

# Dade® Actin® FSL Réactif pour Temps de Céphaline Activée

**ACTIN FSL**

**CE0197**

La barre de révision indique la mise à jour de la version précédente.

## Domaines d'utilisation

**ACTIN FSL** est un réactif de diagnostic in vitro destiné à la détermination quantitative du temps de céphaline activée (TCA) pour faciliter le diagnostic, le dépistage d'anomalies de l'hémostase et la surveillance de l'héparine non fractionnée. Il s'utilise dans le plasma humain contenant du citrate de sodium au moyen de méthodes coagulométriques automatisées, semi-automatisées et/ou manuelles. Pour tester le TCA, aucune préparation ou méthode de référence internationale n'est disponible.

## Intérêt diagnostique

**ACTIN FSL** est un réactif liquide à base de phosphatides de soja et de cervelle de lapin purifiés et d'acide ellagique destiné à l'activation du plasma.

Le TCA, une procédure de dépistage global<sup>1,2</sup> utilisée principalement pour évaluer les anomalies de la coagulation de la voie intrinsèque, permet également de détecter les déficits fonctionnels graves en facteurs FII, FV, FX ou en fibrinogène. En outre, le TCA est largement recommandé<sup>3-6</sup> en tant que moyen de surveillance de l'efficacité du traitement par héparine non fractionnée au cours duquel le temps de coagulation est allongé proportionnellement à la concentration d'héparine. Chez les patients qui reçoivent des anticoagulants oraux, les concentrations circulantes des facteurs FII, FVII, FIX et FX sont réduites. Par conséquent il faut s'attendre à ce que le TCA soit allongé. La présence d'inhibiteurs non spécifiques, comme l'anticoagulant de type lupique<sup>1,7</sup>, est susceptible d'allonger le TCA, mais cet effet variable est généralement reconnu comme davantage lié à la nature du réactif TCA employé.

En résumé, le TCA est un test de dépistage clinique important dont l'application au diagnostic des troubles de la coagulation et à la surveillance des traitements est étendue en cas d'affections hémorragiques et thrombotiques<sup>8-11</sup>. Il est spécialement utilisé :

- pour évaluer le risque hémorragique avant une intervention chirurgicale ;
- pour dépister les troubles hémorragiques, par exemple en cas de suspicion de déficit en facteur intrinsèque ou d'inhibiteurs de facteurs de coagulation intrinsèques ;
- pour faciliter le diagnostic d'anticoagulants lupiques (inhibiteurs) chez les patients atteints de thrombophilie ;
- pour surveiller le traitement des patients recevant de l'héparine non fractionnée.

En outre, **ACTIN FSL** peut être utilisé en association avec le plasma déficient en facteur FVIII, FIX, FXI ou FXII concerné pour la quantification des facteurs de coagulation FVIII, FIX, FXI et FXII.

## Principe de la méthode

L'incubation d'un plasma avec une quantité optimale de phospholipides et un activateur de surface entraîne l'activation des facteurs du système intrinsèque de la coagulation. L'addition d'ions calcium

déclenche le processus de coagulation, et on mesure ensuite le temps écoulé jusqu'à la formation d'un caillot de fibrine.

## Réactifs

**Remarque :** **ACTIN FSL** peut être utilisé sur un automate de coagulation. Siemens Healthineers propose des guides de référence (protocoles d'application) pour plusieurs analyseurs de coagulation. Les guides de référence (protocoles d'application) contiennent des informations sur les performances et l'utilisation des différents appareils/dosages, lesquelles peuvent différer de celles mentionnées dans le présent mode d'emploi. Le cas échéant, les informations fournies dans les guides de référence (protocoles d'application) annulent et remplacent celles contenues dans le présent mode d'emploi. En outre, consulter le manuel de formation du fabricant de l'appareil.

| Réactif  | Description   | Conservation   | Stabilité  |
|--|---|--|--|
| Dade® Actin® FSL Réactif pour Temps de Céphaline Activée<br><b>ACTIN FSL</b> | Liquide prêt à l'emploi contenant : <ul style="list-style-type: none"> <li>• mélange de phosphatides de soja purifiés<sup>a</sup> et de céphaline de lapin dans l'acide ellagique <math>1,0 \times 10^{-4}</math> M</li> <li>• Conservateur</li> <li>• Stabilisateur</li> <li>• Tampon</li> </ul> | 2–8 °C<br>Peut être utilisé jusqu'à la date d'expiration mentionnée sur l'étiquette s'il est conservé dans son emballage fermé.<br>Ne pas congeler ! | 2–15 °C:<br>après ouverture,<br>7 jours <sup>b</sup> |

<sup>a</sup> Aucune activité standard n'a été établie et acceptée pour les phosphatides de soja purifiés.

<sup>b</sup> flacon d'origine fermé

Si le réactif est laissé au repos, un dépôt vert constitué d'acide ellagique et de lipides peut se former. Avant utilisation, mélanger par inversion. Éviter la contamination par du plasma.

Après utilisation, conserver le récipient fermé à 2 à 8 °C.

### Signes de péremption :

- écarts par rapport à la valeur de laboratoire normale dans la détermination de plasma ou de contrôles normaux ;

### Stabilité à bord de l'analyseur

Les données relatives à la stabilité à bord de l'analyseur sont indiquées dans les guides de référence (protocoles d'application) des différents analyseurs de coagulation automatisés.

## Avertissements et précautions d'emploi

Réservé au diagnostic *in vitro*.

Destiné à une utilisation professionnelle au sein d'un laboratoire.

Conformément au règlement 2017/746 de l'UE, tout incident grave en relation avec l'utilisation de ce dispositif doit être signalé au fabricant et à l'autorité compétente de l'État membre dans lequel l'utilisateur et/ou le patient réside.

Fiches de Données de Sécurité (FDS) sur le site [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).

### Attention

Ce matériel contient des substances d'origine animale et doit être manipulé comme un porteur et un transmetteur potentiel de maladies.

Éliminer les matières dangereuses ou ayant subi une contamination biologique selon les pratiques définies dans l'établissement. Éliminer toutes les matières de manière sûre et acceptable, conformément à l'ensemble des exigences réglementaires.

Le résumé de la sécurité et performance (SSP) est disponible dans la base de données européenne des dispositifs médicaux (voir le site Web public Eudamed : <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Si Eudamed n'est pas disponible, le SSP peut être fourni par Siemens Healthineers sur demande.

## Préparation du réactif

**ACTIN FSL** doit être retourné délicatement (5 à 8 fois) pour le mélanger avant l'utilisation.

## Prélèvement et préparation des échantillons

### Prélèvement de l'échantillon

Mélanger neuf volumes de sang du patient fraîchement prélevé à un volume de 0,11 mol/l ou 0,13 mol/l (3,2 % ou 3,8 %) de citrate de sodium. Pour les tests de la coagulation à base de plasma, il est recommandé de prélever les échantillons de sang par ponction veineuse, à l'aide d'un système de prélèvement sanguin qui collecte directement l'échantillon dans un tube sous vide, en plastique ou en verre, contenant l'additif approprié.

Les tubes sous vide contenant l'anticoagulant souhaité sont disponibles dans le commerce et peuvent être utilisés avec précaution dans les études de la coagulation sanguine. Pour les études spéciales, il est préférable de recourir à la technique par seringue.

Centrifuger l'échantillon à 1 500 × g pendant au moins 15 minutes à température ambiante le plus tôt possible après le prélèvement. Conserver à température ambiante dans le tube fermé.

### Conservation de l'échantillon

Conserver dans un tube non ouvert à température ambiante.

Si le test doit être immédiatement réalisé, le plasma peut rester sur les culots globulaires. Sinon, le plasma doit être séparé des culots. Pour séparer le plasma, utiliser une pipette de transfert en plastique, retirer le plasma dans un tube en plastique. Ne pas conserver sur de la glace. Le plasma non hépariné doit être testé dans les quatre (4) heures suivant le prélèvement.

Il convient de centrifuger le plasma contenant de l'héparine non fractionnée moins de 1 heure suivant le prélèvement sanguin, de le conserver à température ambiante et de le tester dans les 4 heures.

Il est possible de congeler le plasma pauvre en plaquettes à  $\leq -20$  °C pendant  $\leq 2$  semaines dans un congélateur sans système de dégivrage automatique. Le plasma congelé doit être décongelé rapidement à 37 °C, mélangé délicatement et testé immédiatement. Les échantillons ne doivent pas rester à 37 °C pendant plus de cinq minutes.

Pour obtenir des informations détaillées sur la préparation et la conservation des échantillons, consulter le document CLSI H21-A5<sup>13</sup>.

## Réalisation du test

### Contenu des conditionnements

| REF     | Contenu  |      |       |
|---------|--|------|-------|
| B4219-1 | Dade® Actin® FSL Réactif pour Temps de Céphaline Activée<br><b>ACTIN FSL</b> | 10 × | 2 ml  |
| B4219-2 | Dade® Actin® FSL Réactif pour Temps de Céphaline Activée<br><b>ACTIN FSL</b> | 10 × | 10 ml |

### Matériel et autres réactifs nécessaires

| Élément             | Description  |
|---------------------|--|
| <b>REF</b> ORHO37   | CaCl <sub>2</sub> <b>SOLUTION</b> , Solution de chlorure de calcium, (0,025 mol/l)   |
| <b>REF</b> ORKE41   | <b>CONTROL N</b> , Plasma de contrôle N, ou  |
| <b>REF</b> 291070   | Dade® Ci-Trol® 1, ou   |
| <b>REF</b> B4244-10 | Ci-Trol <b>CONTROL 1</b> , Dade® Ci-Trol® Contrôle de Coagulation niveau 1, comme contrôle de la valeur normale                    |
| <b>REF</b> OUPZ17   | <b>CONTROL P</b> , Plasma de contrôle P, ou  |
| <b>REF</b> 291071   | Dade® Ci-Trol® 2, ou   |
| <b>REF</b> B4244-20 | Ci-Trol <b>CONTROL 2</b> , Dade® Ci-Trol® Contrôle de Coagulation niveau 2, comme contrôle de la valeur pathologique/thérapeutique |

| Élément   | Description   |
|---|---|
| <b>REF</b> 291072                                       | Dade® Ci-Trol® 3, ou  |
| <b>REF</b> B4244-30                                     | Ci-Trol <b>CONTROL</b> 3, Dade® Ci-Trol® Contrôle de Coagulation niveau 3, comme contrôle de la valeur pathologique/thérapeutique   |
| <b>REF</b> B4224-50                                     | Ci-Trol <b>HEPARIN</b> <b>CONTROL</b> 1, Dade® Ci-Trol® Contrôle Héparine, bas  |
| <b>REF</b> B4224-60                                     | Ci-Trol <b>HEPARIN</b> <b>CONTROL</b> 2, Dade® Ci-Trol® Contrôle Héparine, élevés   |
| –   | Pour le prélèvement sanguin, utiliser du citrate de sodium (0,11 mol/l ou 0,13 mol/l/ 3,2 % ou 3,8 %), ou<br>Systèmes de prélèvement sanguin  |
| –   | Eau distillée ou désionisée exempte de conservateur   |
| –   | Tubes en plastique  |
| –   | Pipettes pour une mesure précise de 0,1 ml  |
| Des analyseurs de coagulation <sup>c</sup> , tels que : | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Système Atellica® COAG 360</li> <li>• Système BCS® XP</li> <li>• Analyseur BFT //</li> <li>• Série SYSMEX CA-500/CA-600</li> <li>• Système SYSMEX CA-1500</li> <li>• Système SYSMEX CS-2000i/CS-2100i</li> <li>• Système SYSMEX CS-2500</li> <li>• Système SYSMEX CS-5100</li> </ul> |

<sup>c</sup> La disponibilité des analyseurs peut varier en fonction du pays.

Veuillez noter que les applications sur d'autres analyseurs peuvent être validées par le fabricant de l'instrument conformément aux exigences du RÈGLEMENT (UE) 2017/746 sous sa responsabilité, tant que l'objectif et les performances prévus ne sont pas modifiés.

## Test manuel

|  |                        |                    |
|--|------------------------|--------------------|
| Préchauffer le CaCl <sub>2</sub> <b>SOLUTION</b> à 37 °C   |                        |                    |
| Préchauffer le 0,1 ml <b>ACTIN FSL</b> pendant 1 minute à 37 °C. (Mélanger avant utilisation)  |                        |                    |
| Pipeter dans des tubes de coagulation comme suit :   |                        |                    |
|  | Échantillon à analyser | Plasma de contrôle |
| <b>ACTIN FSL</b> (préchauffé)  | 0,1 ml                 | 0,1 ml             |
| Plasma   | 0,1 ml                 | –                  |
| Plasma de contrôle   | –                      | 0,1 ml             |
| Bien mélanger. Incuber à 37 °C pendant 3 minutes.  |                        |                    |
| CaCl <sub>2</sub> <b>SOLUTION</b> (préchauffé)   | 0,1 ml                 | 0,1 ml             |
| Démarrer simultanément le chronomètre à l'ajout de CaCl <sub>2</sub> <b>SOLUTION</b> et bien mélanger. Après 20 secondes, commencer à observer la formation de caillots. |                        |                    |

**Remarque :** Les temps d'incubation supérieurs à 5 minutes peuvent entraîner une perte de FV et FVIII et ne sont pas recommandés.  
Chaque laboratoire doit déterminer le temps de chauffage-activation optimal pour son propre système de tests.

## Surveillance d'un traitement à l'héparine non fractionnée par le TCA

Dans le cadre de la surveillance d'un traitement à l'héparine par le TCA, il faut tenir compte des facteurs qui peuvent influencer le test. Quelques remarques générales sont résumées ci-dessous.

A. Dans la mesure où le temps de demi-vie de l'héparine non fractionnée est d'env. 1,5 heure<sup>5</sup> *in-vivo*, le moment du prélèvement est primordial. L'héparine administrée a un effet inhibiteur de la

coagulation immédiat, qui décroît ensuite rapidement. Ceci est particulièrement visible en cas d'injections intraveineuses intermittentes.

- B. L'anticoagulant utilisé pour le prélèvement peut influencer le résultat du test.
- C. Le facteur 4 plaquettaire, un facteur neutralisant l'héparine dans les granules alpha plaquettaires, peut être libéré par agrégation plaquettaire ou endommagement. Pour éviter que cela ne se produise *in vitro*, l'échantillon doit être prélevé de la façon la moins traumatisante possible. Le froid est connu pour induire l'agrégation plaquettaire et libérer le facteur 4 plaquettaire. Il est donc recommandé d'effectuer la centrifugation à température ambiante pour les études utilisant l'héparine.
- D. La surveillance d'un traitement à l'héparine non fractionnée par un TCA est variable dans le temps. Si un échantillon n'est pas testé immédiatement, le TCA peut être allongé. Il est donc recommandé de tester les échantillons le plus rapidement possible après leur prélèvement.
- E. Un temps accru d'activation par contact peut se traduire par un TCA prolongé dans le plasma contenant de l'héparine. Le TCA présente une grande variabilité dans le plasma hépariné avec différentes durées du temps d'activation. Il est impératif que le temps de chauffage-activation optimal du mélange [ACTIN FSL]-plasma soit strictement standardisé<sup>14</sup>.
- F. Les différentes méthodes (manuelle, photo-optique, etc.) ayant une sensibilité différente à l'héparine, éviter de changer de méthode.
- G. Pour déterminer un TCA spécifique du patient, il est recommandé de déterminer une valeur de base de TCA pour le patient avant le début du traitement et de la comparer au domaine normal défini par le laboratoire.
- H. Des études ont montré que les propriétés des héparines non fractionnées des différents fabricants ou provenant de différentes préparations variaient par rapport aux spécifications initialement indiquées. La réactivité *in-vivo* du type d'héparine administrée varie en fonction du métabolisme du patient et des autres médicaments simultanément administrés<sup>5,12</sup>.
- I. Comme le TCA peut varier selon la technique, la méthode, l'équipement, le lot de réactif et l'héparine utilisés, chaque laboratoire doit établir ses propres domaines thérapeutiques ou les vérifier chaque fois qu'une ou plusieurs des variables susmentionnées est modifiée. Pour cela, il est possible de déterminer simultanément le TCA et la concentration en héparine pour les patients recevant un traitement à l'héparine. La courbe dose-réponse peut être calculée à partir des données à l'aide d'une analyse par régression, et la plage de TCA correspondant à une concentration en héparine de 0,3 à 0,7 U/ml (par un dosage d'inhibition du FXa) peut en être dérivée<sup>4,5,12</sup>.

La corrélation entre le temps de coagulation TCA et la concentration d'héparine est généralement faible dans les échantillons *ex vivo*, ce qui donne des valeurs  $r^2 < 0,5$  dans de nombreux cas. Moins de 50 % de la variation de TCA dans le plasma avec héparine peuvent s'expliquer par les différences de concentration en héparine dans le plasma *ex vivo*<sup>12,35</sup>.

## Contrôle de qualité interne

Valeur normale : Dade® Ci-Trol® 1, Ci-Trol [CONTROL 1], ou [CONTROL N]

Valeur pathologique : Dade® Ci-Trol® 2, Ci-Trol [CONTROL 2], ou Dade® Ci-Trol® 3, Ci-Trol [CONTROL 3], ou [CONTROL P]

Surveillance de l'héparine : Ci-Trol [HEPARIN] [CONTROL 1]  
Ci-Trol [HEPARIN] [CONTROL 2]

Deux contrôles (l'un dans le domaine normal, l'autre dans le domaine thérapeutique) doivent être mesurés au début du cycle de test, après chaque changement de flacon de réactif et au moins une fois au cours d'une journée de travail de 8 heures. Préparer et traiter le matériel de contrôle comme les échantillons de patients. Chaque laboratoire doit déterminer ses propres intervalles de confiance pour les contrôles. Cet intervalle est généralement de  $\pm 2$  à  $\pm 2,5$  déviations standard (DS) par rapport à la valeur moyenne des contrôles. Si les valeurs des contrôles ne sont pas comprises dans l'intervalle de confiance, il convient de vérifier les contrôles, les réactifs et l'instrument. Avant de donner les valeurs des patients, il est recommandé de documenter toutes les étapes ayant permis d'identifier et de rectifier le problème. Il convient de définir des domaines de contrôle pour chaque nouveau lot de réactif ou de contrôle.

## Calcul des résultats d'analyse

Les résultats du test du temps de céphaline activée doivent être exprimés sous la forme du TCA en secondes. Ces résultats doivent être comparés au domaine normal du test TCA établi par chaque laboratoire. Il est recommandé de rapporter les résultats du patient au médecin accompagnés du domaine normal. Les valeurs de contrôle pour le système de test du réactif ne doivent jamais être utilisées à la place du domaine normal. En outre, le fait de rapporter les résultats de TCA seulement en fonction d'une limite supérieure de la normale peut se traduire par une interprétation incorrecte. Un TCA raccourci peut aussi indiquer un état anormal du système de coagulation du patient. Des études supplémentaires par Siemens Healthineers indiquent que **[ACTIN FSL]** montre une relation dose réponse avec les concentrations en héparine *in vitro*.

## Limites du test

La détermination du TCA englobe tout le processus de coagulation, depuis l'activation de la phase contact jusqu'à la formation de fibrine, et est donc, par rapport aux techniques de travail modifiées, plus sensible que les tests spécifiques à chaque facteur ; aussi le contrôle et la détermination du TCA sont-ils soumis à des contraintes particulières. Les conditions de conservation des échantillons plasmatiques sont particulièrement importantes. Des études ont montré que des échantillons non refroidis se dégradent plus rapidement. Dans la mesure où on observe sur les très petits volumes de plasma des modifications physiologiques du pH entraînant une dégradation des éléments plasmatiques du système de la coagulation, il est déconseillé de fractionner le plasma en très petites parties aliquotes avant le test. Il faut noter que le résultat du TCA peut être influencé par une série de médicaments fréquemment prescrits. Selon la littérature, les traitements à l'oestrogène conjugué chez l'homme ainsi que la prise de contraceptifs oraux chez la femme entraînent une diminution du TCA<sup>15,16</sup>. Un allongement du TCA a été observé en cas d'administration de diphénylhydantoïne, d'héparine, de warfarine, de naloxone et de produits de contraste pour radiologie<sup>17,18</sup>. Des doses thérapeutiques d'Hirudin ou d'autres inhibiteurs directs de la thrombine peuvent entraîner des temps de coagulation allongés<sup>19</sup>.

Les médicaments antibactériens à base de lipoglycopeptides (tels que l'oritavancine ou la télavancine) peuvent interférer avec les tests de l'APTT. Consultez les notices des médicaments respectifs.

Les résultats peuvent également être influencés par l'anticoagulant choisi (par ex. de l'oxalate au lieu du citrate), ainsi que par l'état de l'échantillon (par ex. hémolytique, lipémique, alimentation artificielle, etc.), tout particulièrement en cas de détermination optique du TCA<sup>12,20,21</sup>.

Ce point est particulièrement vrai en cas de mesure du TCA à l'aide d'un instrument optique. Les déficits d'un facteur de la coagulation sanguine qui devraient conduire à un allongement du temps de coagulation peuvent être compensés ou sembler normaux en raison de la concentration élevée d'un ou plusieurs autres facteurs de la coagulation. De même, la présence d'intermédiaires actifs qui auraient tendance à réduire le temps de coagulation peut aussi masquer des pathologies qui auraient normalement conduit à un allongement du TCA. Des déficits légers ou mineurs de plusieurs facteurs peuvent avoir un effet cumulatif sur l'allongement du TCA. **[ACTIN FSL]** peut donner des résultats de TCA variables dans les échantillons contenant un anticoagulant de type lupique. Le test fonctionnel du TCA dépiste les troubles généraux de la coagulation du système de coagulation endogène. Il est bien connu qu'une faible concentration de facteurs de coagulation FII, FV, FX et qu'une forte concentration de produits de dégradation de la fibrine ou du fibrinogène ont également une influence sur le test<sup>22</sup>.

Les doses thérapeutiques d'inhibiteurs directs de la thrombine ou du facteur Xa peuvent allonger le temps de coagulation TCA<sup>23-27</sup>.

Des résultats de TCA anormaux inattendus doivent toujours être suivis par des études de la coagulation supplémentaires afin de déterminer leur origine.

L'action de l'héparine comme anticoagulant est liée à sa capacité, en conjonction avec un facteur plasmatique, à interférer avec plusieurs aspects du mécanisme de coagulation, ralentissant de ce fait la formation de fibrine (voir « Surveillance d'un traitement à l'héparine non fractionnée par le TCA », page 4). L'héparinase (Dade® Hepzyme®) peut être utilisée comme neutralisant de l'héparine dans le plasma afin d'écartier toute contamination par l'héparine lors des tests de coagulation<sup>28</sup>. De faibles concentrations d'Antithrombine III peuvent diminuer la faculté des patients à répondre au traitement à l'héparine. L'Antithrombine III forme lentement un complexe inactif avec les sérine-protéases coagulantes, la thrombine et les facteurs FIXa, FXa, FXI et FXIIa. L'héparine stimule fortement cette inactivation, ce qui forme la base de l'effet thérapeutique de ces composés polysaccharidiques d'origine naturelle. Ce tests ne permet pas de détecter les troubles plaquettaires qualitatifs ou quantitatifs, les

déficits isolés en facteur FVII et FXIII ou les troubles vasculaires. Le TCA pour des échantillons de patient contenant des anticoagulants non spécifiques de type lupique est allongé si **ACTIN FSL** est utilisé.

Siemens Healthineers a validé l'utilisation de ces réactifs sur divers analyseurs afin d'optimiser les performances du produit et de satisfaire à ses spécifications. Veuillez noter que les applications sur d'autres analyseurs peuvent être validées par le fabricant de l'appareil conformément aux exigences de la DIRECTIVE UE 2017/746 sous sa responsabilité tant que l'usage prévu et la performance ne sont pas modifiés. Les modifications apportées par l'utilisateur ne sont pas sous la responsabilité de Siemens Healthineers dans la mesure où elles peuvent affecter les performances du système et les résultats des dosages. Il est de la responsabilité de l'utilisateur de valider toute modification apportée à ces instructions ou à l'utilisation des réactifs sur les analyseurs autres que ceux mentionnés dans les protocoles d'application Siemens Healthineers ou dans la présente notice d'utilisation.

Les résultats de ce test doivent toujours être interprétés en rapport avec les antécédents médicaux du patient, les signes cliniques et autres constatations.

## Valeurs normales

Les intervalles de référence varient d'un laboratoire à l'autre en fonction de la population ainsi que de la technique, de la méthode, du matériel et du lot de réactifs utilisés. En conséquence, chaque laboratoire doit déterminer ses propres intervalles de référence ou les vérifier chaque fois que l'une ou plusieurs des variables susmentionnées sont modifiées.

Dans une étude menée chez des individus apparemment en bonne santé à l'aide d'un lot spécifique de **ACTIN FSL**, les valeurs suivantes ont été obtenues :

|                           | n   | Valeur médiane<br>[s] | Intervalle de référence de 90 %    |                                     |
|---------------------------|-----|-----------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
|                           |     |                       | 5 <sup>ème</sup> percentile<br>[s] | 95 <sup>ème</sup> percentile<br>[s] |
| Système SYSMEX<br>CA-1500 | 111 | 27,3                  | 25,0                               | 31,3                                |
| Système BCS®              | 111 | 28,6                  | 25,3                               | 33,8                                |

Si nécessaire, les plages de référence d'autres populations comme les groupes pédiatriques doivent également être établies.

**Remarque :** Le document CLSI C28-A2 (cité dans H47-A<sup>29,30</sup>) indique qu'il est possible d'appliquer une approche paramétrique (moyenne de  $\pm 2$  DS). L'hypothèse de cette approche (distribution gaussienne normale) doit toutefois être vérifiée.

Le TCA présentait une sensibilité variable en présence d'inhibiteurs de type lupique<sup>31</sup>. En utilisant **ACTIN FSL**, le TCA dépassait le domaine normal dans 74 % des 65 échantillons de plasma de patients positifs aux tests d'inhibition de la thromboplastine tissulaire (ITT)<sup>32</sup>.

## Caractéristiques des tests

**ACTIN FSL** a été soigneusement préparé afin de fonctionner conformément aux résultats et dans les limites décrites quand il est utilisé pour la détermination du temps de céphaline activée et d'autres procédures de coagulation nécessitant un réactif de céphaline activée.

### Plage de mesure

En raison des conditions liées à l'instrument, le domaine de mesure dépend de l'application du test. Les données de performances spécifiques de l'application sont indiquées dans les guides de référence des instruments utilisés.

### Sensibilité

#### Sensibilité aux facteurs de **ACTIN FSL**

Selon la directive CLSI H47-A2, la combinaison réactif TCA/instrument utilisée doit produire des résultats anormalement allongés pour les plasmas dont l'activité des facteurs de coagulation est inférieure à 30 % pour les facteurs FVIII, FIX et FXI. La directive CLSI H47-A2 recommande de déterminer les niveaux de sensibilité par dilution en série du plasma normal en plasma déficient. Idéalement, les niveaux de sensibilité déterminés par cette méthode doivent se situer entre 30 et 45 %.

Les niveaux de sensibilité aux facteurs déterminés par cette méthode dépendent toutefois vivement du plasma déficient utilisé<sup>33</sup>.

### Sensibilité à l'héparine

Pour déterminer la sensibilité à l'héparine, 54 échantillons provenant de patients recevant de l'héparine non fractionnée ont été analysés. En comparant le TCA obtenu avec **ACTIN FSL** et l'activité de l'héparine mesurée avec Berichrom Heparin, un coefficient de corrélation  $r = 0,718$  a été observé sur l'instrument SYSMEX CS-2500. Chaque laboratoire doit déterminer son propre domaine thérapeutique pour l'héparine à l'aide de la méthode ex vivo, conformément à la directive CLSI H57-A2.

### Sensibilité au lupus<sup>34</sup>

En testant un panel d'échantillons négatifs aux anticoagulants lupiques provenant de donneurs apparemment sains et 97 échantillons de plasma congelé disponibles dans le commerce provenant de patients positifs aux anticoagulants lupiques (déterminés par le dRVVT, le TP et le temps de thrombine), la sensibilité suivante a été observée :

Sensibilité de **ACTIN FSL**

| Réactif TCA      | Sensibilité (%)<br>Seuil du 95 <sup>ème</sup> percentile | Sensibilité (%)<br>Seuil du 99 <sup>ème</sup> percentile |
|------------------|--|--|
| <b>ACTIN FSL</b> | 95,9   | 82,5   |

### Précision

Des études de précision recourant aux méthodologies indiquées dans cette notice montrent que les tests de TCA correctement effectués doivent entraîner une déviation standard (DS) qui correspond à un coefficient de variation (CV) inférieur à 3 % dans le domaine normal. La précision dépend des conditions liées à l'instrument. Les données de performances spécifiques de l'application sont indiquées dans les guides de référence des instruments utilisés.

La reproductibilité a été évaluée par Siemens Healthineers pour TCA avec Dade® Actin® FSL Réactif pour Temps de Céphaline Activée d'après les informations sur les essais d'aptitude publiquement disponibles en 2019. Le % CV médian de reproductibilité globale était < 8 % en incluant les facteurs de variabilité du lot, de l'instrument, du laboratoire et de l'opérateur.

### Assistance technique

Pour obtenir une assistance technique, veuillez contacter votre fournisseur ou distributeur local.  
siemens-healthineers.com

### Version actuelle des Protocoles d'Application

**ACTIN FSL** peut être combiné à divers analyseurs de coagulation automatisés. Siemens Healthineers fournit des guides de référence/protocoles d'application pour les analyseurs de coagulation répertoriés dans la section « Matériel et autres réactifs nécessaires », page 3 via le lien dédié ci-dessous :

siemens-healthineers.com/rg

Siemens Healthineers surveillant en permanence la performance et la sécurité du produit, les utilisateurs doivent s'assurer qu'ils utilisent la révision appropriée des instructions relatives aux lots de produits utilisés. Vérifier régulièrement la mise à disposition de nouvelles révisions des étiquettes électroniques pour s'assurer d'utiliser le produit en toute sécurité.

Le numéro de version de la notice d'utilisation (IFU) est indiqué sur l'étiquette de la boîte de chaque produit. Siemens Healthineers garantit que tous les lots de produits portant le même numéro de version de notice d'utilisation (IFU) sont compatibles avec l'étiquette électronique fournie via [siemens-healthineers.com/eIFU](http://siemens-healthineers.com/eIFU).

### Littérature

1. Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:864-73.
2. Leung LLK. Perioperative evaluation of bleeding diathesis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006;457-61.

3. Eikelboom JW, Hirsh J. Monitoring unfractionated heparin with the aPTT: Time for a fresh look. *Thromb Haemost.* 2006;96:547-52.
4. Bates SM, Johnston M, Hirsh J, et al. Use of a fixed activated partial thromboplastin time ratio to establish a therapeutic range for unfractionated heparin. *Arch Intern Med.* 2001;161:385-91.
5. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin. The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:188S-203S.
6. Marlar RA, Clement B, Gausman J. Activated partial thromboplastin time monitoring of unfractionated heparin therapy: Issues and recommendations. *Semin Thromb Hemost.* 2017;43:253-60.
7. Teruya J, West AG, Suell MN. Lupus Anticoagulant Assays. Questions answered and to be answered. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131:885-9.
8. Fritsma GA, Dembitzer FR, Randhawa A, et al. Recommendations for appropriate activated partial thromboplastin time reagent selection and utilization. *Am J Clin Pathol.* 2012;137:904-8.
9. Kershaw G. Performance of Activated Partial Thromboplastin Time (APTT): Determining Reagent Sensitivity to Factor Deficiencies, Heparin, and Lupus Anticoagulants. *Methods Mol Biol.* 2017;1646:75-83.
10. Levy JH, Szlam F, Wolberg AS, et al. Clinical use of the activated partial thromboplastin time and prothrombin time for screening: a review of the literature and current guidelines for testing. *Clin Lab Med.* 2014;34:453-77.
11. Kumano O, Ieko M, Naito S, et al. APTT reagent with ellagic acid as activator shows adequate lupus anticoagulant sensitivity in comparison to silica-based reagent. *J Thromb Haemost.* 2012;10:2338-43.
12. Olson JD, Arkin CF, Brandt JT, et al. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: laboratory monitoring of unfractionated heparin therapy. *Arch Pathol Lab Med.* 1998;122:782-98.
13. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document **H21-A5** [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.
14. Hattersley PG, Hayse D. The effect of increased contact activation time on the activated partial thromboplastin time. *Am J Clin Pathol.* 1976;66:479-82.
15. Ambrus JL, Schimert G, Lajos TZ, et al. Effect of antifibrinolytic agents and estrogens on blood loss and blood coagulation factors during open heart surgery. *J Med.* 1971;2:65-81.
16. Prasad RN, Koh SC, Viegas OA, et al. Effects on hemostasis after two-year use of low dose combined oral contraceptives with gestodene or levonorgestrel. *Clin Appl Thromb Hemost.* 1999;5:60-70.
17. Solomon GE, Hilgartner MW, Kutt H. Coagulation defects caused by diphenylhydantoin. *Neurology.* 1972;22:1165-71.
18. Young DS, editor. *Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests*, 5th ed. Washington: AACC Press; 2000.
19. Greinacher A, Warkentin TE. The direct thrombin inhibitor hirudin. *Thromb Haemost.* 2008;99:819-29.
20. Soloway HB, Cox SP, Donahoo JV. Sensitivity of the activated partial thromboplastin time to heparin: effect of anticoagulant used for sample collection. *Am J Clin Pathol.* 1973;59:760-2.
21. Lippi G, Franchini M, Montagnana M, et al. Quality and reliability of routine coagulation testing: can we trust that sample? *Blood Coag Fibrinolysis.* 2006;17:513-9.
22. Thomas L, Chapter 16 in: *Clinical Laboratory Diagnostics (Labor und Diagnose)*. 8th ed. TH Books; 2016.
23. Van Blerk M, Bailleul E, Chatelain B, et al. Influence of dabigatran and rivaroxaban on routine coagulation assays. A nationwide Belgian survey. *Thromb Haemost.* 2015 Jan;113(1):154-64. DOI: 10.1160/TH14-02-0161.
24. Greinacher A, Warkentin TE. The direct thrombin inhibitor hirudin. *Thromb Haemost.* 2008;99:819-29.
25. Funk DM. Coagulation assays and anticoagulant monitoring. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program.* 2012;460-5. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.460-465.

26. Harder S, Graff J, Klinkhardt U, et al. Transition from argatroban to oral anticoagulation with phenprocoumon or acenocoumarol: effects on prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and Ecarin Clotting Time. *Thromb Haemost.* 2004;91:1137-45.
27. Kitchen S, Gray E, Mackie I, et al., BCSH committee. Measurement of noncoumarin anticoagulants and their effects on tests of Haemostasis: Guidance from the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2014;166:830–41. DOI: 10.1111/bjh.12975.
28. Harenberg J, Reichel T, Malsch R, et al. Multicentric evaluation of heparinase on aPTT, thrombin clotting time and a new PT reagent based on recombinant human tissue factor. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1996;7:453-458.
29. NCCLS. One-Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test; Approved Guideline. NCCLS document **H47-A** [ISBN 1-56238-301-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Wayne, PA 19087, 1996
30. NCCLS. How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Second Edition. NCCLS document **C28-A2** [ISBN 1-56238-406-6]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2000
31. Mannucci PM, Canciani MT, Mari D, et al. The varied sensitivity of partial thromboplastin and prothrombin time reagents in the demonstration of the lupus-like anticoagulant. *Scand J Haematol.* 1979;22:423-32.
32. Schleider MA, Nachman RL, Jaffe EA, et al. A clinical study of the lupus anticoagulant. *Blood.* 1976;48:499-509.
33. Lawrie AS, Kitchen S, Efthymiou M, et al. Determination of APTT factor sensitivity- the misleading guideline. *Int J Lab Hematol.* 2013;35:652-657.
34. Wissel T, Wagner C. Lupus anticoagulants sensitivity of Siemens APTT reagents. *J Thromb Haemost.* 2013;Suppl.2:1167.
35. Vandiver JW, Vondracek TG. Antifactor Xa Levels versus Activated Partial Thromboplastin Time for Monitoring Unfractionated Heparin. *Pharmacotherapy.* 2012;32(6):546–58.

## Définition des symboles

Les symboles suivants peuvent apparaître sur les étiquettes des produits :

|   |   |  |  |
|---|---|--|--|
|    | Ne pas réutiliser   |     | Utiliser jusque                                    |
|    | Code du lot   |     | Référence du catalogue                             |
|    | Attention voir notice d'instructions  |     | Fabricant  |
|    | Mandataire dans la Communauté européenne  |     | Contenu suffisant pour « n » tests                 |
|    | Risques biologiques   |     | Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>   |
|    | Limites de température  |     | Consulter les instructions d'utilisation           |
|    | Non stérile   |     | Marquage CE  |
|    | Marquage CE avec numéro d'identification de l'organisme notifiéLe numéro d'identification de l'organisme notifié peut différer. |    | Contenu  |
|    | Volume de reconstitution  |    | Niveau   |
|   | Maintenir hors de portée de la lumière du soleil et de la chaleur   |   | Avertissement                                      |
|  | Danger  |  | Dispositif de prescription (États-Unis uniquement) |
|  | Code-barres d'identification d'appareil (UDI)   |  | Numéro d'autorisation REACH xx/xx/xx               |

## Informations légales

Actin, Atellica, BCS, Ci-Trol, Dade et Hepzyme sont des marques commerciales de Siemens Healthineers.

SYSMEX est une marque commerciale de SYSMEX CORPORATION.

Toutes les autres marques de commerce appartiennent à leurs détenteurs respectifs.

© Siemens Healthineers, 2010–2021. Tous droits réservés.

### Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH  
Henkestraße 127  
91052 Erlangen  
Germany  
Phone: +49 9131 84-0  
siemens-healthineers.com



### Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76  
35041 Marburg  
Germany  
siemens-healthineers.com