin d'accroître la spécificité de la réaction.^{9,10} Il existe des méthodes enzymatiques qui sont plus spécifiques pour la créatinine que les diverses modifications de la technique de Jaffé.^{11,12,13} Les méthodes qui utilisent l'enzyme créatinine amidohydrolase éliminent le problème d'interférence de l'ion ammonium rencontré dans les techniques qui utilisent la créatinine iminohydrolase.¹⁴

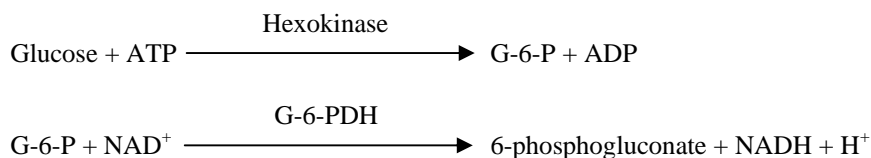


Deux cuvettes sont utilisées pour déterminer la concentration de créatinine dans l'échantillon. La créatine endogène est mesurée dans la cuvette de blanc, qui est soustraite de la combinaison de la créatine endogène et de la créatine formée à partir des réactions enzymatiques dans la cuvette d'essai. Lorsque la créatine endogène est éliminée des calculs, la concentration de créatinine est proportionnelle à l'intensité de la couleur rouge produite. La réaction à point final est mesurée comme étant la différence d'absorbance entre 550 nm et 630 nm.

Glucose (GLU)

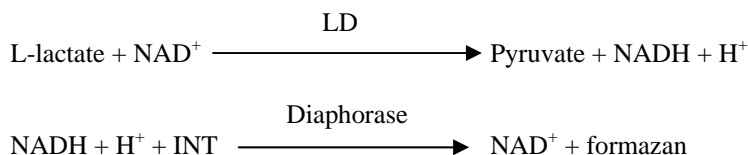
Les mesures de la concentration en glucose ont d'abord été effectuées en utilisant les méthodes de réduction du cuivre (telles que Folin-Wu¹⁵ et Somogyi-Nelson^{16,17}). Le manque de spécificité des techniques de réduction du cuivre a conduit au développement de procédures quantitatives qui utilisent les enzymes hexokinase et glucose oxydase. Le test du glucose incorporé au disque Panel Plus pour métabolisme de base est une version modifiée de la méthode hexokinase, qui a été proposée comme base de la méthode de référence pour le glucose.¹⁸ La réaction du glucose avec l'adénosine triphosphate

(ATP), catalysée par l'hexokinase (HK), produit du glucose-6-phosphate (G-6-P) et de l'adénosine diphosphate (ADP). La glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PDH) catalyse la réaction de conversion de G-6-P en 6-phosphogluconate et la réduction du nicotinamide adénine dinucléotide (NAD⁺) en NADH.



Lactate-déshydrogénase (LD)

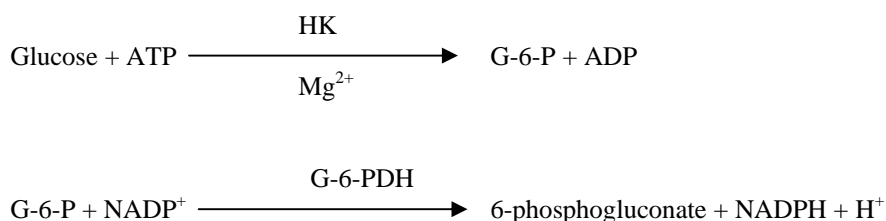
La lactate-déshydrogénase (LD) catalyse l'oxydation réversible du L-lactate en pyruvate avec la réduction concomitante du nicotinamide adénine dinucléotide (NAD⁺) en nicotinamide adénine dinucléotide (NADH) réduit. La méthode repose sur la réaction lactate-en-pyruvate de Wacker et al.¹⁹ Le NADH est ensuite oxydé avec la réduction simultanée du p-iodonitrotétrazolium violet (INT) en un colorant formazan très coloré dans une réaction catalysée par la diaphorase.



La cinétique de formation du formazan est mesurée bichromatiquement à 500 nm et 630 nm. Le taux est directement proportionnel à l'activité LD de l'échantillon.

Magnésium (MG)

La méthode d'activation de l'hexokinase (HK) pour le magnésium est la méthode la mieux adaptée au système Piccolo en termes de sensibilité, de précision et d'exactitude.²⁰ La méthode enzymatique au magnésium peut être décrite comme suit :



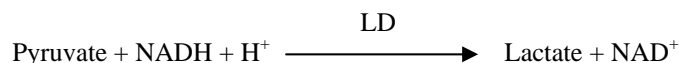
La réaction cinétiquement limitante est la réaction HK. Le magnésium de l'échantillon active la HK, laquelle catalyse à son tour la décomposition du glucose pour former le glucose-6-phosphate (G-6-P) et l'ADP. G-6-P réagit au nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP⁺) pour former du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) réduit et du 6-phosphogluconate en présence de glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G-6-PDH). C'est une cinétique de réaction de premier ordre. La cinétique de production de NADPH est directement proportionnelle à la quantité de magnésium présente dans l'échantillon. L'absorbance est mesurée bichromatiquement à 340 nm et 405 nm.

Potassium (K⁺)

Des méthodes spectrophotométriques permettant de mesurer la concentration de potassium avec des instruments de chimie clinique standard ont été développées. La méthode enzymatique utilisée par Abaxis est fondée sur l'activation de la pyruvate kinase avec le potassium et donne une excellente linéarité ainsi qu'une sensibilité négligeable aux substances endogènes.^{21,22,23} L'interférence avec l'ion sodium et l'ion ammonium est minimisée par l'ajout de Kryptofix et de glutamate déshydrogénase respectivement.²³

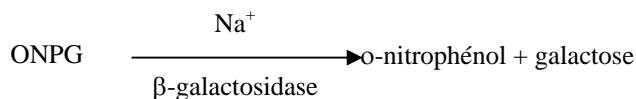
Dans la réaction enzymatique couplée, le pyruvate kinase (PK) déphosphoryle le phosphoenolpyruvate (PEP) pour former du pyruvate. La lactate-déshydrogénase (LD) catalyse la conversion du pyruvate en lactate. En même temps, le NADH est oxydé en NAD⁺. La cinétique de variation de l'absorbance causée par la conversion du NADH en NAD⁺ est directement proportionnelle à la quantité de potassium dans l'échantillon.





Sodium (Na⁺)

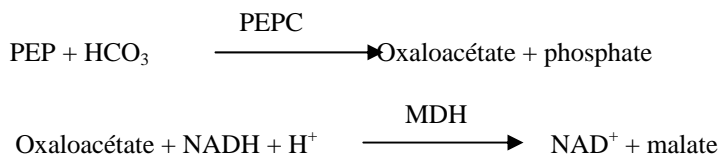
Il existe des méthodes colorimétriques et enzymatiques qui permettent de mesurer la concentration de sodium à l'aide d'instruments de chimie clinique standard.^{24,25,26} Dans la réaction enzymatique d'Abaxis, la β-galactosidase est activée par le sodium de l'échantillon. L'enzyme activée catalyse la réaction du o-nitrophényl-β-D-galactopyranoside (ONPG) en o-nitrophénol et galactose.



Dioxyde de carbone total (tCO₂)

Le dioxyde de carbone total dans le sérum ou le plasma existe sous forme de dioxyde de carbone dissout, de dérivés carbamino-protéiques, d'ions bicarbonates et carbonates et d'acide carbonique. Le dioxyde de carbone total peut être mesuré par des méthodes enzymatiques spectrophotométriques, avec des électrodes pour CO₂ et un indicateur de pH ; ces méthodes donnent toutes des résultats précis et corrects.^{27,28} La méthode enzymatique convient bien à l'utilisation sur un analyseur de la chimie du sang de routine sans y apporter de complexités.

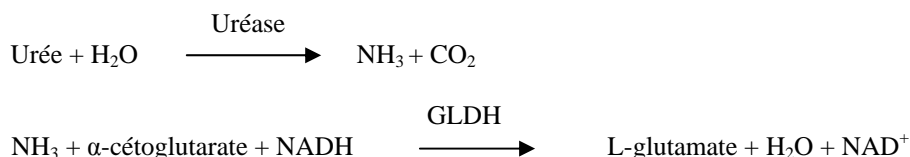
Dans la méthode enzymatique, l'échantillon est d'abord rendu alcalin afin de convertir toutes les formes de dioxyde de carbone (CO₂) en bicarbonate (HCO₃⁻). Le phosphoenolpyruvate (PEP) et le HCO₃⁻ réagissent ensuite pour former de l'oxaloacétate et du phosphate en présence de phosphoenolpyruvate carboxylase (PEPC). La malate déshydrogénase (MDH) catalyse la réaction d'oxaloacétate et de nicotinamide adénine dinucléotide réduit (NADH) en NAD⁺ et en malate. La cinétique de variation de l'absorbance due à la conversion du NADH en NAD⁺ est directement proportionnelle à la quantité de tCO₂ dans l'échantillon.



Azote uréique (BUN)

L'urée peut être mesurée de façon directe et indirecte. La réaction du diacétyle monoxime, l'unique méthode directe permettant de mesurer l'urée, est couramment employée, mais utilise des réactifs dangereux.²⁹ Des méthodes indirectes mesurent l'ammoniac créé à partir de l'urée ; l'utilisation de l'enzyme uréase a augmenté la spécificité de ces tests.³⁰ L'ammoniac est quantifié par diverses méthodes, notamment avec le réactif de Nessler (titrage par les acides), la technique de Berthelot^{31,32} et des réactions enzymatiques couplées.^{33,34} Toutefois, les procédures de Berthelot catalysées sont imprévisibles lors de la mesure de l'ammoniac.³⁵ Les réactions enzymatiques couplées sont rapides, ont une haute spécificité à l'ammoniac et sont couramment utilisées. Une de ces réactions a été proposée comme une méthode de référence admissible.³⁶

Dans la réaction enzymatique couplée, l'uréase hydrolyse l'urée en ammoniac et en dioxyde de carbone. Lors de la combinaison d'ammoniac avec de l'α-cétoglutarate et du nicotinamide adénine dinucléotide réduit (NADH), l'enzyme glutamate-déshydrogénase (GLDH) oxyde le NADH en NAD⁺.



4. Principe d'exécution

Se reporter au manuel de l'utilisateur de l'analyseur de la chimie du sang Piccolo pour en savoir plus sur les principes et les limitations de la procédure. Une description détaillée de l'analyseur Piccolo et du disque réactif a été donnée par Schembri et al.³⁷

5. Description des réactifs

Réactifs

Chaque disque Panel Plus pour métabolisme de base Piccolo contient des billes de réactif sèches et spécifiques au test (décrites ci-dessous). Un réactif à blanc sec pour échantillon (constitué de tampon, surfactants, excipients et agents de conservation) est compris dans chaque disque afin de calculer les concentrations en calcium, chlorure, glucose, lactate-déshydrogénase, magnésium, potassium, sodium, dioxyde de carbone total et azote uréique. Un blanc d'échantillon dédié est inclus dans le disque pour la créatinine (CRE). Chaque disque contient également un diluant composé de surfactants et d'agents de conservation.

Tableau 1 : Réactifs

Composant	Quantité/Disque
Acide 2,4,6-tribromo-3-hydroxybenzoïque	188 µg
2-chloro-4-nitrophényl -alpha-maltotrioside (CNPG3)	52,5 µg
4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosane (Kryptofix 222)	0,3 µg
4,7,13,16,21-pentaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.5]trisococane (Kryptofix 221)	84 µg
Chlorhydrate de 4-aminoantipyrine*	13 µg
N-acétyl cystéine	15,3 µg
Adénosine -5'-triphosphate	27 µg
Amylase	0,0357 U
Arsénazo III, sel de sodium	1,7 µg
Ascorbate oxydase	0,3 U
Réactif Bovuminar, poudre pure	164 µg
Acétate de calcium	25,2 µg
Acide citrique, sel trisodique	567 µg
Créatine amidinohydrolase	3 U
Créatinine amidohydrolase	1 U
Dextrane, fraction basse	224 µg
Diaphorase	0,084 U
Acide éthylène glycol-bis(β-aminoéthyl éther)-N,N,N',N'-tétra-acétique (EGTA)	18,8 µg
Acide éthylène-diamino-tétra-acétique (EDTA)	178,42 µg
β-galactosidase	0,005 U
Glucose	64 µg
Glucose-6-phosphate déshydrogénase	0,022 U
Glutamate déshydrogénase	0,1 U
Hexokinase	0,112 U
<i>p</i> -iodonitrotétrazolium violet (INT)	5,082 µg
Imidazole	29 µg
<i>Myo</i> -inositol	160 µg
Acide α-cétoglutarique	19 µg
Lactate-déshydrogénase	0,3 U
Lactate de lithium	96,77 µg
Sulfate de magnésium	29 µg
Malate déshydrogénase	0,1 U
D-Mannitol	420 µg
β-Nicotinamide adénine dinucléotide (NAD ⁺)	89,2 µg
β-Nicotinamide adénine dinucléotide, réduite (NADH)	28 µg
β-Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP ⁺), sel de sodium	29,6 µg
<i>o</i> -Nitrophényl-β-D-galactopyranoside (ONPG)	22 µg
<i>n</i> -Octylglucoside	21 µg
Peroxydase	1 U
Phosphoénolpyruvate	23 µg
Phosphoénolpyruvate carboxylase	0,001 U

Tableau 1 : Réactifs (suite)

Composant	Quantité/Disque
Polyéthylène-glycol, 3400	168 µg
Polyvinylpyrrolidone (K 29-32)	4 µg
Chlorure de potassium	47,59 µg
Ferrocyanure de potassium	0,4 µg
Pyruvate kinase	0,01 U
Sarcosine-oxydase	1 U
Chlorure de sodium	12 µg
D(+) tréhalose, dihydrate	650 µg
Chlorhydrate de triéthanolamine	19,16 µg
Tris(hydroxyméthyl)aminométhane* (base libre)	296,44 µg
Chlorhydrate de tris(hydroxyméthyl)aminométhane	40,91 µg
Triton X-100	1,72 µg
Uréase	0,05 U
Tampons, surfactants, excipients et agents de conservation	

Avertissements et précautions

- Conçu pour les diagnostics *in vitro*
- Le récipient de diluant dans le disque de réactif s'ouvre automatiquement lorsque le tiroir de l'analyseur se ferme. Un disque dont le récipient à diluant est ouvert ne peut pas être réutilisé. Vérifier que l'échantillon ou le témoin a bien été placé sur le disque avant de fermer le tiroir.
- Les disques de réactif ayant déjà été utilisés contiennent des liquides organiques. Suivre de bonnes pratiques de sécurité en laboratoire lors de la manutention et de l'élimination des disques utilisés.³⁸ Se reporter au manuel de l'utilisateur de l'analyseur de la chimie du sang Piccolo pour les instructions sur le nettoyage des déversements présentant un danger biologique.
- Les disques de réactif sont en plastique et peuvent se casser ou se fendre en cas de chute. Ne jamais utiliser un disque qui est tombé, car il risque de projeter une matière présentant un danger biologique à l'intérieur de l'analyseur.
- Les billes de réactif peuvent contenir des acides ou des substances caustiques. L'utilisateur n'entre pas en contact avec les billes de réactif lorsqu'il suit les procédures recommandées. Au cas où les billes seraient manipulées (par exemple, lors du nettoyage, après avoir laissé tomber un disque de réactif qui s'est cassé), éviter l'ingestion, tout contact avec la peau ou l'inhalation des billes de réactif.

Manipulation des réactifs

Les disques de réactif peuvent être utilisés dès leur sortie du réfrigérateur sans devoir être réchauffés. Ne pas laisser les disques scellés dans leur sachet en aluminium à température ambiante pendant plus de 48 heures avant l'emploi. Ouvrir le sachet en aluminium scellé, retirer le disque et l'utiliser conformément aux instructions figurant dans le manuel de l'utilisateur de l'analyseur de la chimie du sang Piccolo. Tout disque qui n'a pas été utilisé dans les 20 minutes suivant l'ouverture du sachet doit être jeté.

Conservation

Conserver les disques de réactif dans leur sachet scellé à une température entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F). Ne pas exposer des disques ouverts ou fermés à la lumière directe du soleil ou à des températures supérieures à 32 °C (90 °F). Les disques de réactif peuvent être utilisés jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'emballage. La date de péremption est également encodée dans le code-barre imprimé sur l'anneau du code-barre. Un message d'erreur s'affichera sur l'écran de l'analyseur de la chimie du sang Piccolo si les réactifs sont périmés.

Indications d'instabilité/détérioration du disque de réactif

Un sachet déchiré ou détérioré risque de laisser pénétrer l'humidité, qui atteindra le disque non utilisé et aura un effet défavorable sur la performance du réactif. Ne pas utiliser un disque si le sachet est détérioré.

6. Instrument

Se reporter au manuel de l'utilisateur de l'analyseur de la chimie du sang Piccolo pour des détails complets sur l'utilisation de l'analyseur.

7. Prélèvement et préparation des échantillons

Des techniques de prélèvement d'échantillons sont décrites dans la partie « Prélèvement des échantillons » du manuel de l'utilisateur de l'analyseur de la chimie du sang Piccolo.

- La quantité minimale requise pour un échantillon est de ~100 µl de plasma hépariné, de sérum ou de témoin. La chambre à échantillon du disque de réactif peut contenir jusqu'à 120 µl d'échantillon.
- Ne pas secouer le tube de prélèvement pour éviter tout risque d'hémolyse. L'hémolyse donnera lieu à des résultats très élevés, mais erronés pour les dosages de la lactate-déshydrogénase et du potassium.
- De plus, même les échantillons non hémolysés qui ne sont pas traités dans les plus brefs délais, peuvent présenter des taux augmentés de potassium suite à la fuite de potassium intracellulaire.³⁹
- N'utiliser que des tubes de prélèvement sous vide (bouchon vert) à héparine de lithium pour les échantillons de plasma. Utiliser des tubes de prélèvement sous vide (bouchon rouge) sans adjuvants ou des tubes de séparation de sérum (bouchon rouge ou rouge et noir) pour les échantillons de sérum.
- Commencer le test dans les 10 minutes suivant le transfert de l'échantillon dans le disque de réactif.
- La concentration en dioxyde de carbone total est déterminée le plus précisément lorsque le dosage est effectué immédiatement après l'ouverture du tube et aussitôt que possible après le prélèvement et le traitement du sang dans le tube non ouvert. L'air ambiant contient nettement moins de dioxyde de carbone que le plasma, et du dioxyde de carbone gazeux dissout s'échappera de l'échantillon dans l'air, ce qui aura comme conséquence une réduction de la valeur du dioxyde de carbone atteignant jusqu'à 6 mmol/l en une heure.⁴⁰

8. Procédure

Matériel fourni

- Réf du disque Panel Plus pour métabolisme de base Piccolo : 400-1031 (Réf. d'une boîte de disques : 400-0031)

Matériel nécessaire mais non fourni

- Analyseur de la chimie du sang Piccolo
- Des témoins disponibles sur le marché sont recommandés par Abaxis (se reporter au manuel de l'utilisateur de l'analyseur de la chimie du sang Piccolo)

Paramètres de test

L'analyseur de la chimie du sang Piccolo fonctionne à des températures ambiantes comprises entre 15 °C et 32 °C (59 °F et 90 °F). Le temps d'analyse pour chaque disque Panel Plus pour métabolisme de base Piccolo est inférieur à 14 minutes. L'analyseur maintient le disque de réactif à une température de 37 °C (98,6 °F) pendant la durée de la mesure.

Procédure de test

Les procédures de prélèvement d'échantillons et d'utilisation sont expliquées en détail dans le manuel de l'utilisateur de l'analyseur de la chimie du sang Piccolo.

Étalonnage

L'analyseur de la chimie du sang Piccolo est étalonné en usine par le fabricant avant l'expédition. Le code-barre imprimé sur l'anneau du code-barre fournit les données d'étalonnage spécifiques au disque. Se reporter au manuel de l'utilisateur de l'analyseur de la chimie du sang Piccolo.

Contrôle de la qualité

Le fonctionnement de l'analyseur de la chimie du sang Piccolo peut être vérifié à l'aide de témoins. Une liste des témoins recommandés par Abaxis figure dans le manuel de l'utilisateur de l'analyseur de la chimie du sang Piccolo. D'autres témoins de sérum humain ou à base de plasma pourraient ne pas être compatibles.

Se reporter au manuel de l'utilisateur de l'analyseur de la chimie du sang Piccolo pour une explication détaillée du fonctionnement, de l'enregistrement, de l'interprétation et du tracé des résultats des témoins.

9. Résultats

L'analyseur de la chimie du sang Piccolo calcule et imprime automatiquement les concentrations des analytes dans l'échantillon. Les calculs du point final et de la cinétique de réaction sont expliqués en détail dans le manuel de l'utilisateur de la chimie du sang Piccolo.

L'interprétation des résultats est également expliquée en détail dans le manuel de l'utilisateur de l'analyseur de la chimie du sang Piccolo. Les résultats sont imprimés sur des fiches de résultats fournies par Abaxis. Le dos des fiches de résultats est adhésif pour permettre de les insérer facilement dans les dossiers de patient.

10. Limitations de la procédure

Les limitations générales de la procédure sont indiquées dans le manuel de l'utilisateur de l'analyseur de la chimie du sang Piccolo.

- Seul le plasma hépariné ou le sérum peuvent être utilisés avec ce disque en raison de la sensibilité des valeurs de la LD (faussement élevées) suite à une lyse de cellules sanguines.
- **L'héparine de lithium** est l'unique anticoagulant dont l'utilisation est **recommandée avec** le système d'analyse de la chimie du sang Piccolo. Abaxis a mené des études démontrant que l'EDTA, le fluorure, l'oxalate et tout anticoagulant contenant des ions ammonium interfèrent avec au moins un composant chimique contenu dans le disque Panel Plus pour métabolisme de base Piccolo.
- **Tout résultat d'un test spécifique qui dépasse la plage de dosage doit être analysé en utilisant une autre méthode de test approuvée, ou envoyé à un laboratoire de référence. Ne pas diluer l'échantillon et le réanalyser dans l'analyseur de la chimie du sang Piccolo.**

Attention : Des tests étendus de l'analyseur de la chimie du sang Piccolo ont montré qu'en certains cas très rares, l'échantillon distribué dans le disque de réactif ne s'écoule pas facilement dans la chambre d'échantillon. Suite à cet écoulement irrégulier, il se peut qu'une quantité inadéquate d'échantillon soit analysée, et plusieurs résultats risquent de se trouver hors des plages de référence. L'échantillon peut être réexaminé en utilisant un nouveau disque de réactif.

Interférence

Diverses substances ont été testées pour les interférences avec les analytes. Des pools de sérum humain ont été préparés. La concentration à laquelle chaque interférent potentiel a été testé était basée sur les taux de test utilisés dans NCCLS EP7-A.⁴¹

Effets des substances endogènes

- Les substances physiologiques interférentes (hémolyse, ictère et lipémie) entraînent des modifications des concentrations rapportées pour certains analytes. Les indices des échantillons sont imprimés au bas de chaque fiche de résultats afin d'informer l'utilisateur des taux des substances interférentes présentes dans chaque échantillon. Le système d'analyse de la chimie du sang Piccolo supprime tout résultat affecté par une interférence >10 % due à une hémolyse, une lipémie ou un ictère. « HEM », « LIP » ou « ICT » respectivement est imprimé sur la fiche de résultats à l'endroit du résultat, à l'exception de LD. Lire l'explication des effets sur LD dans le paragraphe suivant. Prendre contact avec le service technique Abaxis pour les limites des substances endogènes.
- Des taux importants de LD sont présents dans les cellules sanguines. Une rupture de ces cellules peut entraîner une augmentation du taux de LD. Tous les dosages de LD sont donc sensibles à l'hémolyse en raison d'une libération de LD par les érythrocytes. Aucune interférence importante (> 10 %) dans le dosage de la LD n'a été observée avec des taux d'hémoglobine jusqu'à 50 mg/dL. Pour le dosage de la LD, uniquement, si le taux d'hémoglobine est supérieur à 50 et inférieur ou égal à 100 mg/dL, la valeur de la LD est imprimée suivie d'un « H », indiquant une certaine augmentation liée à une hémolyse. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 100 mg/dL et inférieur ou égal à 150 mg/dL, la valeur de la LD est alors précédée de « < » et suivie d'un « H », indiquant ainsi que la valeur réelle de la LD est inférieure à la valeur rapportée. Le but de ces notes est de faciliter l'interprétation de l'activité LD en présence d'une légère hémolyse. Aucun résultat de LD n'est indiqué pour des taux d'hémoglobine supérieurs à 150, et seule la mention « HEM » est imprimée.
- Des taux extrêmement élevés d'amylase (>9 000 U/l) ont un effet significatif, avec une augmentation >10 %, sur le résultat du chlorure. La concentration d'amylase n'est pas évaluée par le système Piccolo pour chaque spécimen.

- Le dosage du potassium dans le système Piccolo est un dosage associant la pyruvate kinase (PK) et la lactate déshydrogénase (LD ou LDH). Par conséquent, en cas de traumatisme musculaire très étendu ou en présence d'un taux de créatinine kinase (CK) extrêmement élevé, le système Piccolo peut recouvrer une valeur de potassium (K+) faussement élevée. En pareils cas, l'obtention d'un taux de potassium élevé de façon inattendue doit être confirmée par une autre méthode de dosage.

Effets de substances thérapeutiques et de métabolites

Trente-huit médicaments et métabolites ont été sélectionnés comme substances interférantes potentielles avec le dosage du chlorure, calcium, créatinine, glucose, magnésium, potassium, sodium, dioxyde de carbone total et azote uréique. Les médicaments et les métabolites évalués ont été choisis selon les recommandations de Young.⁴² Onze d'entre eux ont été testés pour le dosage LD et sont marqués d'un astérisque *. Deux substances supplémentaires (acide lactique et citrate de lithium), marquées avec (LD seul), ont été sélectionnées comme d'éventuelles substances interférentes avec le dosage de la LD et testées pour ce seul analyte. Une interférence importante est définie comme une variation de résultat >10 % du témoin. Des pools de sérum humain étaient complétés avec une concentration connue du médicament ou de la substance chimique et étaient ensuite analysés.

Tableau 2 : Substances thérapeutiques évaluées

	Plage physiologique ou thérapeutique ⁴¹⁻⁴⁵ (mg/dL)	Plus forte concentration testée (mg/dL)
Paracétamol*	2 à 10	100
Acétoacétate*	0,05 à 3,6	102
Acide acétylsalicylique*	1 à 2	50
Ampicilline	0,5	30
Acide ascorbique	0,8 à 1,2	20
Acide ascorbique* (LD)	0,8 à 1,2	3
Caféine*	0,3 à 1,5	10
Céfalotine (Kéflin)	10	400
Chloramphénicol	1 à 2,5	100
Cimétidine	0,1 à 1	16
Dopamine	0,3 à 1,5	19
Épinéphrine		1
Érythromycine	0,2 à 2,0	10
Glutathion		30
Hydrochlorothiazide		7,5
Ibuprofène*	0,5 à 4,2	50
Isoniazide	0,1 à 0,7	4
Kétoprofène		50
L-dopa		5
Acide lactique (LD seul)	4,5 à 19,8	60
Lidocaïne*	0,15 à 0,60	1
Citrate de lithium (LD seul)	0,4 à 0,8	3,5
Lactate de lithium	6 à 12	84
Méthicilline		100
Méthotrexate	> 50,05 ^A	0,5
Méthotrexate* (LD)	> 50,05	450
Métronidazole	0,1	5
Nafcilline		1
Nitrofurantoïne	0,2	20
Oxacilline		1
Oxaloacétate*		132
Pénicilline G		100

Tableau 2 : Substances thérapeutiques évaluées (suite)

Phénytoïne (5,5-diphénylhydantoïne)*	1 à 2	3
Proline		4
Pyruvate*	0,3 à 0,9	44
Rifampine	0,4 à 3	0,5
Acide salicylique		50
Sulfadiazine		150
Sulfanilamide	10 à 15	50
Théophylline	1 à 2	20

^AConcentration thérapeutique de méthotrexate mise à jour selon la directive NCCLS Vol. 22 n° 27.

Tableau 3 : Substances ayant une interférence importante >10 %

	Plage physiologique/ thérapeutique ⁴¹⁻⁴⁵ (mg/dL)	Concentration avec >10 % d'interférence (mg/dL)	% d'interférence ^A
Calcium	Néant	Néant	Néant
Chlorure	Néant	Néant	Néant
Créatinine			
Acide ascorbique	0,8 à 1,2	20	Réd. de 11 %
Dopamine	0,3 à 1,5	19	Réd. de 80 %
L-dopa		5	Réd. de 71 %
Épinéphrine		1	Réd. de 45 %
Glutathion		30	Réd. de 13 %
Glucose			
Oxaloacétate		132	Réd. de 11 %
Pyruvate	0,3 à 0,9	44	
Lactate-déshydrogénase			
Oxaloacétate		99 (aucun effet à 66)	Réd. de 18 %
Magnésium	Néant	Néant	Néant
Potassium			
Pénicilline G		100	Aug. de 17 %
Sulfadiazine	2 à 4	150	Réd. de 12 %
Sodium			
Céfalotine	10	400	Aug. de 12 %
Méthotrexate	>50,05	0,5	Aug. de 11 %
Pénicilline G		100	Aug. de 10 %
Dioxyde de carbone total			
Paracétamol	2 à 10	100	Aug. de 11 %
Acide ascorbique	0,8 à 1,2	20	Réd. de 12 %
Céfalotine	10	400	Aug. de 13 %
Cimétidine	0,1 à 1	16	Réd. de 19 %
Érythromycine	0,2 à 2,0	10	Réd. de 21 %
Lidocaïne	0,15 à 0,60	1	Aug. de 23 %

Tableau 3 : Substances ayant une interférence importante >10 % (suite)

Méthotrexate	>50,05	0,5	Réd. de 80 %
Nitrofurantoïne	0,2	20	Aug. de 13 %
Acide salicylique	15 à 30	50	Réd. de 17 %
Sulfadiazine	2 à 4	150	Réd. de 25 %
Azote uréique	Néant	Néant	Néant

^A Réd. = réduction du taux de l'analyte ; Aug. = augmentation du taux de l'analyte

^B Concentration thérapeutique de méthotrexate mise à jour selon la directive NCCLS Vol. 22 n° 27.

Tableau 4 : Concentration des analytes dans le pool de sérum utilisé pour les études d'interférence

Analyte	Concentration
Calcium	9,5 mg/dL
Chlorure	93 mmol/L
Créatinine	4,1 mg/dL
Glucose	96 mg/dL
Lactate-déshydrogénase	276 U/L et 703 U/L
Magnésium	4,3 mg/dL
Potassium	3,8 mmol/L
Sodium	124 mmol/L
Dioxyde de carbone total	6 mmol/L
Azote uréique	26 mg/dL

- Pour le dosage de chlorure, le bromure à des niveaux toxiques (≥ 15 mmol/l) peut avoir un effet significatif (une augmentation de >10 %) sur le résultat du chlorure. L'iode à concentration très élevée (30 mmol/l, le niveau le plus élevé ayant été testé) n'a aucun effet. Des niveaux physiologiques normaux de bromure et d'iode n'interfèrent pas avec le système du test de chlorure Piccolo.

11. Valeurs attendues

Des échantillons prélevés chez 60 à 150 hommes et femmes adultes ont été analysés sur l'analyseur de la chimie du sang Piccolo afin de déterminer l'intervalle de référence pour les analytes, à l'exception de la LD. Pour la LD, l'intervalle de référence a été établi en appliquant une régression linéaire sur base d'une étude de corrélation, par comparaison au Beckman Synchron LX20, avec l'intervalle de référence publié pour le LX20. Ces intervalles sont fournis à titre informatif uniquement. Il est recommandé que chaque laboratoire ou institution établisse des plages normales pour sa propre population de patients.⁴⁶

Tableau 5 : Intervalles de référence Piccolo

Analyte	Unités communes	Unités SI
Calcium	8,0 à 10,3 mg/dL	2,0 à 2,58 mmol/L
Chlorure	98 à 108 mmol/L	98 à 108 mmol/L
Créatinine	0,6 à 1,2 mg/dL	53 à 106 μ mol/L
Glucose	73 à 118 mg/dL	4,05 à 6,55 mmol/L
Lactate-déshydrogénase*	99 à 192 U/L	99 à 192 U/L
Magnésium	1,6 à 2,3 mg/dL	0,66 à 0,95 mmol/L
Potassium	3,6 à 5,1 mmol/L	3,6 à 5,1 mmol/L
Sodium	128 à 145 mmol/L	128 à 145 mmol/L
Dioxyde de carbone total	18 à 33 mmol/L	18 à 33 mmol/L
Azote uréique (BUN)	7 à 22 mg/dL	2,5 à 7,9 mmol d'urée/L

* Une petite augmentation (d'environ 6 U/l) de la lactate-déshydrogénase a été notée dans le sérum par rapport aux mesures effectuées dans le plasma hépariné. L'augmentation correspond à la différence entre le sérum et plasma pour LD comme rapporté dans la littérature.^{47,48} De la LD est libérée par les cellules sanguines pendant la phase de coagulation lors de la préparation du sérum.

12. Caractéristiques de performance

Linéarité

Les réactions chimiques pour chaque analyte sont linéaires dans la plage dynamique indiquée ci-dessous quand l'analyseur de la chimie du sang Piccolo fonctionne conformément à la procédure recommandée (se reporter au manuel de l'utilisateur de l'analyseur de la chimie du sang Piccolo).

Tableau 6 : Plages dynamiques Piccolo

Analyte	Unités communes	Unités SI
Calcium	4,0 à 16,0 mg/dL	1,0 à 4,0 mmol/L
Chlorure	80 à 135 mmol/L	80 à 135 mmol/L
Créatinine	0,2 à 20 mg/dL	18 à 1768 µmol/L
Glucose	10 à 700 mg/dL	0,56 à 38,9 mmol/l
Lactate-déshydrogénase	50 à 1000 U/L	50 à 1000 U/L
Magnésium	0,1 à 8,0 mg/dL	0,04 à 3,3 mmol/L
Potassium	1,5 à 8,5 mmol/L	1,5 à 8,5 mmol/L
Sodium	110 à 170 mmol/L	110 à 170 mmol/L
Dioxyde de carbone total	5 à 40 mmol/L	5 à 40 mmol/L
Azote uréique (BUN)	2 à 180 mg/dL	0,7 à 64,3 mmol d'urée/L

Sensibilité (limites de détection)

La limite inférieure de la plage (dynamique) rapportable pour chaque analyte est la suivante : calcium 4,0 mg/dL (1,0 mmol/L); chlorure 80 mmol/L; créatinine 0,2 mg/dL (18 µmol/L); glucose 10 mg/dL (0,56 mmol/L); lactate-déshydrogénase 50,0 U/L; magnésium 0,1 mg/dL (0,04 mmol/L); potassium 1,5 mmol/L; sodium 110 mmol/L; dioxyde de carbone total 5 mmol/L; azote uréique 2,0 mg/dL (0,7 mmol d'urée/L).

Précision

Des études de précision ont été effectuées selon les directives NCCLS EP5-A⁴⁹ avec des modifications basées sur les directives NCCLS EP18-A⁵⁰ pour les appareils pour échantillon unitaire. Les résultats intra-test et de précision totale ont été déterminés en utilisant deux niveaux de témoins disponibles dans le commerce. Les études ont utilisé plusieurs instruments. Les dosages de calcium, créatinine, glucose, sodium et azote uréique ont été effectués dans un site; les dosages de potassium et de dioxyde de carbone total ont été effectués dans deux sites sur une période de 20 jours ; les dosages de chlorure, lactate-déshydrogénase et magnésium ont été effectués dans deux sites sur une période de 5 jours.

Les résultats des études de précision figurent dans le tableau 7.

Tableau 7 : Précision

Analyte	Taille de l'échantillon	Intra-test	Total
Calcium (mg/dL)			
<u>Témoin n° 1</u>	N = 80		
Moyenne		8,6	8,6
É-T		0,21	0,25
CV (%)		2,4	2,9
<u>Témoin n° 2</u>			
Moyenne		11,8	11,8
É-T		0,39	0,40
CV (%)		3,3	3,4
Chlorure (mmol/L)			
<u>Témoin n° 1</u>	N = 160		
Moyenne		97,8	97,8
É-T		1,63	1,74
CV (%)		1,7	1,7
<u>Témoin n° 2</u>			
Moyenne		113,6	113,6
É-T		1,97	2,22
CV (%)		1,7	2,0

Tableau 7 : Précision (suite)

Analyte	Taille de l'échantillon	Intra-test	Total
Créatinine (mg/dL)	N = 80		
<u>Témoïn n° 1</u>			
Moyenne		1,1	1,1
É-T		0,14	0,14
CV (%)		12,5	13,1
<u>Témoïn n° 2</u>			
Moyenne		5,2	5,2
É-T		0,23	0,27
CV (%)		4,4	5,2
Glucose (mg/dL)	N = 80		
<u>Témoïn n° 1</u>			
Moyenne		66	66
É-T		0,76	1,03
CV (%)		1,1	1,6
<u>Témoïn n° 2</u>			
Moyenne		278	278
É-T		2,47	3,84
CV (%)		0,9	1,4
Lactate-déshydrogénase (U/L)	N = 80		
<u>Témoïn n° 1</u>			
Moyenne		87	87
É-T		3,0	4,4
CV (%)		3,4	5,0
<u>Témoïn n° 2</u>			
Moyenne		350	350
É-T		3,8	7,0
CV (%)		1,1	2,0
Magnésium (mg/dL)	N = 80		
<u>Témoïn n° 1</u>			
Moyenne		1,9	1,9
É-T		0,03	0,06
CV (%)		1,7	3,4
<u>Témoïn n° 2</u>			
Moyenne		3,9	3,9
É-T		0,04	0,10
CV (%)		1,0	2,6
Potassium (mmol/L)	N = 120		
<u>Témoïn n° 1</u>			
Moyenne		6,12	6,12
É-T		0,32	0,32
CV (%)		5,2	5,7
<u>Témoïn n° 2</u>			
Moyenne		4,10	4,10
É-T		0,24	0,26
CV (%)		5,9	6,3

Tableau 7 : Précision (suite)

Analyte	Taille de l'échantillon	Intra-test	Total
Sodium (mmol/L)	N = 80		
<u>Témoin n° 1</u>			
Moyenne		143,5	143,5
É-T		2,28	2,28
CV (%)		1,6	1,6
<u>Témoin n° 2</u>			
Moyenne		120,0	120,0
É-T		2,13	2,13
CV (%)		1,8	1,8
Dioxyde de Dioxyde (mmol/L)	N = 120		
<u>Témoin n° 1</u>			
Moyenne		21,4	21,4
É-T		2,29	2,29
CV (%)		10,7	10,7
<u>Témoin n° 2</u>			
Moyenne		10,5	10,5
É-T		0,90	0,90
CV (%)		8,6	8,6
Azote uréique (mg/dL)	N = 80		
<u>Témoin n° 1</u>			
Moyenne		19	19
É-T		0,35	0,40
CV (%)		1,9	2,1
<u>Témoin n° 2</u>			
Moyenne		65	65
É-T		1,06	1,18
CV (%)		1,6	1,8

Corrélation

Les échantillons de sérum hépariné et de plasma pour le dosage de la LD ont été prélevés et dosés sur l'analyseur de la chimie du sang Piccolo et par une (ou plusieurs) méthode(s) comparative(s). Dans certains cas, des échantillons complétés (à faible concentration ou à forte concentration) ont été utilisés afin de couvrir toute la plage dynamique. Les échantillons ont été choisis dans le but de répondre aux valeurs de distribution des directives NCCLS EP9-A2.⁵¹ Des statistiques de corrélation représentatives figurent dans le tableau 8.

Tableau 8 : Corrélation de l'analyseur de la chimie du sang Piccolo avec une ou plusieurs méthodes comparatives

	Coefficient de corrélation	Pente	Ordonnée à l'origine	Erreur standard d'estimation	N	Plage d'échantillon	Méthode comparative
Calcium (mg/dL)	0,991*	0,990	-0,4	0,17	25	5,2 à 11,9	Paramax®
	0,673	0,742	1,8	0,22	81	8,1 à 9,9	Beckman
Chlorure (mmol/L)	0,978	0,982	-1,1	1,84	120	71 à 118	Vitros 950® Ortho
Créatinine (mg/dL)	0,993	0,926	0,0	0,15	260	0,4 à 14,7	Paramax®
	0,987	0,866	0,1	0,16	107	0,4 à 7,5	Beckman
Glucose (mg/dL)	0,987	1,009	-2,8	3,89	251	72 à 422	Paramax®
	0,997	0,943	1,2	4,69	91	56 à 646	Beckman
Lactate-déshydrogénase (U/L)	0,994	0,983	3,8	26,3	60	44 à 1172	Synchron® LX20 Beckman
Magnésium (mg/dL)	0,996	1,002	0,0	0,105	134	0,9 à 7,7	Vitros® 950 Ortho
Potassium (mmol/L)	0,969	0,863	0,6	0,14	58	2,0 à 6,8	KNA™ 2 Radiometer
Sodium (mmol/L)	0,937	0,782	27,7	3,79	113	116 à 154	KNA™ 2 Radiometer
Dioxyde de carbone total (mmol/L)	0,947	0,903	2,0	0,84	60	6 à 39	Cobas Fara® Roche
Azote uréique (mg/dL)	0,964	0,923	0,5	1,08	251	6 à 52	Paramax®
	0,983	0,946	0,0	0,66	92	6 à 38	Beckman

* Des échantillons de sérum prélevés chez des patients hospitalisés donnaient une plage plus étendue et potentiellement plus utile que les échantillons de sang veineux complet prélevés chez des patients ambulatoires. Les statistiques de corrélation pour le dosage du calcium Piccolo ont été obtenues sur ces échantillons de sérum.

13. Bibliographie

- Kramer B, et al. A simple technique for the determination of calcium and magnesium in small amounts of serum. *J Biol Chem* 1921; 47 : 475-481.
- Clark EP, et al. A study of the Tisdall method for the determination of blood serum calcium with suggested modification. *J Biol Chem* 1925; 63 : 461-464.
- Katzman E, et al. The determination of serum calcium by titration with ceric sulfate. *J. Biol Chem* 1937; 118 : 539-544.
- Cali, et al. A reference method for the determination of total calcium in serum. In : *Selected Methods of Clinical Chemistry, Vol 8.* Cooper GR, ed. Washington, DC : American Association for Clinical Chemistry. 1977 : 3-8.
- Kessler G, et al. An automated procedure for the simultaneous determination of calcium and phosphorus. *Clin Chem* 1964; 10 : 686-703.
- Michaylova V, et al. Photometric determination of micro amounts of calcium with arsenazo III. *Anal Chim Acta* 1971; 53 : 194-198.
- Scarpa A, et al. Metallochromic indicators of ionized calcium. *Ann NY Acad Sci* 1978; 307 : 86-112.
- Ono T, et al. A new enzymatic assay of chloride in serum. *Clin Chem* 1988; 34 : 552-3.
- Knoll VE, et al. Spezifische Kreatininbetimmung Im Serum. *Z Klin Chemi Clin Biochem.* 1970; 8 : 582-587.
- Haeckel R, et al. Simplified Determinations of the "True" Creatinine Concentration In Serum And Urine. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1980; 18 : 385-394.
- Moss GA, et al. Kinetic Enzymatic Method For Determining Serum Creatinine. 1975; 21 : 1422-1426.
- Jaynes PK, et al. An Enzymatic, Reaction-Rate Assay For Serum Creatinine With a Centrifugal Analyzer. 1982; 28 : 114-117.
- Fossati P, et al. Enzymatic Creatinine Assay : A New Colorimetric Method Based on Hydrogen Peroxide Measurement. 1983; 29 : 1494-1496.
- Whelton A, et al. Nitrogen Metabolites and Renal Function. In : *Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 2nd Ed.* Burtis CA, Ashwood ER, eds. Philadelphia : W.B. Saunders Company. 1994 : 1513-1575.

13. Bibliographie (suite)

15. Folin O, et al. A system of blood analysis. *J Biol Chem.* 1919; 38 : 81-110.
16. Somogyi M. A reagent for the copper-iodometric determination of very small amounts of sugar. *J Biol Chem.* 1937; 117 : 771-776.
17. Nelson N, et al. A photometric adaption of the Somogyi method for the determination of glucose. *J Biol.* 1944; 153 : 375-380.
18. Kaplan LA. Glucose. In : *Clinical Chemistry : Theory, Analysis, and Correlation*, 2nd Ed. LA Kaplan and AJ Pesce, eds. St. Louis : The C.V. Mosby Company. 1989 : 850-856.
19. Wacker WEC, Ulmer DD, Vallee BL. Metalloenzymes and myocardial infarction. *New England journal of medicine*, 1956; 225 : 449-3.
20. Tabata M, et al. Direct Spectrophotometry of magnesium in serum after reaction with hexokinase and glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Clin Chem* 1985; 31 : 703-5.
21. Berry MN, et al. Enzymatic determination of potassium in serum. *Clin Chem* 1989; 35 : 817-20.
22. Van Pelt J. Enzymatic determination of sodium, potassium and chloride in serum compared with determination by flame photometry, coulometry and ion selective electrodes. *Clin Chem* 1994; 40 : 846-7.
23. Hubl W, et al. Enzymatic determination of sodium, potassium and chloride in abnormal (hemolyzed, icteric, lipemic, paraproteinemic, or uremic) serum samples compared with indirect determination with ion selective electrodes. *Clin Chem* 1994; 40 : 1528-31.
24. Helgerson RC, et al. Host-guest Complexation. 50. Potassium and sodium ion-selective chromogenic ionophores. *J Amer Chem Soc* 1989; 111 : 6339-50.
25. Kumar A, et al. Chromogenic ionophere-based methods for spectrophotometric assay of sodium and potassium in serum and plasma. *Clin Chem* 1988; 34 : 1709-12.
26. Berry MN, et al. Enzymatic determination of sodium in serum. *Clin Chem* 1988; 34 : 2295-8.
27. Skeggs LT Jr. An automatic method for the determination of carbon dioxide in blood plasma. *Am J. Clin Pathol* 1960; 33 : 181-5.
28. Korzun WJ, Miller WG. Carbon Dioxide. In : *Clinical chemistry theory, analysis and correlation*, 2nd Ed. Kaplan LA, Pesce AJ, eds. St. Louis : The CV Mosby Company. 1989 : 869-72.
29. Fales FW. Urea in serum, direct diacetyl monoxime method. In : *Selected Methods of Clinical Chemistry*, Vol 9. Faulkner WR, Meites S, eds., Washington, DC. : American Association for Clinical Chemistry. 1982 : 365-373.
30. Van Slyke, et al. A permanent preparation of urease, and its use in the determination of urea. *J Biol Chem*, 1914; 19 : 211-228.
31. Fawcett JK, et al. A rapid and Precise method for the determination of urea. *J Clin Pathol*, 1960; 13 : 156-159.
32. Chaney, et al. Urea and ammonia determinations. *Clin Chem*, 1962; 8 : 130-132.
33. Talke H, et al. Enzymatische Harnstoffbestimmung in Blut and Serum im optischen Test nach Warburg. *Klin Wochensch*, 1965; 43 : 174-175.
34. Hallett, et al. Reduced nicotinamide adenine dinucleotide-coupled reaction for emergency blood urea estimation. *Clin Chim Acta.* 1971; 35 : 33-37.
35. Patton, et al. Spectrophotometric and kinetics investigation of the Berthelot reaction for the determination of ammonia. *Anal Chem.* 1977; 49 : 464-469.
36. Sampson EJ, et al. A coupled-enzyme equilibrium method for the measuring urea in serum : optimization and evaluation of the AACC study group on Urea Candidate reference method. *Clin Chem.* 1980; 26 : 816-826.
37. Schembri CT, et al. Centrifugation and capillarity integrated into a multiple analyte whole blood analyser. *J Automatic Chem* 1995; 17 : 99-104. (journal's name changed in 2000 to *J Automated Methods & Management in Chemistry*).
38. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly, National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS). Physician's office laboratory guidelines, tentative guideline, 2nd ed. NCCLS Document POL1-T2. Wayne, PA : NCCLS, 1992.
39. Scott, M.G. Electrolytes and Blood Gases. In : *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 3rd Ed. Burtis CA, Ashwood ER, eds. Philadelphia : WB Saunders Company. 1999 : 1058-9.
40. Scott, M.G. Electrolytes and Blood Gases. In : *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 3rd Ed. Burtis CA, Ashwood ER, eds. Philadelphia : WB Saunders Company. 1999 : 1065-6.
41. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly, National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS). Interference testing in clinical chemistry; proposed guideline. NCCLS Document EP7-A. Wayne, PA : NCCLS, 1986.
42. Young DS. Effects of drugs on clinical laboratory tests, 3rd Ed. Washington, DC : AACC Press, 1990.
43. Benet LZ, Williams RI. Design and optimization of dosage regimens : pharmacokinetic data. In : *Goodman And Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 8th Ed. Gilman AG, et al., eds. New York : Mcgraw-Hill, Inc., 1990 : 1650-735.
44. Moss DW, Henderson AR. Clinical enzymology. In : *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 3rd Ed. Burtis CA, Ashwood ER, eds. Philadelphia : WB Saunders Company. 1999 : 617-721.
45. Painter PC, Cope JY, Smith JI. Reference Information for the clinical laboratory. In : *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 3rd Ed. Burtis CA, Ashwood ER, eds. Philadelphia : WB Saunders Company. 1999 : 1788-1846.

13. Bibliographie (suite)

46. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly, National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS). How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory, approved guidelines, 2nd ed. NCCLS Document C28-A2. Wayne, PA : NCCLS, 2000.
47. Bowers GN. Lactic dehydrogenase. In : Standard Methods of Clinical Chemistry, Vol 4. Seligson D, ed. New York : Academic Press. 1963 : 163-172.
48. Siest G, et al. Plasma enzymes—physiological and environmental variations. In : Reference Values in Human Chemistry. Siest G, ed. New York : Karger. 1973 : 28-38.
49. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly, National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS). Evaluation of precision performance of clinical chemistry devices; approved guideline. NCCLS Document EP5-A2. Wayne, PA : NCCLS, 1999.
50. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly, National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS). Quality management for unit-use testing; proposed guideline. NCCLS Document EP18-A. Wayne, PA : NCCLS, 1999.
51. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly, National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS). Method comparison and bias estimation using patient samples; approved guideline. NCCLS Document EP9-A2. Wayne, PA : NCCLS, 1995.