

# TEMPS DE PROTHROMBINE/ (PT/INR)

Le test PT/INR i-STAT® permet de déterminer le temps de prothrombine pour le sang total. Il est utilisé pour la surveillance des traitements par anticoagulant oral (Coumadine ou warfarine). Il détermine le temps nécessaire pour activer complètement la voie extrinsèque de la cascade de coagulation, après initiation (activation) au moyen d'une thromboplastine.

Dans le test de temps de prothrombine, la coagulation est initiée en mélangeant l'échantillon avec une thromboplastine tissulaire. Dans les tests de temps de prothrombine classiques, l'activation complète est signalée par la conversion, par la thrombine activée, du fibrinogène en fibrine et par la détection de caillots extensifs ou localisés par des moyens mécaniques ou optiques. Le test PT/INR i-STAT est analogue, si ce n'est que le point d'aboutissement est indiqué par la conversion d'un substrat de la thrombine autre que le fibrinogène. Cette conversion est détectée au moyen d'un capteur électrochimique.

Le substrat est la H-D-phénylalaninyl-pipécolyl-arginine-p-amino-p-méthoxydiphénylamine, qui possède la structure suivante :



La thrombine clive la liaison amide au niveau du carboxy-terminal du résidu arginine (qui est indiqué par deux traits) parce que la liaison ressemble structurellement à la liaison thrombine-amide clivée du fibrinogène. Le produit de la réaction thrombine-substrat est la tripeptide phénylalaninyl - Pipécolyl - Arginine électrochimiquement inerte, et le composé électroactif  $\text{NH}_3^+ - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH - C}_6\text{H}_4 - \text{OCH}_3$ . La formation du composé électroactif est détectée par ampérométrie et le temps de détection est mesuré.

Le résultat du test PT/INR est indiqué sous forme de rapport normalisé international (INR) et éventuellement en secondes. L'INR est le mode d'expression des résultats recommandé pour la surveillance des traitements par anticoagulant oral.<sup>1</sup> Le temps de prothrombine i-STAT moyen normal (en secondes) et l'ISI sont déterminés selon les recommandations du WHO (OMS), dans un établissement agréé par le CAP. Les résultats sous forme d'INR sont calculés à l'aide de l'équation suivante :

$$\text{INR} = \frac{\left[ \text{i-STAT prothrombin time du patient (sec)} \right]^{1.5}}{\left[ \text{i-STAT prothrombin time normal moyen (sec)} \right]^{1.5}}$$

Le résultat en secondes, qui peut être affiché en option, rend compte des temps de prothrombine du plasma classiques. Le temps indiqué découle du résultat de PT/INR et de l'équation ci-dessous, avec un ISI de 1,05 et un temps de prothrombine du plasma normal moyen de 12 secondes.

$$\text{INR} = \frac{\left[ \text{Temps de prothrombine du plasma du patient (sec)} \right]^{1.5}}{\left[ \text{Temps de prothrombine normal moyen du plasma (sec)} \right]^{1.5}}$$

Si les résultats semblent ne pas correspondre à l'évaluation clinique, un second échantillon doit être prélevé et une seconde analyse effectuée avec une autre cartouche.

## Utilisation prévue

Le temps de temps de prothrombine i-STAT PT permet de surveiller les patients qui reçoivent un traitement anticoagulant par voie orale, par exemple le Coumadin ou, plus généralement, la warfarine.

## Contenu

Chaque cartouche i-STAT PT/INR est équipée d'une chambre de prélèvement des échantillons, de capteurs pour détecter le point d'aboutissement de la coagulation et des réactifs déshydratés nécessaires pour initier et permettre la coagulation. Des composants de matrice inerte et des réactifs sont appliqués sur une section du canal du capteur. Ils comportent les substances réactives suivantes :

Ingrédient réactif	Origine biologique	Quantité minimale
Thromboplastine tissulaire recombinée	Humaine	0,18 mg
Héparinase I	<i>Flavobacterium heparinum</i>	0,018 IU
Substrat de thrombine	Non applicable	0,4 µg

## Traçabilité métrologique

Le test de temps de prothrombine (PT/INR) du système i-STAT mesure le rapport normalisé international (sans unité) qui exprime l'intervalle de temps relatif requis pour une activation complète, par la thromboplastine, de la cascade de coagulation dans le sang capillaire ou veineux total, pour une surveillance *in vitro* des traitements par anticoagulant oral (Coumadin ou warfarine). Les valeurs PT/INR affectées aux témoins i-STAT sont étalonnées sur les procédures de mesure de référence internationale de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et sur la Préparation de référence internationale recommandée par l'OMS.<sup>2</sup> Les témoins du système i-STAT sont validés uniquement pour une utilisation avec le système i-STAT et les valeurs affectées ne sont pas forcément utilisables avec d'autres méthodes. Pour plus d'informations sur la traçabilité métrologique, s'adresser à Abbott Point of Care Inc.

## Valeurs attendues

<u>Test/Abréviation</u>	<u>Unités</u>	<u>Plage clinique vérifiée</u>
Temps de prothrombine/ (PT/INR)	INR	0,9 - 6,0*

\*Les caractéristiques de fonctionnement de la mesure PT/INR i-STAT n'ont pas été établies pour des INR supérieures à 6,0.

## Caractéristiques de fonctionnement

Les données de fonctionnement types résumées ci-dessous ont été recueillies dans des centres de soins par des professionnels de la santé formés à l'utilisation du système i-STAT et aux méthodes de comparaison.

## Imprécision

Dans le cadre de premières études, des données d'imprécision ont été rassemblées pour les échantillons de sang veineux total et de sang capillaire total. Les données d'imprécision pour les échantillons de sang veineux total ont été prélevés en double sur deux sites cliniques. Les données d'imprécision pour les échantillons de sang capillaire total ont été prélevés en double sur un site clinique à l'aide d'un seul bâtonnet capillaire. Le tableau ci-après résume ces données.

Statistique	Site 1 (veineux)	Site 2 (veineux)	Site 3 (capillaire)
n	181	102	33
Moyenne (INR)	2,6	2,4	2,5
CV (%)	4,7%	4,0%	4,6%

Les données d'imprécision pour des contrôles de plasma lyophilisé ont été rassemblées lors d'études effectuées dans un établissement de Abbott Point of Care Inc. et pendant des essais cliniques. L'E.T. et le CV en % sont caractéristiques de la performance actuelle. Les valeurs moyennes applicables des contrôles de plasma lyophilisé sont indiquées dans les fiches de valeurs de référence actuelles.

Plasma témoin	Moyenne	E.T.	CV (%)
Niveau 1	1,1 (INR)	0,05	4,5%
Niveau 2	2,5 (INR)	0,17	6,9%

### Intervalle de référence

Dans une étude destinée à déterminer un intervalle de référence pour le PT/INR, des échantillons veineux ont été prélevés dans des tubes en plastique sur des volontaires en bonne santé, et le sang total a été analysé avec un même lot de cartouches sur le système i-STAT. Des échantillons capillaires ont été prélevés sur les mêmes volontaires avec Softclick Pro (réglé sur 3) et analysés sur le même lot de cartouches. Les intervalles de référence de l'INR dans les échantillons veineux et capillaires ont été déterminés conformément à la directive C28-A2 du CLSI.<sup>3</sup> Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau ci-après :

Statistique	Sang veineux total	Sang capillaire total
n	120	119
Moyenne (INR)	1,0	1,0
E.T.	0,1	0,1
Plage de référence (INR)	0,8 - 1,2	0,8 - 1,2

En raison des nombreuses variables qui peuvent affecter le résultat de PT/INR, il est recommandé à chaque laboratoire d'établir son propre intervalle de référence.

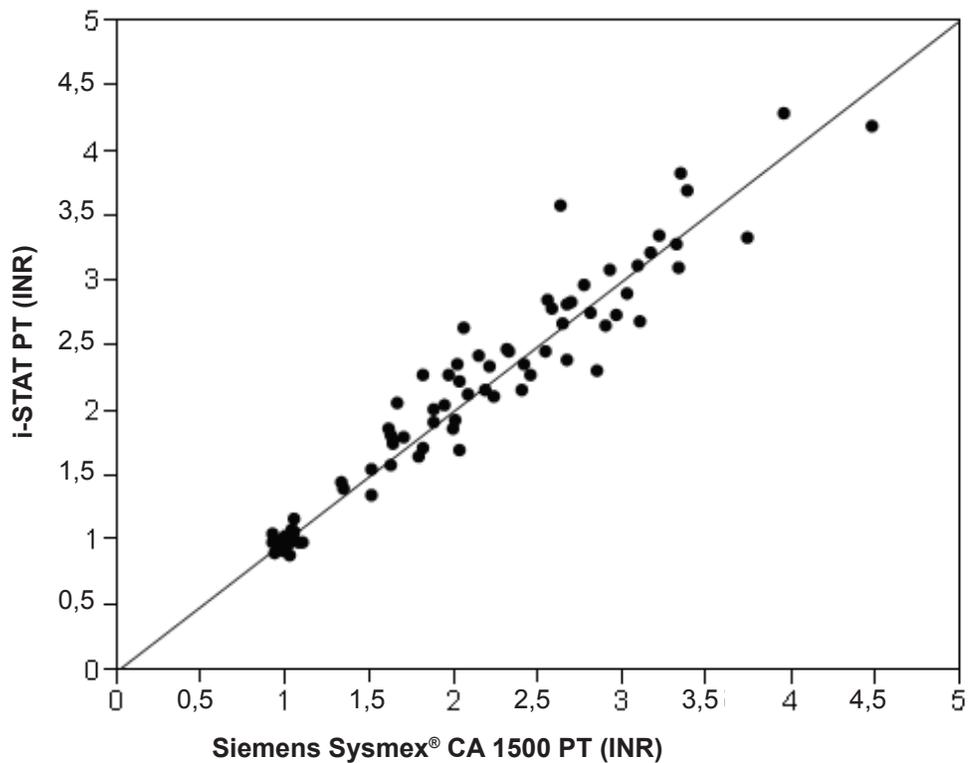
### Comparaison des méthodes

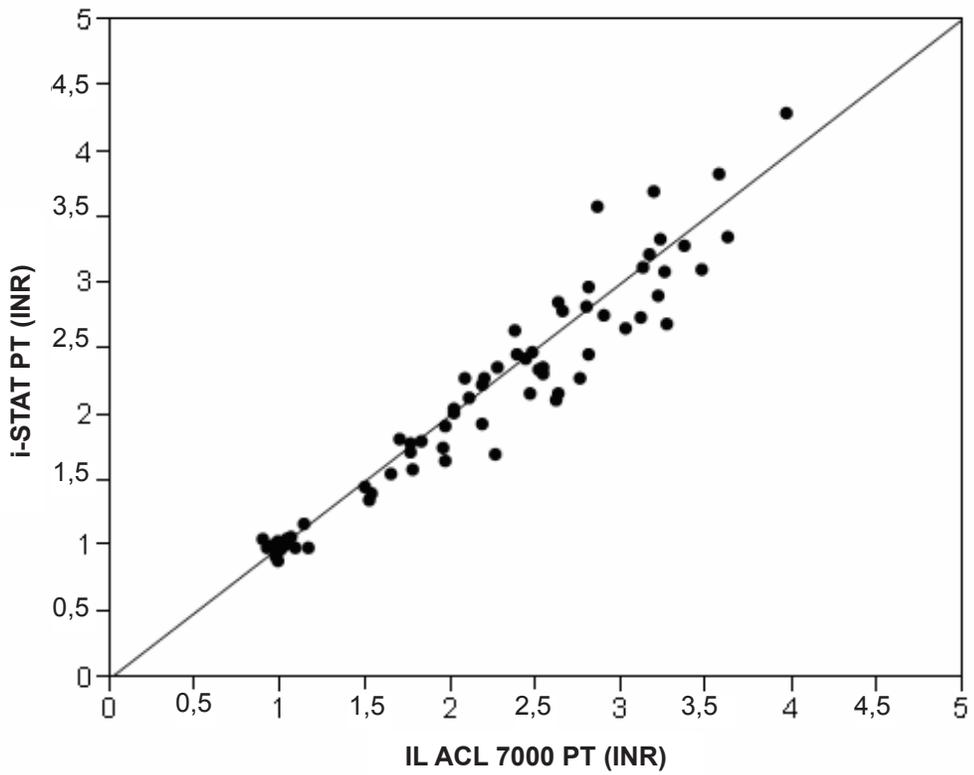
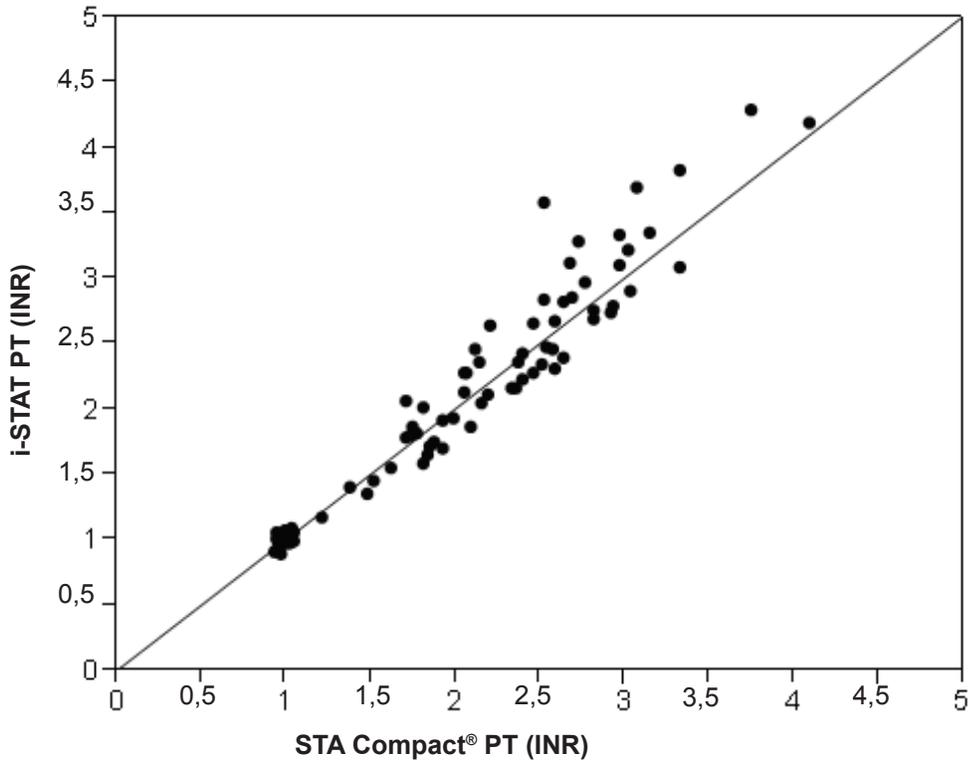
Les données de comparaison des méthodes ont été recueillies dans le laboratoire Hemostasis Reference Laboratory (Hamilton, Ontario, Canada). Des échantillons veineux ont été prélevés dans des tubes en plastique sur des patients externes sous traitement de routine par anticoagulant oral, et analysés en double sur plusieurs lots de cartouches sur le système i-STAT ; le plasma des tubes contenant un anticoagulant au citrate a été analysé en double sur les instruments de comparaison avec les réactifs Dade® Innovin®, STA Neoplastine® CI Plus et HemosIL® RecombiPlasTin 2G®.

Une analyse de régression Deming<sup>4</sup> a été réalisée sur le premier double de chaque échantillon. Dans le tableau de comparaison des méthodes ci-après,  $n$  correspond au nombre d'échantillons de l'ensemble de données,  $S_{y.x}$  est l'écart type de l'estimation et  $r$  est le coefficient de corrélation.

Compte tenu des différences de manipulation d'échantillon, de réactifs et d'instruments utilisés et de diverses variables liées au site, les comparaisons de méthodes peuvent varier d'un site à l'autre. Une étude de corrélation doit être effectuée pour établir les différences entre la mesure PT/INR du système i-STAT et le résultat obtenu avec les autres méthodes utilisées.

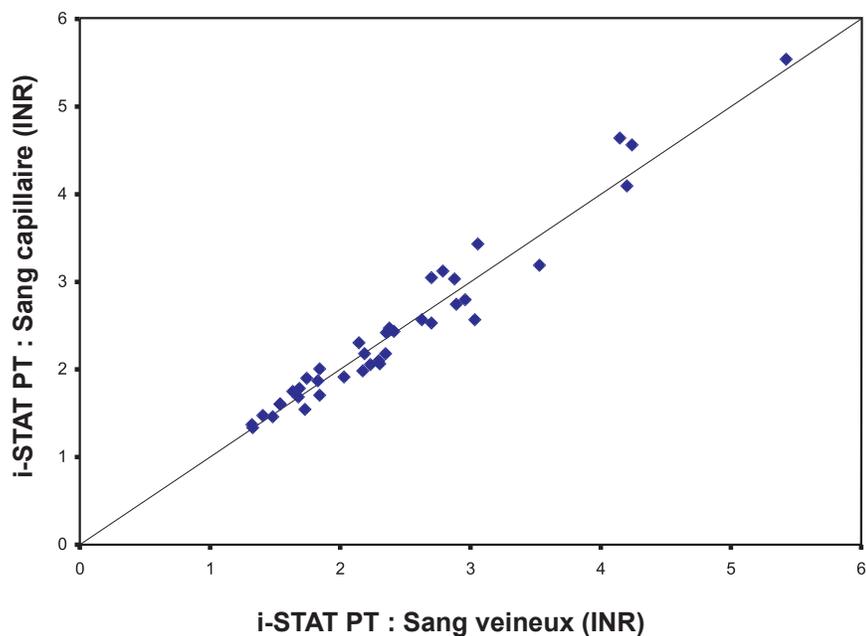
Statistique	Comparaison i-STAT vs. Siemens Sysmex® CA-1500 et réactif Dade® Innovin®	Comparaison i-STAT vs. STA Compact® et réactif Neoplastine® CI Plus	Comparaison i-STAT vs. IL ACL 7000 et réactif HemosIL® RecombiPlasTin 2G®
n	78	78	69
Moyenne (INR)	2,1	2,1	2,2
Plage (INR)	0,9 - 4,5	0,9 - 4,1	0,9 - 4,0
Sx (INR)	0,843	0,772	0,840
Pente	0,981	1,074	0,972
Ordonnée à l'origine (INR)	0,084	-0,100	0,003
r	0,963	0,964	0,962
Sy.x	0,233	0,229	0,233





Le tableau ci-après indique la comparaison des échantillons de sang capillaire et de sang veineux prélevés sur un même site clinique et analysés sur le système i-STAT.

Statistique	Comparaison sang capillaire/sang veineux
n	39
Moyenne (INR)	2,4
Plage (INR)	1,3 - 5,4
Sx (INR)	0,960
Pente	1,049
Ordonnée à l'origine (INR)	-0,098
Sy.x	0,128
r	0,978



## Facteurs affectant les résultats

- La présence d'héparine, de citrate, d'oxalate ou d'EDTA ajouté par voie exogène provenant des instruments de prélèvement de sang interfère avec les résultats du test.
- Une mauvaise technique de prélèvement des échantillons risque de fausser les résultats (voir plus loin le paragraphe Prélèvement et préparation des échantillons).
- Les seringues et les tubes en verre peuvent activer prématurément la coagulation et entraîner une accélération du temps de coagulation et une réduction de l'INR. Les échantillons veineux doivent être recueillis dans des seringues ou des tubes en matière plastique.
- Les résultats du test de PT/INR peuvent être affectés par des médicaments courants.
- Abbott Point of Care n'a pas testé l'outil d'analyse i-STAT PT/INR sur des patients présentant des anticoagulants lupiques. En cas de présence avérée ou suspectée de tels anticoagulants, envisager d'utiliser une méthode de laboratoire différente, par exemple une méthode de mesure du temps de prothrombine faisant appel à un réactif connu pour son insensibilité aux anticoagulants lupiques.

## Limitations du test i-STAT PT/INR

- Pendant les tests, l'analyseur doit être placé sur une surface plane, sans vibrations, avec l'écran orienté vers le haut. L'analyseur portable est considéré comme se trouvant sur une surface plane lorsqu'il se trouve dans le téléchargeur/rechargeur.
- Le test i-STAT PT/INR n'est pas affecté par des concentrations en fibrinogène comprises entre 70 et 541 mg/dL. La méthode d'analyse électrogénique i-STAT PT/INR ne mesure pas le caillot physique et ne dépend pas du fait que le fibrinogène forme ou non un caillot de fibrine physique réel. Le test i-STAT PT/INR ne reflétera pas la prolongation du temps de coagulation associée au manque de fibrinogène (par ex. coagulopathie de consommation), à la coagulation intravasculaire disséminée, ou au syndrome de défibrination.
- Le test i-STAT PT/INR n'est pas affecté par des concentrations en héparine non fractionnée allant jusqu'à 1,0 U/mL.
- Il a été prouvé qu'entre 24 et 54 % PCV, les hémocrites n'affectaient pas les résultats.
- Une prolongation fictive concentration-dépendante du temps de prothrombine (PT) et une augmentation de l'INR provoquées par le Cubicin® (daptomycine injectable) ont été rapportées lors de l'utilisation du test i-STAT PT/INR. Il est recommandé de choisir une autre méthode d'évaluation du PT/INR dans le cas de patients traités à l'aide de cet antibiotique.
- Le test i-STAT PT/INR peut présenter une prolongation fictive du temps de prothrombine (PT) et une augmentation de l'INR dans les échantillons contaminés par du gluconate de chlorhexidine.
- Le test i-STAT PT/INR n'est pas destiné à l'évaluation de carences individuelles en certains facteurs.

## Prélèvement et préparation des échantillons

**Attention :** La cartouche PT/INR i-STAT est conçue pour accepter un échantillon de 20 à 45 microlitres. En général, cela correspond au volume d'une goutte de sang provenant d'une ponction sur le doigt ou formée à l'extrémité d'une seringue. Si un volume plus important est fourni au réservoir d'échantillon, prendre garde lors de la fermeture de la cartouche car le sang en excès risque de déborder.

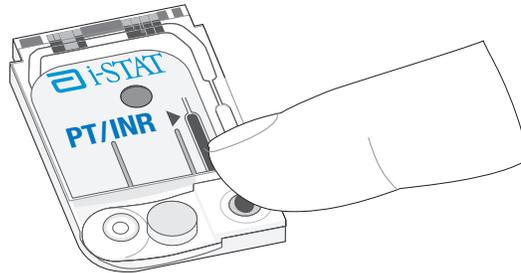
Le test PT/INR i-STAT peut être effectué avec des échantillons de sang capillaire ou veineux.

## Piqûre cutanée

1. Retirer la cartouche de la pochette hermétique et la placer sur une surface plane.
2. Préparer le piqueur à lancette et le mettre de côté.
3. Nettoyer et préparer le doigt sur lequel l'échantillon sera prélevé à l'aide d'une solution aqueuse d'isopropanol à 70 % (70 % v/v).<sup>5</sup> Laisser le doigt sécher complètement avant de prélever l'échantillon. Lorsque les marques de piqûre au niveau de la peau du bout du doigt sont désinfectées, il est déconseillé d'utiliser des écouvillons ou des solutions contenant des substances autres que de l'isopropanol (par ex. gluconate de chlorhexidine). Se référer à la section "Limitations du test i-STAT PT/INR" de la fiche Informations Cartouche et Tests PT/INR pour de plus amples informations.
4. Piquer le bout du doigt, sur la face inférieure, avec le piqueur.
5. Appuyer légèrement sur le doigt pour qu'une goutte de sang se forme et effectuer l'analyse avec le premier échantillon. *Éviter d'exercer une pression trop forte et répétée, qui risquerait d'entraîner une hémolyse ou une contamination du liquide tissulaire du spécimen.*

6. Poser la goutte de sang au fond du réservoir d'échantillon. Lorsqu'il est en contact avec le réservoir, le sang passe dans la cartouche.
7. Appliquer l'échantillon jusqu'à ce qu'il atteigne la marque de remplissage qui figure sur la cartouche.
8. Rabattre le capuchon sur le réservoir d'échantillon.
9. Appuyer sur l'extrémité arrondie du capuchon jusqu'à ce qu'il soit hermétiquement fermé.

**Remarque :** pour simplifier encore le dépôt de l'échantillon dans la cartouche de test, il est possible de placer la cartouche près du doigt. Pour l'analyse, s'assurer que l'instrument est bien posé sur une surface plane qui ne vibre pas.



### Ponctions veineuses

- Utiliser des techniques de prélèvement qui permettent une bonne circulation sanguine.
- L'échantillon à analyser doit être recueilli dans un **réceptacle de prélèvement en matière plastique** (soit une seringue, soit un tube sous vide en matière plastique).
- Le dispositif de prélèvement **ne doit pas contenir d'anticoagulants** tels que l'héparine, l'EDTA, l'oxalate ou le citrate.
- Le réceptacle de prélèvement **ne doit pas contenir d'activateurs de la coagulation ni de séparateurs de sérum.**
- L'échantillon doit immédiatement être versé dans le réservoir à échantillon de la cartouche. La goutte de sang doit être posée au fond du réservoir d'échantillon. Lorsqu'il est en contact avec le réservoir, le sang passe dans la cartouche.
- Si le test doit être répété, un nouvel échantillon frais doit être prélevé.

Remarque : certains experts recommandent de prélever et de jeter un échantillon (veineux) d'au moins 1,0 mL avant de prélever l'échantillon pour l'analyse de la coagulation.<sup>6</sup>

## Références

1. Kirkwood TBL. Calibration of Reference Thromboplastins and Standardisation of the Prothrombin Time Ratio. *Thrombosis Haemostasis*, 49 (3) 238-244, 1983.
2. L. Poller, The Prothrombin Time (Synonymous with thromboplastin time or Quick test), World Health Organization, Geneva, WHO/LAB/98.3, 1998.
3. CLSI. How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline---Second Edition. CLSI document C28-A2 (ISBN 1-56238-406-6). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 2000.
4. P.J. Cornbleet and N. Gochman, "Incorrect Least-Squares Regression Coefficients in Method Comparison Analysis," *Clinical Chemistry* 25:3, 432 (1979).
5. CLSI. Procedures and Devices for the Collection of Diagnostic Capillary Blood Specimens; Approved Standard-Sixth Edition. CLSI document H4-A6 [ISBN 1-56238-677-8]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 2008.
6. Corriveau, Donna; Fritsma, George (ed.): *Hemostasis and Thrombosis in the Clinical Laboratory*. Ed, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1988, pp 70-71.

i-STAT est une marque déposée du groupe Abbott dans plusieurs pays.

Dade Innovin et BCS sont des marques déposées de Dade Behring Inc., Deerfield, IL, Etats-Unis.

STA Compact est une marque déposée de Diagnostica Stago, Cedex, France.

STA Neoplastine est une marque déposée de Diagnostica Stago, Cedex, France.

Sysmex est une marque déposée de Sysmex Corporation.

ACL, HemosIL et RecombiPlasTin sont des marques commerciales ou déposées d'Instrumentation Laboratory Company.

Cubicin est une marque déposée de Cubist Pharmaceuticals, Inc., Lexington, MA, Etats-Unis.



Abbott Point of Care Inc.  
Abbott Park, IL 60064 • USA



Emergo Europe  
Prinsessegracht 20  
2514 AP The Hague  
The Netherlands



©2018 Abbott Point of Care Inc. All rights reserved. Printed in USA