

Réservé aux diagnostics *in vitro*  
et à une utilisation professionnelle  
Service clientèle et technique: 1-800-822-2947  
Clients à l'extérieur des États-Unis: +49 6155 780 210

Dérogation CLIA : Utiliser uniquement du sang  
entier à héparine de lithium  
Complexité modérée : Utiliser du sang entier à  
héparine de lithium, du plasma à héparine de  
lithium ou du sérum



Abaxis, Inc.  
3240 Whipple Rd.  
Union City, CA 94587  
USA



ABAXIS Europe GmbH  
Bunsenstr. 9-11  
64347 Griesheim  
Germany

## 1. Usage prévu

Le Piccolo<sup>®</sup> AmLyte 13, utilisé avec l'analyseur chimique Piccolo Xpress<sup>®</sup>, a été conçu afin d'être utilisé lors de la détermination quantitative *in vitro* de l'alanine aminotransférase (ALT), de l'albumine, de l'amylase, de l'aspartate aminotransférase (AST), du calcium, la protéine C réactive (CRP), de la créatine kinase, de la créatinine, du glucose, du potassium, du sodium, de la bilirubine totale, et de l'azote uréique du sang (BUN) dans le sang entier hépariné au lithium, le plasma hépariné au lithium ou le sérum dans un laboratoire clinique ou sur un site d'intervention. La méthode CRP Abaxis n'est pas destinée à la mesure de la CRP à haute sensibilité.

## 2. Résumé et explication des tests

Le Piccolo AmLyte 13 et l'analyseur chimique Piccolo Xpress constituent un système de diagnostic *in vitro* qui aide les médecins à diagnostiquer les troubles suivants :

Alanine aminotransférase (ALT) :	Maladies du foie, y compris l'hépatite virale et la cirrhose.
Albumine :	Maladies hépatiques et rénales.
Amylase :	Pancréatite.
Aspartate aminotransférase (AST) :	Maladie du foie y compris l'hépatite et la jaunisse virale, état de choc.
Calcium :	Maladies parathyroïdiennes, osseuses et rénales chroniques; tétanie.
Protéine C réactive (CRP) :	Infection, lésion tissulaire et troubles inflammatoires.
Créatine kinase :	Infarctus du myocarde, dystrophie musculaire progressive, dermatomyosite, rhabdomyosite causée par l'ingestion d'un produit pharmaceutique, hyperosmolarité, maladie auto-immune, delirium tremens, convulsions, syndrome d'écrasement, hypothyroïdisme, chirurgie, efforts intenses, injection intramusculaire, inactivité physique, masse musculaire réduite.
Créatinine :	Néphropathie et monitoring de dialyse rénale.
Glucose :	Troubles du métabolisme lipidique, y compris du diabète sucré de type 1 et de type 2 et hypoglycémie.
Potassium :	Néphrite glomérulaire ou tubulaire, insuffisance corticosurrénale, acidocétose diabétique, kalithérapie excessive par injection intraveineuse, septicémie, panhypopituitarisme, hémolyse <i>in vitro</i> , hyperaldostéronisme, malnutrition, hyperinsulinisme, alcalose métabolique et perte gastro-intestinale.
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.
Bilirubine totale :	Troubles hépatiques, y compris l'hépatite et l'obstruction de la vésicule biliaire; jaunisse.
Azote uréique du sang (BUN) :	Néphropathie et troubles métaboliques.

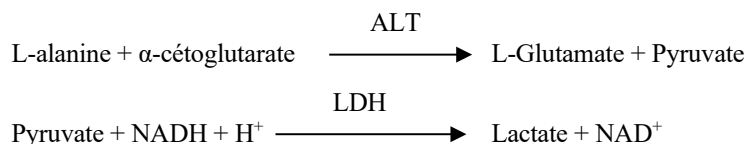
**Comme c'est le cas pour toute procédure de test de diagnostic, toutes les autres procédures de test, y compris l'état clinique du patient, doivent être prises en considération avant d'établir un diagnostic définitif.**

### 3. Principe de la procédure

#### Alanine aminotransférase (ALT)

L'alanine aminotransférase (ALT) a été mesurée à l'aide de trois méthodes. Deux de ces méthodes – la technique de couplage dinitrophénylhydrazine colorimétrique<sup>1,2</sup> et le dosage enzymatique fluorescent – sont rarement utilisées.<sup>3</sup> Une méthode enzymatique basée sur le travail de Wróblewski et LaDue<sup>4</sup> est la technique la plus fréquemment utilisée pour déterminer les concentrations d'ALT dans le sérum. Une procédure modifiée de Wróblewski et LaDue a été proposée comme procédure recommandée par la Fédération internationale de chimie clinique (IFCC).<sup>5</sup>

La méthode développée afin d'être utilisée avec les analyseurs Piccolo est une modification de la procédure recommandée par la IFCC. Dans cette réaction, l'alanine aminotransférase catalyse le transfert d'un groupe amino de L-alanine en  $\alpha$ -cétoglutarate afin de former du L-glutamate et du pyruvate. Le lactate déshydrogénase catalyse la conversion du pyruvate en lactate. Simultanément, la NADH est oxydée en  $\text{NAD}^+$ , comme illustré dans la formule suivante.

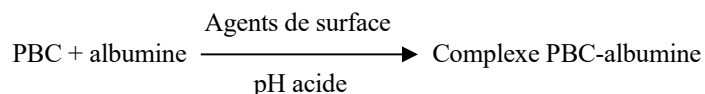


Le taux de variation de la différence d'absorbance entre 340 nm et 405 nm est causé par la conversion de NADH en  $\text{NAD}^+$  et est directement proportionnel à la quantité d'ALT présente dans l'échantillon.

#### Albumine (ALB)

Les méthodes initiales utilisées pour mesurer l'albumine comprennent les techniques de fractionnement<sup>6,7,8</sup> et la teneur des globulines en tryptophane.<sup>9,10</sup> Ces méthodes sont d'exécution difficile et n'ont pas une grande spécificité. Deux techniques immunochimiques sont considérées comme étant des méthodes de référence, mais elles coûtent cher et elles prennent beaucoup de temps.<sup>11</sup> Les techniques de fixation du colorant sont les méthodes utilisées le plus souvent pour mesurer l'albumine. Le vert de bromocrésol (VBC) est la méthode de fixation de colorant la plus fréquemment utilisée, mais elle pourrait surestimer la concentration d'albumine, particulièrement à l'extrémité basse de la plage normale.<sup>12</sup> Le pourpre de bromocrésol (PBC) est le plus spécifique des colorants en usage.<sup>13,14</sup>

Lorsque lié à l'albumine, le pourpre de bromocrésol (PBC) fait passer la couleur du jaune au bleu. L'absorbance maximale change avec le changement de couleur.



L'albumine liée est proportionnelle à la concentration d'albumine dans l'échantillon. C'est une réaction de point d'aboutissement qui est mesurée comme différence d'absorbance entre 600 nm et 550 nm.

#### Amylase (AMY)

Environ 200 tests différents ont été mis au point pour mesurer l'amylase. La plupart des procédures utilisent une solution de polysaccharides à tempons mais elles ont recours à des techniques de détection différentes. Les méthodes viscosimétriques manquent de précision et d'exactitude<sup>15</sup>, tandis que les méthodes turbidimétriques et iodométriques sont difficiles à normaliser.<sup>16,17</sup> Les méthodes saccharogènes et chromolytiques sont d'utilisation courante. La technique de mesure d'amylase « classique » est une méthode saccharogène<sup>18</sup>, mais elle est difficile et elle prend du temps.<sup>19</sup> Des méthodes chromolytiques ayant recours aux glucosides *p*-nitrophényles comme substrats ont récemment été mises au point.<sup>20</sup> Ces dosages ont une spécificité plus grande pour l'amylase pancréatique que pour l'amylase salivaire et on peut les surveiller facilement.<sup>20</sup>

Dans la méthode Piccolo, le substrat, 2-chloro-*p*-nitrophényl- $\alpha$ -D-maltotrioside (CNP3), réagit avec l' $\alpha$ -amylase de l'échantillon du patient, libérant du 2-chloro-*p*-nitrophénol (CNP). La libération de CNP provoque un changement de couleur.



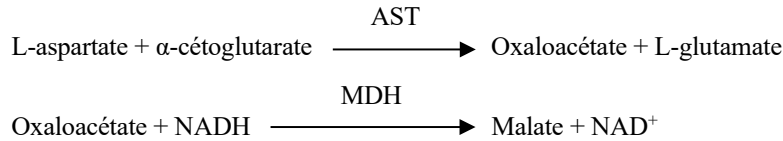
La réaction est mesurée bichromatiquement à 405 nm et à 500 nm. Le changement d'absorbance dû à la formation de CNP est directement proportionnel à l'activité d' $\alpha$ -amylase de l'échantillon.

#### Aspartate aminotransférase (AST)

Le test de l'aspartate aminotransférase (AST) est basé sur la méthode de dosage de Karmen<sup>21</sup>, telle que modifiée par Bergmeyer.<sup>22</sup> La méthode de référence actuelle de la Fédération internationale de chimie clinique (IFCC) utilise la technique Karmen/Bergmeyer de couplage de malate déshydrogénase (MDH) et de nicotinamide dinucléotide réduite (NADH) dans la

détection d'AST dans le sérum.<sup>22,23</sup> La lactate déshydrogénase (LDH) est ajoutée à la réaction dans le but de réduire l'interférence causée par le pyruvate endogène.

L'AST catalyse la réaction de L-aspartate et  $\alpha$ -cétoglutarate en oxaloacétate et L-glutamate. L'oxaloacétate est converti en malate et le NADH est oxydé en  $\text{NAD}^+$  par le catalyste MDH.

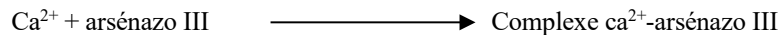


Le taux de variation d'absorbance à 340 nm/405 nm causé par la conversion de NADH en  $\text{NAD}^+$  est directement proportionnel à la quantité d'AST présente dans l'échantillon.

### Calcium (CA)

Les premières méthodes utilisées pour analyser le calcium consistaient à précipiter le calcium avec une quantité excessive d'anions.<sup>24,25,26</sup> Les méthodes de précipitation sont laborieuses et souvent imprécises. La méthode de référence pour le calcium est la spectroscopie d'absorption atomique ; cette méthode n'est, toutefois, pas adaptée à une utilisation de routine.<sup>27</sup> Les méthodes spectrophotométriques utilisant le complexe *o*-crésolphtaléine ou les indicateurs métallochromiques d'arsénazo III sont les plus souvent utilisés.<sup>28,29,30</sup> L'arsénazo III a une grande affinité pour le calcium et il n'est pas dépendant de la température comme l'est le CPC.

Le calcium de l'échantillon du patient se lie avec l'arsénazo III de manière à former un complexe calcium-colorant.

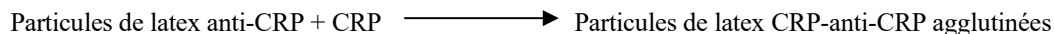


La réaction de point d'aboutissement est surveillée à 405 nm, 467 nm et 600 nm. La quantité de calcium total dans l'échantillon est proportionnelle à l'absorbance.

### Protéine C réactive (CRP)

À l'origine, les dosages pour la quantification de la CRP étaient principalement destinés à la recherche et basés sur la méthodologie ELISA<sup>31</sup>. Plus récemment, des méthodes d'immunonéphélométrie amplifiée au latex ont été utilisées<sup>32</sup>. Toutefois, elles requièrent l'emploi d'un néphélomètre pour mesurer la diffusion de lumière. Aujourd'hui, plusieurs dosages d'immunoturbidimétrie et d'immunoluminométrie automatisés ont été développés et peuvent être effectués sur des analyseurs chimiques cliniques conventionnels<sup>33</sup>.

La méthode utilisée par Abaxis est un dosage immunologique turbidimétrique avancé d'agglutination au latex. L'échantillon est mélangé à une suspension d'anticorps monoclonaux de CRP anti-humaine de souris liée au latex. La CRP de l'échantillon se lie aux particules d'anticorps-latex et s'agglutine, créant ainsi une turbidité. La diffusion de la lumière à travers la turbidité est utilisée pour mesurer la CRP. La turbidité est mesurée par la variation d'absorbance à 630 nm. La variation d'absorbance est directement proportionnelle à la quantité de CRP dans l'échantillon.

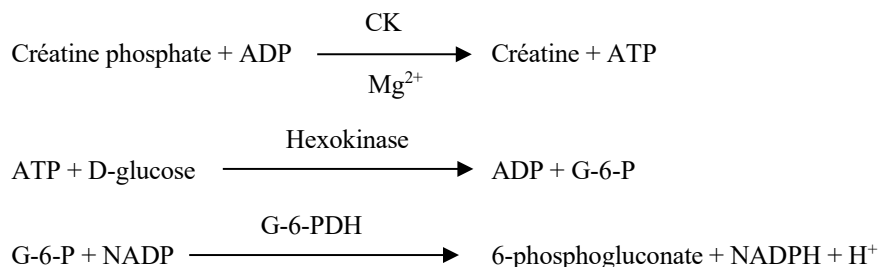


### Créatine kinase (CK)

La créatine kinase catalyse la phosphorylation réversible de la créatine par l'adénosine triphosphate (ATP). La réaction de phosphorylation est favorisée par des conditions alcalines (optimales à un pH de 9,0) et la réaction de déphosphorylation est favorisée par des conditions acides (optimales à un pH de 6,5 à 37 °C). Les premières méthodes de mesure de la CK étaient basées sur la « réaction avant » avec la créatine phosphate et l'adénosine diphosphate (ADP) comme produits<sup>34,35,36</sup>. La sensibilité de ces tests s'est avérée faible à cause de problèmes d'interférences. La procédure privilégiée utilise la « réaction arrière » couplée à une réaction afin de générer du NADPH, qui est directement lié aux niveaux de CK<sup>37,38,39</sup>.

La procédure de mesure de la CK utilisée par Abaxis est une version modifiée de la méthode employée par la Fédération internationale de chimie clinique (FICC)<sup>40</sup>. Les principales modifications sont la fraction de volume des échantillons, le tampon et la température. La N-acétyl cystéine (NAC) est ajoutée afin de réactiver la CK<sup>41</sup>. Le magnésium est utilisé en tant que cofacteur pour la CK et l'hexokinase. L'EDTA a été ajouté pour stabiliser la NAC et pour le retrait de plusieurs cations, tels que le calcium et le fer, qui inhibent la CK. Du  $\text{P}^1$ ,  $\text{P}^5$ -di (adénosine-5') pentaphosphate et de l'adénosine monophosphate (AMP) ont également été ajoutés afin d'inhiber l'adénylate kinase, un autre enzyme érythrocyte et du muscle squelettique qui réagit avec les substrats utilisés pour mesurer la CK.

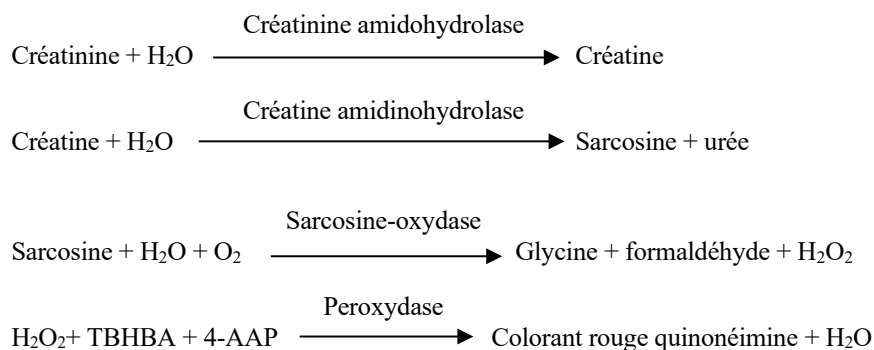
La créatine kinase catalyse la formation de créatine et d'ATP à partir de créatine phosphate et d'ADP à un pH de 6,7. Avec l'hexokinase comme catalyste, l'ATP réagit avec le D-glucose afin de former de l'ADP et du D-glucose-6-phosphate (G-6-P), qui réagit au nicotinamide-adénine-dinucléotide-phosphate (NADP) en présence de glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PDH) afin de produire du G-6-P et du NADPH.



La formation de NADPH est mesurée en fonction de la variation d'absorbance à 340 nm par rapport à 405 nm. Cette variation d'absorbance est directement proportionnelle à l'activité de la créatine kinase dans l'échantillon.

### 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 associe l'utilisation de la terre à foulon (floridine) et la technique de Jaffé afin d'accroître la spécificité de la réaction<sup>42,43</sup>. Il existe des méthodes enzymatiques qui sont plus spécifiques pour la créatinine que les diverses modifications de la technique de Jaffé<sup>44,45,46</sup>. Les méthodes qui utilisent l'enzyme créatinine amidohydrolase éliminent le problème de l'interférence de l'ion ammonium présent dans les techniques qui utilisent la créatinine iminohydrolase<sup>47</sup>.



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 variation d'absorbance entre 550 nm et 600 nm.

### eGFR (calculé)

La créatininémie est mesurée systématiquement en tant qu'indicateur d'activité fonctionnelle rénale. Comme la créatinine est influencée par l'âge, le sexe et la race, une néphropathie chronique (CKD) peut passer inaperçue à l'aide de la seule créatininémie. C'est pourquoi le programme national d'éducation aux néphropathies recommande vivement aux laboratoires de procéder systématiquement à une estimation de la filtration glomérulaire (eGFR=Glomerular Filtration Rate) lors de la mesure de la créatininémie pour des patients de 18 ans et plus. L'estimation systématique de la filtration glomérulaire (eGFR) lors de toutes les déterminations de créatininémie permet aux laboratoires d'identifier les individus présentant une fonction rénale réduite et contribue à simplifier la détection de néphropathie chronique. Des valeurs d'eGFR calculées inférieures à 60 ml/min sont généralement associées à un risque accru d'impact négatif de néphropathie chronique.

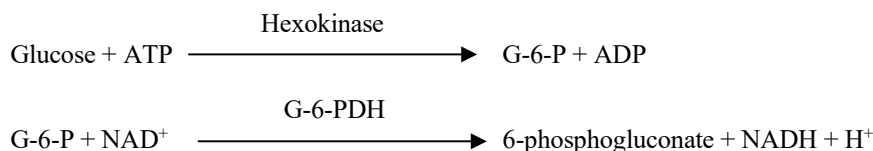
Le calcul de l'eGFR est effectué par le Piccolo en fonction de l'âge, du sexe et de la race du patient. La méthode du Piccolo pour la créatinine trouve son origine dans la méthode de référence IDMS (Isotope Dilution Mass Spectrometry) pour la créatinine, de sorte que la forme suivante de l'équation MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease) pour le calcul de l'eGFR peut être utilisée.

$$\text{GFR (mL/min/1,73 m}^2) = 175 \times (\text{S}_{\text{cr}})^{-1.154} \times (\text{Age})^{-0.203} \times (0,742 \text{ pour une femme}) \times (1,212 \text{ si Afro-américain})$$

### Glucose (GLU)

Les premières mesures de concentration de glucose ont été effectuées à l'aide de méthodes de réduction du cuivre (telles que Folin-Wu<sup>48</sup> et Somogyi-Nelson<sup>49,50</sup>). 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 au glucose incorporé au AmLyte 13 est une version modifiée de la méthode hexokinase qui a été proposée comme base de la méthode de référence pour le glucose<sup>51</sup>.

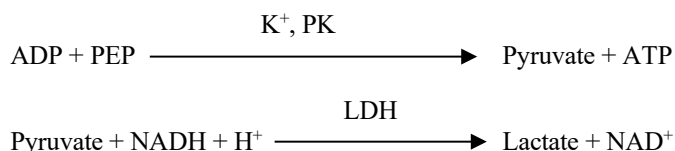
La réaction du glucose avec l'adénosine triphosphaste (ATP), catalisée par l'hexokinase (HK), produit du glucose-6-phosphate (G-6-P) et de l'adénosine diphosphaste (ADP). Le glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PDH) catalyse la réaction de conversion du G-6-P en 6-phosphogluconate et la réduction du nicotinamide adénine dinucléotide (NAD<sup>+</sup>) en NADH.



### Potassium (K<sup>+</sup>)

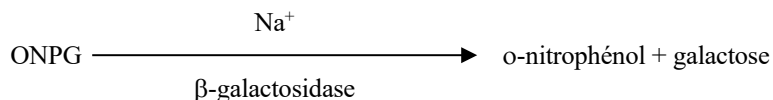
Des méthodes spectrophotométriques permettant de mesurer la concentration de potassium avec des instruments de chimie clinique standard ont été développées. La méthode enzymatique utilisée par Abaxis est fondée sur l'activation de la pyruvate kinase avec le potassium et donne une excellente linéarité ainsi qu'une sensibilité négligeable aux substances endogènes<sup>52,53,54</sup>. L'interférence avec l'ion sodium et l'ion ammonium est minimisée par l'ajout de Kryptofix et de glutamine synthétase respectivement<sup>52</sup>.

Dans la réaction enzymatique couplée, le pyruvate kinase (PK) déphosphoryle le phosphoénolpyruvate (PEP) pour former du pyruvate. Le lactate déshydrogénase (LDH) catalyse la conversion du pyruvate en lactate. Simultanément, le NADH est oxydé en NAD<sup>+</sup>. Le taux de variation de l'absorbance entre 340 nm et 405 nm est dû à la conversion du NADH en NAD<sup>+</sup> et il est directement proportionnel à la quantité de potassium présente dans l'échantillon.



### Sodium (Na<sup>+</sup>)

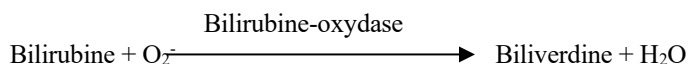
Il existe des méthodes colorimétriques et enzymatiques qui permettent de mesurer la concentration de sodium à l'aide d'instruments de chimie clinique standard<sup>55,56,57</sup>. Dans la réaction enzymatique d'Abaxis, la β-galactosidase est activée par le sodium de l'échantillon. L'enzyme activée catalyse la réaction du o-nitrophényl-β-D-galactopyranoside (ONPG) en o-nitrophénol et galactose.



### Bilirubine totale (BILT)

Les taux de bilirubine totale ont été habituellement mesurés par des tests ayant recours à l'acide sulfanilique diazotisé.<sup>58,59</sup> Une nouvelle méthode plus spécifique a été mise au point à l'aide de l'enzyme bilirubine-oxydase.<sup>60,61,62</sup> En plus d'utiliser la méthode plus spécifique d'analyse de la bilirubine totale, la photodégradation de l'analyte est minimisée sur les analyseurs Piccolo parce que l'échantillon peut être analysé immédiatement après son prélèvement.

Dans la procédure enzymatique, la bilirubine est oxydée par la bilirubine-oxydase en biliverdine.

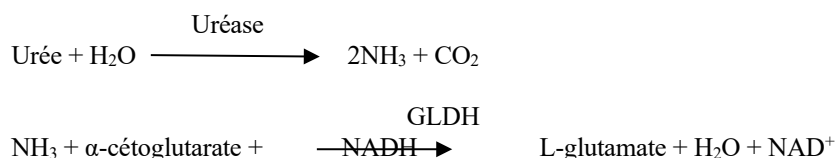


La bilirubine est quantifiée comme la différence d'absorbance entre 467 nm et 550 nm. L'absorbance initiale de cette réaction de point d'aboutissement est déterminée à partir de la cuvette à blanc de bilirubine et l'absorbance finale est obtenue de la cuvette d'essai de bilirubine. La quantité de bilirubine de l'échantillon est proportionnelle à la différence entre les mesures d'absorbance initiale et finale.

### Azote uréique du sang (BUN)

L'urée peut être mesurée de façon directe et indirecte. La réaction du diacétyl monoxime, l'unique méthode directe permettant de mesurer l'urée, est couramment employée, mais elle utilise des réactifs dangereux<sup>63</sup>. 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<sup>64</sup>. L'ammoniac est quantifié par diverses méthodes, y compris la nesslerisation (titrage par les acides), la technique de Berthelot<sup>65,66</sup> et des réactions enzymatiques couplées<sup>67,68</sup>. Toutefois, les procédures de Berthelot catalysées sont imprévisibles lors de la mesure de l'ammoniac<sup>69</sup>. 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 méthode de référence admissible<sup>70</sup>.

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



Le taux de variation de l'absorbance entre 340 nm et 405 nm est dû à la conversion du NADH en  $\text{NAD}^+$  et il est directement proportionnel à la quantité d'urée présente dans l'échantillon.

#### 4. Principe d'exécution

Se reporter au manuel de l'utilisateur de l'analyseur chimique Piccolo Xpress pour en savoir plus sur les principes et les limitations de la procédure.

#### 5. Description des réactifs

##### Réactifs

Chaque Piccolo AmLyte 13 contient des billes de réactif sèches spécifiques du test (décrites ci-dessous). Un réactif à blanc d'échantillon sec (constitué de tampon, surfactants, excipients et agents conservateurs) est compris dans chaque disque afin de calculer les concentrations en alanine aminotransférase (ALT), albumine (ALB), amylase (AMY), aspartate aminotransférase (AST), calcium (CA), protéine réactive C (CRP), créatine kinase (CK), glucose (GLU), potassium ( $\text{K}^+$ ), sodium ( $\text{NA}^+$ ), et azote uréique du sang (BUN). Un échantillon à blanc dédié est inclus dans le disque pour calculer les concentrations en créatinine (CRE), et bilirubine totale (BILT). 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 (TBHBA)	188 $\mu\text{g}$
2-chloro-4-nitrophényl- $\alpha$ -D-maltotrioside (CNP3G)	52,5 $\mu\text{g}$
4,7,13,16,21-pentaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.5]triscosane (Kryptofix 221)	84 $\mu\text{g}$
Chlorhydrate de 4-aminoantipyrine	13 $\mu\text{g}$
Adénosine-5'-diphosphate	38 $\mu\text{g}$
Adénosine-5'-monophosphate	33 $\mu\text{g}$
Adénosine-5'-triphosphate	11 $\mu\text{g}$
Amylase	0,0357 U
Latex recouvert de CRP anti-humaine (souris)	268.8 $\mu\text{g}$
CRP anti-humaine (chèvre)	0,5 $\mu\text{g}$
Ascorbate oxydase ( <i>Cucurbita spp.</i> )	0,3 U
Acétate de calcium	25,2 $\mu\text{g}$
Acide citrique, sel trisodique	567 $\mu\text{g}$
Créatine amidohydrolase ( <i>Actinobacillus spp.</i> )	3 U
Créatine phosphate	122 $\mu\text{g}$
Créatinine amidohydrolase ( <i>Pseudomonas spp.</i> )	1 U
Acide éthylène glycol-bis ( $\beta$ -aminoéthyl éther)-N,N,N',N'-tétra-acétique (EGTA)	4 $\mu\text{g}$
Acide éthylène-diamino-tétra-acétique (EDTA)	191,1 $\mu\text{g}$
Glucose	58 $\mu\text{g}$
Glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH) (levure)	0,1 U
Glutamate déshydrogénase	0,1 U
Glutamine synthétase	0,2 U
Hexokinase (levure)	0,2 U
Imidazole	26 $\mu\text{g}$

**Tableau 1 : Réactifs (suite)**

<b>Composant</b>	<b>Quantité/disque</b>
Lactate déshydrogénase (cœur de poulet)	0,3 U
Acétate de magnésium	60 µg
Sulfate de magnésium	29 µg
Malate déshydrogénase (cœur de porc)	0,1 U
N-acétyl cystéine	60 µg
<i>o</i> -nitrophényl-β-D galactopyranoside (ONPG)	22 µg
P <sup>i</sup> , P <sup>5</sup> di (adénosine-5') pentaphosphate	0,2 µg
Peroxydase (raifort)	1 U
Phosphoénolpyruvate	23 µg
Phosphoénolpyruvate carboxylase	0,001 U
Ferrocyanure de potassium	0,4 µg
Pyruvate kinase	0,01 U
Sarcosine oxydase (micro-organisme)	1 U
Cholate de sodium	58 µg
Laurylsulfate de sodium	145 µg
ASB à composants sulfhydryle bloqués	420 µg
β-nicotinamide adénine dinucléotide (NAD)	20 µg
β-nicotinamide adénine dinucléotide réduit (NADH)	28 µg
β-nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP)	101 µg
Uréase (grosse fève)	0,05 U
Acide α-cétoglutarique	19 µg
β-galactosidase	0,005 U
Tampons, surfactants, excipients et conservateurs	

### **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 de 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<sup>39</sup>. Se reporter au manuel de l'utilisateur de l'analyseur chimique Piccolo Xpress 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 s'il respecte 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 chimique Piccolo Xpress. 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 comprise entre 2 et 8 °C (36 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-barres imprimé sur l'anneau du code-barres. Un message d'erreur s'affiche sur l'écran de l'analyseur chimique Piccolo Xpress 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 chimique Piccolo Xpress pour des informations complètes 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 chimique Piccolo Xpress.

- La quantité minimale requise pour un échantillon est de ~100 µl de sang total hépariné au lithium, de plasma hépariné au lithium, de sérum ou de matière témoin. La chambre à échantillon du disque de réactif peut contenir jusqu'à 120 µl d'échantillon.
- Les échantillons de sang entier obtenus par ponction veineuse doivent être homogènes avant de transférer un échantillon au disque de réactif. Retourner doucement le tube de prélèvement à plusieurs reprises juste avant de transférer les échantillons. Ne pas secouer le tube de prélèvement pour éviter tout risque d'hémolyse.
- Les échantillons de sang entier doivent être prélevés par ponction veineuse, mais pas par ponction capillaire.
- L'hémolyse peut générer des résultats faussement très élevés des dosages de **potassium**. Ce problème risque de passer inaperçu lors de l'analyse du sang entier (une libération de potassium aussi faible que 0,5 % des érythrocytes risque d'augmenter le niveau de sérum de potassium de 0,5 mmol/l). De plus, même les échantillons non hémolysés qui ne sont pas traités dans les plus brefs délais peuvent présenter des niveaux accrus de potassium suite à la fuite de potassium intracellulaire<sup>71</sup>.
- Les échantillons de sang entier prélevés par ponction veineuse doivent être traités dans les 60 minutes suivant le prélèvement<sup>72</sup>. La durée de la période de jeûne et le type d'échantillon prélevé chez le patient influencent les concentrations de **glucose**. Afin de déterminer avec précision les résultats de glucose, les échantillons doivent provenir d'un patient qui n'a rien mangé au cours des 12 heures précédentes. Les concentrations de glucose diminuent d'environ 5 à 12 mg/dl en 1 heure dans des échantillons non centrifugés conservés à température ambiante<sup>73</sup>.
- La réfrigération peut être la cause d'importants changements des concentrations d'**aspartate aminotransférase**, de **créatinine** et de **glucose**.<sup>74</sup> Si l'échantillon n'est pas traité dans les 60 minutes, il peut être séparé en plasma ou en sérum et conservé dans des tubes de prélèvement munis d'un bouchon à une température entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F).
- N'utiliser que des tubes de prélèvement sous vide à héparine de lithium (bouchon vert) pour les échantillons de sang entier ou de plasma. Utiliser des tubes de prélèvement sous vide (bouchon rouge) sans adjuvant ou des tubes de séparation de sérum (bouchon rouge/noir) pour les échantillons de sérum.
- Les résultats de **bilirubine totale** peuvent être compromis par la photodégradation.<sup>75</sup> Les échantillons de sang entier qui ne sont pas analysés immédiatement devraient être conservés dans le noir pendant un maximum de 60 minutes. Si l'échantillon ne peut être analysé durant cette période, il devrait être séparé en plasma ou sérum et conservé dans un tube à échantillon fermé par un bouchon dans le noir à basses températures.<sup>76</sup>
- Commencer le test dans les 10 minutes suivant le transfert de l'échantillon dans le disque de réactif.

## **8. Procédure**

### **Matériel fourni**

- Un Piccolo AmLyte 13, réf. : 400-1041 (réf. d'une boîte de disques 400-0041)

### **Matériel nécessaire mais non fourni**

- Analyseur chimique Piccolo Xpress
- Des pipettes de transfert d'échantillons (volume fixe d'environ 100 µl) et des embouts sont fournis avec chaque analyseur chimique Piccolo Xpress et peuvent être commandés auprès d'Abaxis.



- Des réactifs témoins disponibles dans le commerce sont recommandés par Abaxis (prendre contact avec le service technique d'Abaxis pour obtenir les valeurs attendues et les matériaux de contrôle approuvés).
- Une minuterie

#### Paramètres de test

L'analyseur chimique Piccolo Xpress fonctionne à des températures ambiantes comprises entre 15 et 32° C (59 et 90° F). Le temps d'analyse pour chaque Piccolo AmLyte 13 est de moins de 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 complètes de prélèvement d'échantillons et d'utilisation sont expliquées en détail dans le manuel de l'utilisateur de l'analyseur chimique Piccolo Xpress.

#### Étalonnage

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

#### Contrôle qualité

Se reporter au manuel de l'utilisateur de l'analyseur chimique Piccolo Xpress pour une explication détaillée de l'exécution, l'enregistrement, l'interprétation et le tracé des résultats des témoins.

## 9. Résultats

L'analyseur chimique Piccolo Xpress calcule et imprime automatiquement la concentration des analytes dans l'échantillon. Les calculs des réactions à point final et de la cinétique sont expliqués en détail dans le manuel de l'utilisateur de l'analyseur chimique Piccolo Xpress.

L'interprétation des résultats est également expliquée en détail dans le manuel de l'utilisateur. Les résultats sont imprimés sur un ruban en rouleau fourni par Abaxis. Le ruban en rouleau 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 Piccolo Xpress.

- **L'héparine de lithium** est l'unique anticoagulant dont **l'utilisation est recommandée** avec l'analyseur chimique Piccolo Xpress. Abaxis a mené des études démontrant que l'EDTA, le fluorure, l'oxalate et tout anticoagulant contenant des ions d'ammonium interfère avec au moins une solution chimique contenue dans le Piccolo AmLyte 13.
- Les échantillons dont les hématocrites ont un volume globulaire total de plus de 62 à 65 % (une fraction de volume de 0,62 à 0,65) risquent de donner des résultats erronés. Les échantillons dont les hématocrites sont élevés peuvent être décrits comme étant hémolysés. La rotation de ces échantillons peut être décélérée afin d'obtenir du plasma et ensuite relancée dans un nouveau disque de réactif.
- La CRP est une protéine de « phase aiguë » qui augmente de manière non spécifique en réponse à une inflammation. Le taux de protéine C réactive varie fortement selon les individus (de 30 à 60 %). Cette variation doit être prise en compte lors de l'interprétation des valeurs<sup>77</sup>. Des mesures en série peuvent être nécessaires pour estimer la moyenne réelle de la protéine C réactive chez certains sujets.
- Une concentration d'anticorps HAMA (anticorps humains anti-souris) jusqu'à 115 ng/mL n'interfère pas. Les échantillons prélevés sur des patients ayant reçu des préparations d'anticorps monoclonaux de souris en vue d'un diagnostic ou d'une thérapie peuvent contenir des anticorps HAMA.
- Des facteurs rhumatoïdes jusqu'à une concentration de 644 U/ml n'interfèrent pas.
- Aucun effet prozone (ou effet crochet) n'a été observé au cours de ce dosage à des concentrations de CRP allant jusqu'à 1 000 mg/l.
- **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 chimique Piccolo Xpress.**

**Attention :** Des tests poussés de l'analyseur chimique Piccolo Xpress ont montré qu'en certains cas très rares, l'échantillon distribué dans le disque de réactif ne s'écoule pas facilement dans la chambre à 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 déceler 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 CLSI EP7-A<sup>78</sup>.

### 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.
- L'analyseur chimique Piccolo Xpress supprime tout résultat affecté par une interférence >10 % due à une hémolyse, une lipémie ou un ictère. Le symbole « HEM », « LIP » ou « ICT » respectivement est imprimé sur le ruban en rouleau de résultats à la place du résultat.
- Pour la méthode CRP, les niveaux de substances endogènes qui activent les suppressions HEM, LIP ou ICT sont de 750 mg/dl pour l'hémoglobine, 750 mg/dl pour la lipémie et 35 mg/dl pour la bilirubine.
- Le dosage du potassium dans le système Piccolo est un dosage couplé de pyruvate kinase (PK) et de lactate déshydrogénase (LDH). Par conséquent, dans les cas de traumatismes musculaires extrêmes ou de niveaux très élevés de créatine kinase (CK), le système Piccolo peut fournir une valeur de potassium (K<sup>+</sup>) faussement élevée. Les valeurs de potassium anormalement élevées doivent alors être confirmées à l'aide d'une autre méthodologie.
- Pour obtenir les niveaux maximum de substances endogènes, prendre contact avec le service technique d'Abaxis.

### Effets des substances thérapeutiques et exogènes

Selon les recommandations de Young, trente-cinq substances exogènes et thérapeutiques ont été sélectionnées comme potentiellement interférant avec les méthodes de test d'Abaxis<sup>79</sup>. Une interférence importante est définie comme une variation de résultat supérieure à  $\pm 10\%$  pour un spécimen appartenant à la gamme normale. Des pools de sérum humain ont été complétés par une concentration connue de produits pharmaceutiques ou chimiques et ont ensuite été analysés. Voir le tableau 2 pour la liste des substances exogènes et thérapeutiques évaluées. **Voir le TABLEAU 3 pour la liste des analytes avec lesquels des interférences ont été observées.**

**Tableau 2 : Substances exogènes et thérapeutiques évaluées**

Interférent potentiel	Concentration maximale testée (mg/dl sauf indication contraire)
Paracétamol	100
Acétoacétate	102
Acide acétylsalicylique	50
Ampicilline	30
Acide ascorbique	20
Caféine	10
Céfalotine (Kéflin)	400
Chloramphénicol	100
Cimétidine	16
Dopamine	19
Épinéphrine	1
Érythromycine	10
Glucose*	700
Glutathion	30
Acide glycolique*	7,6
Hydrochlorothiazide	7,5
Hydroxyurée	0,7
Ibuprofène	50
Isoniazide	4

Tableau 2 : Substances exogènes et thérapeutiques évaluées (suite)

Interfèrent potentiel	Concentration maximale testée (mg/dl sauf indication contraire)
Kétoprofène	50
L-dopa	5
Lidocaïne	1
Lactate de lithium	84
Méthicilline	100
Méthotrexate	0,5
Métronidazole	5
Nafcilline	1
Nitrofurantoïne	20
Oxacilline	1
Oxaloacétate	132
Pénicilline G	100
Phénytoïne (5,5-diphénylhydantoïne)	3
Proline	4
Pyruvate	44
Rifampine	0,5
Acide salicylique	50
Sulfadiazine	150
Sulfanilamide	50
Théophylline	20

Tableau 3 : Les substances suivantes ont révélé une variation de résultat supérieure à  $\pm 10\%$  pour un spécimen appartenant à la gamme normale.

	Concentration produisant une interférence > 10 %	% d'interférence <sup>A</sup> observé
<b>Alanine aminotransférase (ALT)</b>		
Acide ascorbique	20	Aug. de 11 % *
Oxaloacétate	132	Aug. de 843 %
<b>Albumine (ALB)</b>		
Acétoacétate	102	Réd. de 18 % *
Ampicilline	30	Réd. de 12 %
Caféine	10	Réd. de 14 %
Chlorure de calcium	20	Réd. de 17 %
Céphalothine (Keflin)	400	Aug. de 13 %
Ibuprofène	50	Aug. de 28 %
-Cétoglutarate	5	Réd. de 11 %
Nitrofurantoïne	20	Réd. de 13 %
Proline	4	Aug. de 12 %
Sulfalazine	10	Réd. de 14 %
Sulfanilamide	50	Réd. de 12 %
Théophylline	20	Réd. de 11 %
<b>Protéine C réactive</b>		
Glutathion	30	Réd. de 13 %
Isoniazide	4	Réd. de 16 %
L-dopa	5	Réd. de 28 %
Oxaloacétate	132	Réd. de 57 %
<b>Créatine kinase</b>		
Céfalotine	400	Réd. de 43 %
Dopamine	15	Réd. de 46 %
L-dopa	5	Réd. de 13 %

Méthotextrate  
Nitrofurantoïne

0,5  
20

Réd. de 16 %  
Réd. de 18 %

**Tableau 3 : Les substances suivantes ont révélé une variation de résultat supérieure à  $\pm 10\%$  pour un spécimen appartenant à la gamme normale. (suite)**

	<b>Concentration produisant une interférence &gt; 10 %</b>	<b>% d'interférence<sup>A</sup> observé</b>
<b>Créatinine</b>		
Acide ascorbique	20	Réd. de 11 %
Dopamine	19	Réd. de 80 %
L-dopa	5	Réd. de 71 %
Épinéphrine	1	Réd. de 45 %
Glutathion	30	Réd. de 13 %
<b>Glucose</b>		
Oxaloacétate	132	Réd. de 11 %
Pyruvate	44	Réd. de 13 %
<b>Potassium</b>		
Pénicilline G	100	Aug. de 17 %
Sulfadiazine	150	Réd. de 12 %
<b>Sodium</b>		
Céfalotine	400	Aug. de 12 %
Méthotrexate	0,5	Aug. de 11 %
Pénicilline G	100	Aug. de 10 %
<b>Alanine aminotransférase (ALT)</b>		
Acide ascorbique	20	Aug. de 11 % *
Oxaloacétate	132	Aug. de 843 %
<b>Bilirubine totale (BILT)</b>		
Dopamine	19	Réd. de 55 %
L-dopa	5	Réd. de 17 %

<sup>A</sup> Réd. = réduction de la concentration de l'analyte ; Aug. = augmentation de la concentration de l'analyte

## 11. Valeurs attendues

Des échantillons prélevés chez 193 hommes et femmes adultes et analysés sur l'analyseur chimique au point d'intervention Piccolo® ont été utilisés afin de déterminer les gammes de référence pour ALT, l'albumine, l'amylase, le calcium, la créatinine, le glucose, la bilirubine totale, et l'azote uréique du sang. Des échantillons prélevés chez 186 hommes et femmes adultes ont été utilisés afin de déterminer les gammes de référence pour AST. Des échantillons provenant de 125 à 150 hommes et femmes ont été analysés par l'analyseur chimique sanguin Piccolo pour les électrolytes et 69 échantillons d'hommes et femmes ont été analysés par l'analyseur chimique Piccolo Xpress pour la CRP afin de déterminer les intervalles de référence. Les gammes d'électrolytes ont été calculées en fonction de l'intervalle de référence de 95 % estimé à partir des valeurs combinées (d'ensemble) obtenues chez les sujets de référence et les gammes de CRP ont été basées sur la transférabilité démontrée des intervalles de référence de Beckman<sup>80</sup>. Ces intervalles sont fournis à titre informatif uniquement. Il est recommandé que chaque établissement ou laboratoire établisse des gammes normales pour ses propres patients.

**Tableau 4 : Intervalles de référence Piccolo**

<b>Analyte</b>	<b>Unités communes</b>	<b>Unités SI</b>
<b>Alanine aminotransférase (ALT)</b>	10 à 47 U/l	10 à 47 U/l
<b>Albumine (ALB)</b>	3,3 à 5,5 g/dl	33 à 55 g/l
<b>Amylase (AMY)</b>	14 à 97 U/l	14 à 97 U/l
<b>Aspartate aminotransférase (AST)</b>	11 à 38 U/l	11 à 38 U/l
<b>Protéine C réactive</b>	< 7,5 mg/l	< 7,5 mg/l
<b>Créatine kinase (femmes)</b>	30-190 U/l	30-190 U/l
<b>Créatine kinase (hommes)</b>	39-380 U/l	39-380 U/l

**Tableau 4 : Intervalles de référence Piccolo (suite)**

Analyte	Unités communes	Unités SI
Créatinine	0,6-1,2 mg/dl	53-106 µmol/l
Glucose	73-118 mg/dl	4,1-6,6 mmol/dl
Potassium	3,6-5,1 mmol/dl	3,6-5,1 mmol/dl
Sodium	128-145 mmol/l	128-145 mmol/l
Bilirubine totale (BILT)	0,2 à 1,6 mg/dl	3,4 à 27,4 µmol/l
Azote uréique du sang (BUN)	7-22 mg/dl	2,5-7,9 mmol/dl

## 12. Caractéristiques de performance

### Linéarité

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

**Tableau 5 : Plages dynamiques Piccolo**

Analyte	Unités communes	Unités SI
Alanine aminotransférase (ALT)	5 à 2000 U/l	5 à 2000 U/l
Albumine (ALB)	1 à 6,5 g/dl	10 à 65 g/l
Amylase (AMY)	5 à 4000 U/l	5 à 4000 U/l
Aspartate aminotransférase (AST)	5 à 2000 U/l	5 à 2000 U/l
Protéine C réactive	5,0-200,0 mg/dl	5,0-200,0 mg/dl
Créatine kinase	5-5 000 U/l	5-5 000 U/l
Créatinine	0,2-20 mg/dl	18-1 768 µmol/l
Glucose	10-700 mg/dl	0,6-38,9 mmol/l
Potassium	1,5-8,5 mmol/l	1,5-8,5 mmol/l
Sodium	110-170 mmol/l	110-170 mmol/l
Bilirubine totale (BILT)	0,1 à 30 mg/dl	1,7 à 513 µmol/l
Azote uréique du sang (BUN)	2-180 mg/dl	0,7-64,3 mmol/dl

Si la concentration de l'analyte est supérieure à la plage de mesures (plage dynamique), mais inférieure à la plage du système, le ruban en rouleau indique un « > » au niveau de la limite supérieure et un astérisque après le nombre, par ex. GLU >700\* U/l. Si elle est inférieure à la plage dynamique, un « < » s'affiche avec un astérisque, par ex. GLU <10\* U/l. Pour des valeurs qui sont largement au-delà de la plage de mesures (plage système), « ~~~ » s'affiche à la place du résultat. À chaque fois qu'un « ~~~ » apparaît sur un ruban en rouleau, il est nécessaire de recueillir un nouvel échantillon et de refaire le test. Si les résultats du second échantillon sont à nouveau supprimés, appeler le service technique d'Abaxis.

### Sensibilité (limites de détection)

La limite inférieure de la plage (dynamique) rapportable pour chaque analyte est la suivante : alanine aminotransférase 5 U/l ; albumine 1 g/dl (10 g/l) ; amylase 5 U/l ; aspartate aminotransférase 5 U/l ; calcium 4,0 mg/dl (1,0 mmol/l) ; protéine C réactive 5,0 mg/l ; créatine kinase 5 U/l, créatinine 0,2 mg/dl (18 µmol/l), glucose 10 mg/dl (0,6 mmol/l), potassium 1,5 mmol/l, sodium 110 mmol/l, bilirubine totale 0,1 mg/dl (1,7 µmol/l) ; et azote uréique du sang 2,0 mg/dl (0,7 mmol/l).

### Précision

Des études de précision ont été effectuées selon les directives CLSI EP5-A<sup>81</sup> avec des modifications basées sur CLSI EP18-A<sup>82</sup> pour les appareils à utilisation par unité. 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. Deux lots de disques de réactif ont été utilisés pour les électrolytes et un pour la protéine C réactive. Les analyses de créatine kinase, créatinine, glucose, sodium et azote uréique ont été effectuées sur un site ; les analyses de potassium ont été effectuées sur deux sites sur une période de vingt jours, et les analyses de protéine C réactive (sérum 1, contrôle 1 et contrôle 2) ont été effectuées sur deux sites sur une période de cinq jours. Les analyses de protéine C réactive dans les sérums 2 et 3 et les plasmas 1 et 2 ont été effectuées sur un site sur une période de cinq jours.

Les résultats des études de précision figurent dans le tableau 6.

**Tableau 6 : Précision**

Analyte	Taille de l'échantillon	Intra-test	Total
<b>Alanine aminotransférase (U/l)</b>	N = 80		
<u>Contrôle 1</u>			
Moyenne		21	21
É-T		2,76	2,79
CV (%)		13,4	13,5
<u>Contrôle 2</u>			
Moyenne		52	52
É-T		2,70	3,25
CV (%)		5,2	6,2
<b>Albumine (g/dl)</b>	N = 80		
<u>Contrôle 1</u>			
Moyenne		5,6	5,6
É-T		0,09	0,11
CV (%)		1,7	2,1
<u>Contrôle 2</u>			
Moyenne		3,7	3,7
É-T		0,07	0,11
CV (%)		2,0	2,9
<b>Amylase (U/l)</b>	N = 80		
<u>Contrôle 1</u>			
Moyenne		46	46
É-T		2,40	2,63
CV (%)		5,2	5,7
<u>Contrôle 2</u>			
Moyenne		300	300
É-T		11,15	11,50
CV (%)		3,7	3,8
<b>Aspartate aminotransférase (U/l)</b>	N = 80		
<u>Contrôle 1</u>			
Moyenne		47	47
É-T		0,98	1,84
CV (%)		2,1	3,9
<u>Contrôle 2</u>			
Moyenne		145	145
É-T		1,83	4,62
CV (%)		1,3	3,2
<b>Calcium (mg/dl)</b>	N = 80		
<u>Contrôle 1</u>			
Moyenne		8,6	8,6
É-T		0,21	0,25
% CV		2,4	2,9
<u>Contrôle 2</u>			
Moyenne		11,8	11,8
É-T		0,39	0,40
% CV		3,3	3,4

**Tableau 6 : Précision (suite)**

Analyte	Taille de l'échantillon	Intra-test	Total
<b>Protéine C réactive (mg/l)</b>			
<u>Sérum 1</u>	N = 80		
Moyenne		8,3	8,3
É-T		0,70	0,81
% CV		8,4	9,8
<u>Sérum 2</u>	N = 40		
Moyenne		8,1	8,1
É-T		0,49	0,51
% CV		6,1	6,3
<u>Sérum 3</u>	N = 40		
Moyenne		8,8	8,8
É-T		0,54	0,54
% CV		6,2	6,2
<b>Protéine C réactive (mg/l)</b>			
<u>Plasma 1</u>	N = 40		
Moyenne		34,5	34,5
É-T		1,04	1,09
% CV		3,0	3,2
<u>Plasma 2</u>	N = 40		
Moyenne		105,5	105,5
É-T		2,06	2,30
% CV		1,9	2,2
<u>Contrôle 1</u>	N = 80		
Moyenne		33,0	33,0
É-T		1,21	2,12
% CV		3,7	6,4
<u>Contrôle 2</u>	N = 80		
Moyenne		108,0	108,0
É-T		1,88	3,14
% CV		1,7	2,9
<b>Créatine kinase (U/l)</b>			
<u>Contrôle 1</u>	N = 120		
Moyenne		134	134
É-T		2,7	2,7
CV		2,0	2,0
<u>Contrôle 2</u>			
Moyenne		526	526
É-T		7,7	7,7
% CV		1,5	1,5
<b>Créatinine (mg/dl)</b>			
<u>Contrôle 1</u>	N = 80		
Moyenne		1,1	1,1
É-T		0,14	0,14
% CV		12,5	13,1
<u>Contrôle 2</u>			
Moyenne		5,2	5,2
É-T		0,23	0,27
% CV		4,4	5,2
<b>Glucose (mg/dl)</b>			
<u>Contrôle 1</u>	N = 80		
Moyenne		66	66
É-T		0,76	1,03
% CV		1,1	1,6



**Tableau 6 : Précision (suite)**

Analyte	Taille de l'échantillon	Intra-test	Total
<b>Contrôle 2</b>			
Moyenne		278	278
É-T		2,47	3,84
% CV		0,9	1,4
<b>Potassium (mmol/l)</b>	N = 120		
<b>Contrôle 1</b>			
Moyenne		6,12	6,12
É-T		0,32	0,32
% CV		5,2	5,7
<b>Contrôle 2</b>			
Moyenne		4,10	4,10
É-T		0,24	0,26
% CV		5,9	6,3
<b>Sodium (mmol/l)</b>	N = 80		
<b>Contrôle 1</b>			
Moyenne		143,5	143,5
É-T		2,28	2,28
% CV		1,6	1,6
<b>Contrôle 2</b>			
Moyenne		120,0	120,0
É-T		2,13	2,13
% CV		1,8	1,8
<b>Bilirubine totale (mg/dl)</b>	N = 80		
<b>Contrôle 1</b>			
Moyenne		0,8	0,8
É-T		0,06	0,07
% CV		8,0	9,3
<b>Contrôle 2</b>			
Moyenne		5,2	5,2
É-T		0,09	0,15
% CV		1,7	2,8
<b>Azote uréique du sang (mg/dl)</b>	N = 80		
<b>Contrôle 1</b>			
Moyenne		19	19
É-T		0,35	0,40
% CV		1,9	2,1
<b>Contrôle 2</b>			
Moyenne		65	65
É-T		1,06	1,18
% CV		1,6	1,8

**Corrélation**

Les échantillons de sang entier hépariné au lithium et de sérum ont été prélevés et titrés sur l'analyseur chimique sanguin Piccolo et par des méthodes comparatives en ce qui concerne le chlorure, la créatine kinase, la créatinine, le glucose, le potassium, le sodium, le dioxyde de carbone total et l'azote uréique. Les échantillons de sang entier ont été analysés sur place par l'analyseur chimique sanguin Piccolo et les échantillons de sérum ont été analysés par l'analyseur chimique sanguin Piccolo et au moyen de méthodes comparatives. Dans certains cas, des échantillons complétés (à faible ou forte concentration) ont été utilisés afin de couvrir toute la plage dynamique. Pour la CRP, les échantillons de plasma hépariné au lithium ont été titrés sur l'analyseur chimique sanguin Piccolo Xpress et par une méthode comparative. Les échantillons ont été choisis dans le but de répondre aux valeurs de distribution stipulées par les directives CLSI EP9-A2<sup>83</sup>.

Des statistiques de corrélation représentatives sont indiquées au tableau 7.

**Tableau 7 : Corrélation de l'analyseur chimique sanguin Piccolo ou de l'analyseur chimique Piccolo Xpress (pour la CRP) avec la ou les méthodes comparatives**

	Coefficient de corrélation	Pente	Ordonnée à l'origine	Erreur standard d'estimation	N	Plage d'échantillon	Méthode comparative
<b>Alanine aminotransférase (U/l)</b>	0,981	0,905	1,3	3,21	86	10 à 174	Paramax®
	0,985	0,946	-2,5	2,84	67	10 à 174	Technicon
<b>Albumin (g/dL)</b>	0,854	1,001	-0,3	0,22	261	261	Paramax
	0,896	0,877	-0,1	0,21	100	100	Beckman
<b>Amylase (U/L)</b>	0,979	0,692	-0,854	3,11	99	11-92	Paramax
	0,963	1,065	0,8964,7 -4,1	3,47	80	19-118	Technicon
<b>Aspartate aminotransférase (U/l)</b>	0,93	0,87	5,3	2,76	159	13 à 111	Paramax
	1,0	0,97	3,0	1,9	46	13 à 252	DAX™
<b>Calcium (mg/dl)</b>	0,991*	0,990	-0,4	0,17	25	5,2-11,9	Paramax
	0,673	0,742	1,8	0,22	81	8,1-9,9	Beckman
<b>Protéine C réactive (mg/l)</b>	0,998	0,990	-0,4	4,6	113	5,4-198,6	Beckman
<b>Créatine kinase (U/l)</b>	0,967	1,194	-25	9,05	47	6-813	Cobas Fara®
<b>Créatinine (mg/dl)</b>	0,993	0,926	0,0	0,15	260	0,4-14,7	Paramax
	0,987	0,866	0,1	0,16	107	0,4-7,5	Beckman
<b>Glucose (mg/dl)</b>	0,987	1,009	-2,8	3,89	251	72-422	Paramax
	0,997	0,943	1,2	4,69	91	56-646	Beckman
<b>Potassium (mmol/l)</b>	0,969	0,863	0,6	0,14	58	2,0-6,8	Radiomètre KNA 2
<b>Sodium (mmol/l)</b>	0,937	0,782	27,7	3,79	113	116-154	Radiomètre KNA 2
<b>Bilirubine totale (mg/dl)</b>	0,974	0,901	0,0	0,07	250	0,2-3,7	Paramax
	0,980	1,113	-0,4	0,09	91	0,1-6,4	Beckman
<b>Azote uréique du sang (mg/dl)</b>	0,964	0,923	0,5	1,08	251	6-52	Paramax
	0,983	0,946	0,0	0,66	92	6-38	Beckman

**Tableau 8 : Corrélation échantillon-type pour la CRP**

Pour la méthode de dosage de la CRP, l'analyse de régression Deming du type d'échantillon a produit les résultats suivants pour n = 21.

Axe des Y	Axe des X	R <sup>2</sup>	Pente	Ordonnée à l'origine
Plasma hépariné au lithium	Sang total hépariné au lithium	1,000	0,995	0,2
Sérum	Sang total hépariné au lithium	0,999	1,005	0,5
Sérum	Plasma hépariné au lithium	0,999	1,010	0,3

Aucune différence significative dans les résultats du sang total hépariné au lithium, du plasma hépariné au lithium et du sérum n'a été observée pour la CRP.

### 13. Symboles



Utiliser au plus tard le



Numéro de catalogue



Code de lot



Dispositif diagnostique in vitro



Consulter la notice d'emploi



Fabricant



Ne pas réutiliser



[Nombre X] dispositifs d'essai dans la trousse



Séquence de fabrication



Numéro de série



Mise en garde



Limitation de température



PN:  
Numéro de pièce

Représentant agréé dans la Communauté européenne



Indique la conformité aux directives européennes indiquées



Structure de code-barre UDI Dans l'industrie de la santé Format standard de code-barre (HIBC)



Identifiant unique des dispositifs (UDI) sous une forme lisible par machine ou une personne utilisé pour identifier de façon adéquate les dispositifs médicaux dans leur distributon et utilisation



Tri sélectrif pour cet article électronique; Equipement fabriqué / commercialisé après le 13 août 2005 ; Conforme à l'Article 14(4) de la Directive 2012/19/UE (DEEE) pour l'union européenne (UE).

## 14. Bibliographie

1. Tonhazy NE, NG White, WW Umbreit. A rapid method for the estimation of the glutamic-aspartic transaminase in tissues and its application to radiation sickness. *Arch Biochem* 1950; 28: 36-42.
2. Reitman S, Frankel S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *Am J Clin Pathol* 1957; 28: 56-63.
3. Murray RL. Alanine aminotransferase. In: *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation*, 2<sup>nd</sup> ed. Kaplan LA, Pesce AJ, eds. St. Louis: The C.V. Mosby Company. 1989: 895-898.
4. Wróblewski F, LaDue JS. Serum glutamic-pyruvic transaminase in cardiac and hepatic disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956; 91: 569-571.
5. Bergmeyer HU, Horder M. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 3. IFCC method for alanine aminotransferase. *J Clin Chem Clin Biochem* 1980; 18: 521-534.
6. Howe PE. The use of sodium sulfate as the globulin precipitant in the determination of proteins in blood. *J Biol Chem* 1921; 49: 93-107.
7. Howe PE. The determination of proteins in blood — a micro method. *J Biol Chem* 1921; 49: 109-113.
8. Wolfson WQ, et al. A rapid procedure for the estimation of total protein, true albumin, total globulin, alpha globulin, beta globulin and gamma globulin in 10 ml of serum. *Am J Clin Pathol* 1948; 18: 723-730.
9. Saifer A, Gerstenfeld S, Vaesler F. Photometric microdetermination of total serum globulins by means of a tryptophan reaction. *Clin Chem* 1961; 7: 626-636.
10. Saifer A, Marven T. The photometric microdetermination of serum total globulins with a tryptophan reaction: a modified procedure. *Clin Chem* 1966; 12: 414-417.
11. Gendler SM, Albumin. In: *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation*, 2<sup>nd</sup> ed. Kaplan LA, Pesce AJ, eds. St. Louis: The C.V. Mosby Company. 1989: 1029-1033.
12. Webster D, Bignell AHC, EC Attwood. An assessment of the suitability of bromocresol green for the determination of serum albumin. *Clin Chim Acta* 1974; 53: 101-108.
13. Louderback A, Mealey EH, NA Taylor. A new dye-binding technic using bromocresol purple for determination of albumin in serum. *Clin Chem* 1968; 14: 793-794. (Abstract)
14. Pinnell AE, Northam BE. New automated dye-binding method for serum albumin determination with bromocresol purple. *Clin Chem* 1978; 24: 80-86.
15. McNeely MDD. Amylase. In: *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation*, 2<sup>nd</sup> ed. Kaplan LA, Pesce AJ, eds. St. Louis: The C.V. Mosby Company. 1989: 906-909.
16. Zinterhofer L, et al. Nephelometric determination of pancreatic enzymes. I. Amylase. *Clin Chim Acta* 1973; 43: 5-12.
17. Centers for Disease Control (CDC). Alpha-amylase methodology survey I. Atlanta: US Public Health Service; Nov, 1975.
18. Somogyi M. Modifications of two methods for the assay of amylase. *Clin Chem* 1960; 6: 23-35.
19. Gillard BK, Markman HC, Feig SA. Direct spectro-photometric determination of  $\alpha$ -amylase activity in saliva, with p-nitrophenyl  $\alpha$ -maltoside as substrate. *Clin Chem* 1977; 23: 2279-2282.
20. Wallenfels K, et al. The enzymic synthesis, by transglucosylation of a homologous series of glycosidically substituted malto-oligosaccharides, and their use as amylase substrates. *Carbohydrate Res* 1978; 61: 359-368.
21. Karmen A. A note on the spectrophotometric assay of glutamic-oxalacetic transaminase in human blood serum. *J Clin Invest* 1955; 34: 131-133.
22. Bergmeyer, HU, et al. Provisional recommendations on IFCC methods for the measurement of catalytic concentrations of enzymes. Part 2. IFCC method for aspartate aminotransferase. *Clin Chem* 1977; 23: 887-899.
23. Bergmeyer HU, Hørdner M, Moss DW. Provisional recommendations on IFCC methods for the measurement of catalytic concentrations of enzymes. Part 2. Revised IFCC method for aspartate aminotransferase. *Clin Chem* 1978; 24: 720-721.
24. Kramer B, Tisdall FF. A simple technique for the determination of calcium and magnesium in small amounts of serum. *J Biol Chem* 1921; 47: 475-481.
25. Clark EP, Collips JB. A study of the Tisdall method for the determination of blood serum calcium with suggested modification. *J Biol Chem* 1925; 63: 461-464.
26. Katzman E, Jacobi M. The determination of serum calcium by titration with ceric sulfate. *J Biol Chem* 1937; 118: 539-544.
27. Cali JP, et al. A reference method for the determination of total calcium in serum. In: GR Cooper, ed., *Selected Methods of Clinical Chemistry*, vol 8. Washington, DC: American Association for Clinical Chemistry. 1997: 3-8.
28. Kessler G, M Wolfman. An automated procedure for the simultaneous determination of calcium and phosphorus. *Clin Chem* 1964; 10: 686-703.
29. Michaylova V, Ilkova P. Photometric determination of micro amounts of calcium with arsenazo III. *Anal Chim Acta* 1971; 53: 194-198.
30. Scarpa A, et al. Metallochromic indicators of ionized calcium. *Ann NY Acad Sci* 1978; 307: 86-112.

## 14. Bibliographie (suite)

31. Macy E, Hayes T, Tracy R. Variability in the measurement of c-reactive protein in healthy subjects: implications for reference interval and epidemiological applications. *Clin. Chem.* 1997; 43: 52-58.
32. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem* 1999; 45: 2136-2141.
33. Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper-Anderson M, Savory J, Rifai N. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem.* 2001; 47: 418-425.
34. Kuby SA, Noda, L and Lardy HA. Adenosinetriphosphate-creatine transphosphorylase. *J. Biol Chem.* 1954; 209: 191-201.
35. Tanzer MI And Gilvarg C. Creatine and creatine kinase measurement. *J Biol Chem.* 1959; 234: 3201-3204.
36. Nuttall FQ And Wedin DS. A simple rapid colorimetric method for determination of creatine kinase activity. *J Lab Clin Med.* 1966; 68: 324-332.
37. Oliver IT. A spectrophotometric method for the determination of creatine phosphokinase and myokinase. *Biochem J.* 1955; 61: 116-122.
38. Rosalki SB. An improved procedure or serum creatine phosphokinase determination. *J Lab Clin Med.* 1967; 69: 696-705.
39. Szasz G, Gruber W and Bernt E. Creatine kinase in serum: I. Determination of optimum reaction conditions. *Clin Chem.* 1976; 22: 650-656.
40. Expert Panel On Enzymes, Committee Of Standards (IFCC). 1979 Approval Recommendations Of IFCC Methods For The Measurement Of Catalytic Concentrations Of Enzymes, Part 1. General Considerations. *Clin Chim Acta.* IFCC Sections: 98: 163-174.
41. Committee On Enzymes Of The Scandinavian Society For Clinical Chemistry And Clinical Physiology. 1976. Recommended Method For The Determination Of Creatine Kinase In Blood. *Scand J. Clin Lab Invest.* 36: 711-723.
42. Knoll VE, et al. Spezifische kreatininbestimmung im serum. *Z Klin Chem Klin Biochem.* 1970; 8: 582-587.
43. Haeckel R, et al. Simplified determinations of the "true" creatinine concentration in serum and urine. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1980; 18: 385-394.
44. Moss GA, et al. Kinetic enzymatic method for determining serum creatinine. *Clin Chem.* 1975; 21: 1422-1426.
45. Jaynes PK, et al. An enzymatic, reaction-rate assay for serum creatinine with a centrifugal analyzer. *Clin Chem.* 1982; 28: 114-117.
46. Fossati P, et al. Enzymatic creatinine assay: a new colorimetric method based on hydrogen peroxide measurement. *Clin Chem.* 1983; 29: 1494-1496.
47. Whelton A, et al. Nitrogen metabolites and renal function. In: *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 2nd Ed. Burtis CA, and Ashwood ER, Eds. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1994; 1513-1575.
48. Folin O, et al. A system of blood analysis. *J Biol Chem.* 1919; 38: 81-110.
49. Somogyi M. A reagent for the copper-iodometric determination of very small amounts of sugar. *J Biol Chem.* 1937; 117: 771-776.
50. Nelson N, et al. A photometric adaption of the Somogyi method for the determination of glucose. *J Biol.* 1944; 153: 375-380.
51. Kaplan LA. Glucose. In: *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation*, 2nd ed. Kaplan LA, AJ Pesce AJ, eds. St. Louis: The C.V. Mosby Company. 1989; 850-856.
52. Berry MN, et al. Enzymatic determination of potassium in serum. *Clin Chem.* 1989; 35: 817-820.
53. 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: 846-847.
54. 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: 1528-1531.
55. Helgerson RC, et al. Host-guest Complexation. 50. Potassium and sodium ion-selective chromogenic ionophores. *J Amer Chem Soc.* 1989; 111: 6339-6350.
56. Kumar A, et al. Chromogenic ionophore-based methods for spectrophotometric assay of sodium and potassium in serum and plasma. *Clin Chem.* 1988; 34: 1709-1712.
57. Berry MN, et al. Enzymatic determination of sodium in serum. *Clin Chem.* 1988; 34: 2295-2298.
58. Malloy HT, Evelyn KA. The determination of bilirubin with the photoelectric colorimeter. *J Biol Chem* 1937; 119: 481-490.
59. Meites S. Bilirubin, direct reacting and total, modified Malloy-Evelyn method. In: *Selected Methods of Clinical Chemistry*, vol. 9. Faulkner WR, Meites S, eds. Washington, DC: American Association for Clinical Chemistry. 1982: 119-124.58.
60. Murao S Tanaka N. A new enzyme "bilirubin oxidase" produced by *Myrothecium verrucaria* MT-1. *Agric Biol Chem* 1981; 45: 2383-2384.

## 14. Bibliographie (suite)

61. Osaki S, Anderson S. Enzymatic determination of bilirubin. *Clin Chem* 1984; 30: 971. (Abstract)
62. Perry B, et al. of total bilirubin by use of bilirubin oxidase. *Clin Chem* 1986; 32: 329-332.
63. 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.
64. Van Slyke, et al. A permanent preparation of urease, and its use in the determination of urea. *J Biol Chem*. 1914; 19: 211-228.
65. Fawcett JK, et al. A rapid and Precise method for the determination of urea. *J Clin Pathol*. 1960; 13: 156-159.
66. Chaney, et al. Urea and ammonia determinations. *Clin Chem*. 1962; 8: 130-132.
67. Talke H, et al. Enzymatische Harnstoffbestimmung in Blut and Serum im optischen Test nach Warburg. *Klin Wochensh*. 1965; 43: 174-175.
68. Hallett, et al. Reduced nicotinamide adenine dinucleotide-coupled reaction for emergency blood urea estimation. *Clin Chim Acta*. 1971; 35: 33-37.
69. Patton, et al. Spectrophotometric and kinetics investigation of the Berthelot reaction for the determination of ammonia. *Anal Chem*. 1977; 49: 464-469.
70. 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.
71. 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; 1058-1059.
72. Clinical and Laboratory Standards Institute. Procedures for the handling and processing of blood specimens; tentative standard. CLSI Document H18-A2. Wayne, PA: CLSI, 1999.
73. Overfield CV, et al. Glycolysis: a re-evaluation of the effect on blood glucose. *Clin Chim Acta*. 1972; 39: 35-40.
74. Rehak NN, Chiang BT. Storage of whole blood: effect of temperature on the measured concentration of analytes in serum. *Clin Chem*. 1988; 34:2111-4.
75. Sherwin JE, Obernolte R. Bilirubin. In: *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation*, 2nd ed. Kaplan LA, Pesce AJ, eds. St. Louis: The C.V. Mosby Company. 1989: 1009-1015.
76. Henry RJ, Cannon DC, Winkelman JW. *Clinical Chemistry: Principles and Technics*, 2nd ed. New York: Harper and Row. 1974: 417-421; 1058-1059.
77. Macy E, Hayes T, Tracy R. Variability in the measurement of c-reactive protein in healthy subjects: implications for reference interval and epidemiological applications. *Clin. Chem*. 1997; 43: 52-58.
78. Clinical and Laboratory Standards Institute. Interference testing in clinical chemistry; proposed guideline. CLSI Document EP7-A. Wayne, PA: CLSI, 2002.
79. Young DS. *Effects of drugs on clinical laboratory tests*, 3rd ed. Washington, DC: AACC Press, 1990.
80. Clinical and Laboratory Standards Institute. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory, approved guidelines, 2nd ed. CLSI Document C28-A3. Wayne, PA: CLSI, 2008.
81. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of precision performance of clinical chemistry devices; approved guideline. CLSI Document EP5-A. Wayne, PA: CLSI, 1999.
82. Clinical and Laboratory Standards Institute. Quality management for unit-use testing; proposed guideline. CLSI Document EP18-A. Wayne, PA: CLSI, 2002.
83. Clinical and Laboratory Standards Institute. Method comparison and bias estimation using patient samples; approved guideline. CLSI Document EP9-A2. Wayne, PA: CLSI, 2002.