

# Thromborel® S

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

## Thromboplastine calcique humaine

### Domaines d'utilisation

Le Réactif Thromborel® S permet de mesurer le Temps de Quick (TQ - ou Temps de Thromboplastine, TP) , ainsi que l'activité des Facteurs II, V, VII et X de la coagulation en association avec les facteurs exempts correspondants.

### Intérêt diagnostique

La mesure du Temps de Quick à l'aide du Réactif Thromborel® S permet un dépistage rapide et sensible des troubles de la coagulation au niveau de la voie exogène (Facteurs II, V, VII et X). Sa grande sensibilité vis-à-vis de ces facteurs le rend particulièrement adapté pour les indications suivantes :

- La mise en place et la surveillance d'un traitement par anticoagulants oraux avec antagonistes de la vitamine K<sup>1-3</sup>.
- Dépistage des déficits congénitaux en facteurs de la voie exogène de la coagulation.
- Dépistage des déficits acquis en facteurs de la coagulation.
- Surveillance de la fonction hépatique dans les maladies du foie.

Le Réactif Thromborel® S utilisé en association avec les plasmas exempts correspondants permet de mesurer l'activité individuelle des Facteurs II, V, VII et X de la coagulation.

Différents appareils de coagulation photo-optiques permettent en plus d'obtenir la valeur du fibrinogène dérivé pendant la mesure du temps de Quick.

### Principe de la méthode

Le processus de coagulation est déclenché par l'incubation du plasma avec des quantités optimales de thromboplastine et de calcium ; on mesure ensuite le temps qui s'écoule jusqu'à la formation du caillot de fibrine.

### Réactifs

#### Remarque

Le réactif Thromborel® S peut être utilisé manuellement ou sur un automate de coagulation. Siemens Healthcare Diagnostics propose des guides de référence (fiches d'application) pour plusieurs automates de coagulation. Les Guides de référence (fiches d'application) contiennent des informations sur les performances et l'utilisation des différents associations réactifs / automates, qui peuvent différer de celles mentionnées dans la présente notice. Le cas échéant, les informations contenues dans les Guides de référence (fiches d'application) annulent et remplacent celles contenues dans la présente notice. En outre, consulter le guide d'utilisation édité par le fabricant de l'automate !

### Contenu des conditionnements

10 x → 4 ml, [REF] OUHP29

10 x → 10 ml, [REF] OUHP49, [REF] 10484202

Chaque coffret de Thromborel® S contient un tableau des valeurs ISI spécifiques du lot et de l'automate.

## Composition

Réactif Thromborel® S : thromboplastine lyophilisée, obtenue à partir de placenta humain ( $\leq 60$  g/l), additionnée de chlorure de calcium (environ 1,5 g/l) et de stabilisateurs

Conservateurs : gentamicine (0,1 g/l),  
5-chloro-2-méthyl-4-isothiazol-3-one et  
2-méthyl-4-isothiazol-3-one ( $< 15$  mg/l)

## Avertissements et précautions d'emploi

Réservé à un usage de diagnostic *in vitro*.



### avertissement! Thromborel® S

**H317** : Peut provoquer une allergie cutanée.

**P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501** : Porter des gants de protection / des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage. Les vêtements de travail contaminés ne devraient pas sortir du lieu de travail. EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU : laver abondamment à l'eau et au savon. En cas d'irritation ou d'éruption cutanée : consulter un médecin. Éliminer les contenus et les contenants conformément à toutes les réglementations locales, régionales et nationales.

Fiches de Données de Sécurité (FDS) sur le site [www.siemens.com/diagnostics](http://www.siemens.com/diagnostics).

Le Réactif Thromborel® S est préparé à partir de placentas humains. Certaines étapes du processus de fabrication permettent d'éliminer et / ou d'inactiver les virus éventuellement présents. Indépendamment de cela, tout produit obtenu à partir de tissu ou de liquide humain doit être manipulé avec les précautions nécessaires en cas de risque biologique, dans la mesure où on ne peut exclure totalement tout risque d'infection.

## Préparation des réactifs

Reconstituer le réactif Thromborel® S avec la quantité d'eau distillée ou déminéralisée indiquée sur l'étiquette du flacon et bien mélanger en retournant le flacon 8 à 10 fois, puis chauffer le réactif à 37 °C avant utilisation. Remarque : après avoir atteint 37 °C, le réactif doit être incubé à cette température pendant 30 minutes. En cas d'utilisation d'un bain-marie, un temps d'incubation total de 45 minutes est conseillé. Le réactif doit être soigneusement mélangé avant utilisation.

## Stabilités et conditions de conservation

Non ouvert, le Réactif Thromborel® S se conserve à 2 à 8 °C jusqu'à la date indiquée sur l'étiquette.

Stabilité après reconstitution :

à 37 °C	8 heures (flacon ouvert)
à 15 à 25 °C	2 jours (flacon ouvert)
à 2 à 8 °C	5 jours (flacon fermé)

Les données de stabilité sur les appareils de coagulation sont indiquées dans les manuels de référence (protocoles d'application) des différents appareils de coagulation.

**Remarque concernant la péremption du réactif** : si les valeurs de contrôle sont trouvées en dehors du domaine théorique du contrôle utilisé (par ex. le Plasma de contrôle N), cela indique que le réactif est périmé.

## Matériel et autres réactifs nécessaires

Plasma de contrôle N ou Dade® Ci-Trol® Niveau 1

Plasma de contrôle P, Dade® Ci-Trol® Niveau 2 ou Dade® Ci-Trol® Niveau 3

TP-Multicalibrateur (Pour obtenir des informations détaillées sur l'utilisation, consulter la notice d'utilisation)  
 Plasma standard humain ou plasma normal frais<sup>3</sup> pour déterminer le temps de réaction du plasma normal  
 Solution citrate de sodium (0,11 mol/l ou 3,2 %) pour les prélèvements sanguins  
 Eau distillée ou désionisée sans conservateurs  
 Tubes en plastique  
 Pipettes en plastique pour le transfert des échantillons  
 Pipettes pour la mesure exacte de 10,0 ml, 1,0 ml, 0,20 ml et 0,10 ml  
 Appareil de coagulation

## Echantillons à tester

Pour obtenir les plasmas, prélever 1 volume de solution citrate de sodium (0,11 mol/l) avec 9 volumes de sang veineux et mélanger avec précaution en évitant la formation de mousse. Centrifuger l'échantillon sanguin à 1500 x g pendant au moins 15 minutes à température ambiante. Conserver à température ambiante dans le tube fermé.

Ne pas conserver sur de la glace ni entre 2 à 8 °C car l'activation du facteur VII par le froid peut fausser les résultats.

Le plasma doit être testé dans les 24 heures suivant le prélèvement sanguin. Ne pas conserver les échantillons à 37 °C pendant plus de cinq minutes. Si le patient suit un traitement anticoagulant par héparine et coumarine, les résultats peuvent varier en fonction de la durée de conservation.

Consulter le document CLSI H21-A5 pour connaître le détail de la préparation et de la conservation des échantillons<sup>4</sup>.

## Réalisation du test

### Réalisation manuelle :

Pipeter dans un tube à essai préchauffé à 37 °C	
Plasma citraté	100 µl
Laisser incuber 1 minute à 37 °C	
Réactif Thromborel® S (thermostaté à 37 °C)	200 µl
Déclencher le chronomètre ou la chambre de mesure de l'appareil de coagulation au moment de l'addition du Réactif Thromborel® S, et mesurer le temps de coagulation.	

### Contrôle de qualité interne

Domaine normal : Plasma de contrôle N ou Dade® Ci-Trol® Niveau 1

Domaine thérapeutique : Plasma de contrôle P, Dade® Ci-Trol® Niveau 2 ou Dade® Ci-Trol® Niveau 3

Au début de chaque test, à chaque changement de flacon de réactif, après chaque calibration et au moins toutes les 8 heures sur une même journée de travail, tester deux contrôles (un dans le domaine normal et un dans le domaine thérapeutique). Traiter les contrôles comme des échantillons de patients. Chaque laboratoire doit déterminer son propre domaine de contrôle de qualité, soit à partir des valeurs théoriques et domaines de confiance indiqués par le fabricant, soit à partir de valeurs de contrôles déterminées dans le laboratoire.

Si les valeurs de contrôle se retrouvent hors de leur domaine défini, vérifier l'appareil, le réactif et l'étalonnage. Ne pas valider les valeurs obtenues pour l'échantillon de patient tant que l'origine d'une valeur aberrante n'a pas été identifiée et corrigée.

## Calcul des résultats d'analyse

Le résultat peut être exprimé en secondes, en % de la normale, en Rapport Prothrombinique (RP), ou en Ratio Normalisé International (INR). La surveillance d'un traitement par anticoagulants oraux avec antagonistes de la vitamine K doit être rapportée uniquement avec les résultats du temps de prothrombine (TP) exprimés en INR, comme le recommandent les directives officielles et la littérature<sup>3</sup>.

Pour le Rapport Prothrombinique, diviser le temps de réaction de l'échantillon à tester par celui du pool de plasmas normaux (par ex. le Plasma standard humain) :

$$RP = \frac{\text{Temps de réaction de l'échantillon (sec)}}{\text{Temps de réaction du plasma normal (sec)}}$$

Si on utilise pour le calcul du Rapport Prothrombinique un plasma normal dont le RP n'est pas égal à 1,0, il doit en être tenu compte dans le calcul du RP de ce plasma :

$$RP = \frac{\text{Temps de réaction de l'échantillon (sec)} \times \text{RP du plasma normal}}{\text{Temps de réaction du plasma normal (sec)}}$$

L'utilisation de l'Index de Sensibilité International (ISI) permet de convertir le Rapport Prothrombinique obtenu en valeur internationalement comparable. On obtient ainsi le Rapport Normalisé International (INR) :  $INR = RP^{ISI}$

Le Réactif Thromborel® S est calibré par rapport à des préparations de référence en thromboplastine internationales par le dosage de plasmas normaux et de plasmas de patients sous anticoagulants oraux en phase stable. La valeur ISI du Réactif Thromborel® S est indiquée dans le tableau des valeurs spécifiques à chaque lot.

### Etablissement de la courbe d'étalonnage en % de la normale

Pour le calcul du résultat en % de la normale, se reporter au manuel de référence (protocole d'application) de l'appareil de coagulation utilisé.

### Fibrinogène dérivé

En utilisant le Réactif Thromborel® S dans un test approprié sur un appareil de coagulation photo-optique Siemens ou SYSMEX, on peut également déduire la concentration de fibrinogène par analyse de la modification du signal optique pendant la mesure du Temps de Quick. Pour cela, utiliser comme courbe d'étalonnage la courbe-mère indiquée pour le fibrinogène dérivé dans le tableau des valeurs spécifiques à chaque lot.

### Limites du test

Les échantillons normaux supplémentés avec des concentrations d'héparine dépassant 0,6 U/ml ont donné des résultats anormaux. Toutefois, le réactif Thromborel® S peut être utilisé pour surveiller l'administration de dosages simultanés d'héparine et d'anticoagulants oraux. Les inhibiteurs des anticoagulants de type lupique peuvent influencer le temps de prothrombine et donner des INR qui ne reflètent pas avec exactitude le niveau réel d'anticoagulation<sup>5</sup>.

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

Le choix de l'anticoagulant (p. ex. de l'oxalate au lieu du citrate) et l'état de l'échantillon (p. ex. hémolytique, lipémique, alimentation artificielle, etc.) peut influencer les résultats du TP et du fibrinogène dérivé. Ceci est particulièrement vrai pour les mesures de TP réalisées avec des appareils optiques. L'hirudine ou d'autres inhibiteurs directs de la thrombine à dose thérapeutique peuvent allonger les temps de prothrombine<sup>6-8</sup>.

Les résultats du fibrinogène dérivé compris dans le domaine de référence peuvent être directement rapportés. Les résultats non compris dans le domaine de référence doivent être à nouveau mesurés par une méthode de détermination du fibrinogène standard, par exemple, la méthode Fibrinogène avec le réactif Dade® Thrombin ou Multifibren® U. Le dosage du fibrinogène dérivé n'est pas adapté aux patients atteints de dysfibrinogénémie<sup>9</sup> et aux patients

dont le TP est allongé, par exemple, sous anticoagulant oral<sup>10,11</sup>. Dans le traitement thrombolytique, le fibrinogène dérivé et la détermination du fibrinogène par la technique de Clauss peuvent dévier et doivent être pris en compte dans le contrôle du traitement. Les substituts de plasma sanguin contenant de l'amidon hydroxyéthyle (HES) peuvent interférer avec l'analyse. En conséquence, il est recommandé de ne pas analyser les échantillons de plasma contenant de tels substituts avec la méthode du fibrinogène dérivé du TP.

Siemens a validé l'utilisation de ces réactifs sur plusieurs analyseurs afin d'optimiser les performances du produit et répondre à ses spécifications. Les modifications apportées par l'utilisateur ne sont pas sous la responsabilité de Siemens 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 toutes modifications apportées à ces instructions ou à l'utilisation des réactifs sur les analyseurs autres que ceux mentionnés dans les protocoles d'application Siemens 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 valeurs obtenues sur des sujets sains varient d'un laboratoire à l'autre selon la méthode utilisée. Aussi chaque laboratoire doit-il déterminer ses propres domaines de référence en se basant sur la technique et l'appareil de coagulation qu'il utilise.

Dans des études sur le système SYSMEX CA-7000 sur des patients en apparente bonne santé, les intervalles de référence suivants (du 2,5<sup>ème</sup> au 97,5<sup>ème</sup> percentile) ont été déterminés :

Substance à analyser	Échantillons n =	2,5 <sup>ème</sup> au 97,5 <sup>ème</sup> percentile
TP	158	9,8–12,1 secondes
Fibrinogène dérivé	124	1,7–3,2 g/l
TP (% de la valeur normale) <sup>12</sup>		70–130 %

## Valeurs thérapeutiques

Les zones d'efficacité thérapeutique pour l'INR peuvent varier selon l'indication des traitements aux anticoagulants oraux<sup>2</sup>.

## Caractéristiques du (des) test(s)

### Précision

La précision de la mesure du TQ varie fortement selon la méthode utilisée. La précision du Réactif Thromborel® S sur le système BCT® a été déterminée à l'aide de plasmas de contrôle normaux et pathologiques, testés 8 fois sur 5 jours. Le coefficient de variation dans la série (répétabilité) a été trouvé entre 0,7 % et 1,2 %, et celui de jour à jour (reproductibilité) a été trouvé entre 1,5 % et 2,2 %.

### Comparaison avec une autre méthode



















Une étude comparative entre le Réactif Thromborel® S et la British Comparative Thromboplastin a donné un coefficient de corrélation de 0,979, et une bonne concordance numérique des valeurs en % de la normale<sup>13</sup>.

## Littérature

1. Quick AJ, Stanly-Brown M, Bancroft FW. A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. *Am J Med Sci.* 1935;190:501-11.
2. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest.* 2008; 133:160S-198S.
3. Poller L. The prothrombin time. WHO/LAB/98.3. 1998.

4. 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, Pennsylvania 1908781898 USA, 2008.
5. Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M, et al. Laboratory control of oral anticoagulant treatment by the INR system in patients with the antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulant. Results of a collaborative study involving nine commercial thromboplastins. Br J Haematol. 2001;115:672-8.
6. Tobu M, Iqbal O, Messmore HL, et al. Influence of different anticoagulant agents on fibrinopeptide A generation. Clin Appl Thromb Hemost. 2003;9:273-92.
7. Fenyvesi T, Joerg I, Harenberg J. Influence of Lepirudin, Argatroban, and Melagatran on prothrombin time and additional effect of oral anticoagulation. Clin Chem. 2002;48:1791-4.
8. Tobu M, Iqbal O, Hoppensteadt D, et al. Anti-Xa and anti-IIa drugs alter International Normalized Ratio measurements: Potential problems in the monitoring of oral anticoagulants. Clin Appl Thromb Hemost. 2004;10:301-9.
9. Llamas P, Santos AB, Outeiriño J, et al. Diagnostic utility of comparing fibrinogen Clauss and prothrombin time derived method. Thromb Res. 2004; 114: 73-4.
10. Wagner C, Dati F. Fibrinogen. In: Thomas L, ed. Clinical Laboratory Diagnostics. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998:609-12.
11. De Cristofaro R, Landolfi R. Measurement of plasma fibrinogen concentration by the prothrombin-time-derived method: applicability and limitations. Blood Coagul Fibrinolysis. 1998 Apr;9(3):251-9.
12. Wagner C, Dati F. Prothrombin time (PT) test. In: Thomas L, ed. Clinical Laboratory Diagnostics. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998:599-601.
13. Barthels M, Bruhn HD, Duckert F, et al. Bestimmung der Thromboplastinzeit mit einem neuen standardisierten Thromboplastin aus menschlicher Plazenta: Ergebnisse einer kooperativen Studie. J Clin Chem Clin Biochem. 1987;25:267-80.

## Définition des symboles

	Ne pas réutiliser		Utiliser jusqu'à
	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
	Contenu		Volume de reconstitution
	Niveau		Maintenir hors de portée de la lumière du soleil et de la chaleur

BCT, Ci-Trol, Dade, Multifibren et Thromborel sont des marques commerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.

SYSMEX est une marque commerciale de SYSMEX CORPORATION.

© 2010 Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH.

Tous droits réservés.



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH  
Emil-von-Behring-Str. 76  
35041 Marburg/Germany

**Siemens Healthcare Headquarters**

Siemens Healthcare GmbH  
Henkestraße 127  
91052 Erlangen/Germany  
Phone: +49 9131 84-0  
[siemens.com/healthcare](http://siemens.com/healthcare)