

# VerifyNow®

## P2Y12

14353-WEB.C

### Instructions for Use

### Instructions pour l'usage

### Anwendungsvorschriften

### Istruzioni per uso

### Instrucciones para el uso



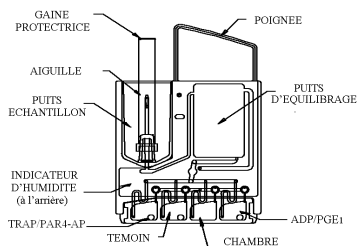
Test VerifyNow® P2Y12

**Accu:**  
**metrics®**

Assistance Clients  
Accumetrics (USA) 1 800-643-1640  
Accumetrics (Hors USA) +1 858-643-1600  
MDSS +1 858-643-1600

#### USAGE PREVU

Le test VerifyNowP2Y12 s'utilise sur du sang entier, au laboratoire ou dans les centres de soins, afin de mesurer le degré de blocage du récepteur P2Y12 plaquettaire.



#### DESCRIPTION DU PRODUIT

Le système VerifyNow est un système de détection optique basé sur la turbidimétrie qui mesure l'agrégation induite par les plaquettes. Le système se compose d'un instrument, d'un dispositif de dosage jetable et de matériels destinés au contrôle de la qualité. Les mesures de contrôle de la qualité comprennent un contrôle de la qualité électronique (EQC) de l'instrument, des contrôles de qualité humide (WQC) à deux concentrations différentes, des contrôles de qualité internes, et des contrôles d'expédition. L'instrument gère l'ensemble de la séquence de dosage, la température, le mélange réactif-échantillon et exécute des auto-diagnostics. A la fin du test, le degré de la fonction plaquettaire est déterminé et le résultat est affiché.

Le dispositif contient une préparation lyophilisée de billes revêtues de fibrinogène humain, un agoniste des plaquettes, et un tampon. L'échantillon de sang entier du patient est automatiquement distribué depuis le tube de prélèvement sanguin vers le dispositif de dosage par l'instrument, évitant ainsi toute manipulation de l'échantillon de sang par l'utilisateur.

#### PRINCIPE

Le test VerifyNow P2Y12 est conçu pour mesurer le blocage du récepteur P2Y12 des plaquettes. Les substances connues pour bloquer spécifiquement le récepteur P2Y12 comprennent la classe médicamenteuse de la thiényridine,

notamment le clopidogrel et le prasugrel. Le test est basé sur la capacité des plaquettes activées de lier le fibrinogène. Des microparticules revêtues de fibrinogène s'agrègent dans le sang entier en proportion du nombre de récepteurs GP IIb/IIIa plaquettaires exprimés. La vitesse d'agrégation des microbilles est plus rapide et plus reproductible si les plaquettes sont activées ; c'est pourquoi le réactif adénosine-5-diphosphate (ADP/PGE1) est incorporé dans le canal de dosage afin d'induire l'activation des plaquettes tout en excluant la formation de fibrine. Le réactif est formulé de manière à mesurer spécifiquement l'agrégation plaquettaire médiée par le récepteur P2Y12. La transmittance de la lumière augmente lorsque les plaquettes activées lient les billes revêtues de fibrinogène et s'agrègent. L'instrument mesure le changement du signal optique et exprime les résultats en Unités de Réaction au P2Y12 (PRU).

D'une manière similaire, deux autres activateurs, l'iso-TRAP (peptide activant le récepteur de la thrombine) avec le PAR4-AP (peptide activant le PAR4) et des microparticules revêtues de fibrinogène sont incorporées dans un deuxième canal du dispositif de dosage. L'instrument mesure le changement de transmittance de la lumière dans ce canal, calcule la fonction plaquettaire basale de l'échantillon, et affiche le résultat en terme de pourcentage d'inhibition pour l'échantillon.

#### MATÉRIELS FOURNIS

• 10 (PN : 85064-10) ou 25 (PN : 85064) dispositifs de dosage VerifyNowP2Y12 conditionnés individuellement dans des sachets hermétiquement scellés. Chaque dispositif de dosage contient des billes revêtues de fibrinogène lyophilisées, de l'ADP, de l'iso-TRAP, du peptide activant le PAR4, de l'albumine sérique bovine, de la PGE1, et du tampon.

#### CONSERVATION ET MANIPULATION DES REACTIFS

- Indicateur du lot de kits de dosage : Chaque lot de kits de dosage VerifyNow contient un indicateur de température situé à l'extérieur du paquet. L'utilisateur est invité à vérifier l'indicateur à la réception du lot. Si l'indicateur a changé de couleur, cela signifie que le lot a été exposé à une température élevée et un contrôle de qualité humide (WQC) niveau 2 doit être exécuté pour garantir que les réactifs fonctionnent correctement. L'indicateur de température détecte les erreurs dues à des conditions ambiantes néfastes.
- Conserver les dispositifs de dosage entre 2° C et 25° C (36° et 77° F).
- En cas de réfrigération, laisser les dispositifs de dosage revenir à la température ambiante, à savoir à une température comprise entre 18° C et 25° C (64° -77° F), avant utilisation.
- Le dispositif de dosage devrait rester scellé dans son sachet en aluminium jusqu'à son utilisation afin d'éviter tout dommage dû à l'humidité.

#### MATÉRIELS NÉCESSAIRES MAIS NON FOURNIS

- Tubes de prélèvement sanguin à remplissage partiel Bio-One Vacuette® Greiner (volume de remplissage 2 ml) contenant 3,2 % de citrate de sodium. Tubes de prélèvement sanguin Greiner, N° de catalogue 454321/454322, ou VENOSAFE (volumes de remplissage 1,8 et 2,7 ml) contenant 0,3 ml citrate de sodium (3,2 %).
- Instrument VerifyNowavec Contrôle de Qualité Electronique (EQC).
- Trousse VerifyNowpour le Contrôle de Qualité Humide (WQC), pack de 6, N° de catalogue 85047.

#### PRÉCAUTIONS GÉNÉRALES

- Pour usage diagnostique *in vitro*.
- L'instrument VerifyNowet ses composants doivent être utilisés conformément aux instructions figurant dans le Mode d'emploi fourni.
- Ne pas utiliser les dispositifs de dosage VerifyNowP2Y12 ou les matériels de WQC au-delà de leur date de péremption.
- Tous les échantillons prélevés sur des patients doivent être manipulés comme s'ils étaient susceptibles de transmettre des maladies.
- Les réactifs sont fabriqués à partir d'un matériau purifié provenant de plasma humain négatif pour toutes les maladies transmissibles testées, y compris VIH-1, VIH-2, antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBsAg) et VHC. Manipuler le dispositif d'essai comme un matériau biologique dangereux et le mettre au rebut selon des modalités appropriées.

#### PRÉLÈVEMENT ET MANIPULATION DES ÉCHANTILLONS

Instructions pour les prélèvements effectués au moyen d'un cathéter veineux à demeure :

1. Les spécimens de sang entier qui sont obtenus au moyen d'un cathéter à demeure devraient être prélevés après avoir recueilli une quantité suffisante de sang qui sera mise au rebut (environ 5 ml) afin de purger la tubulure. Vérifier que le cathéter est dépourvu de caillots. **Transférer immédiatement le sang dans le tube de prélèvement approprié.**
2. Inverser avec précaution le tube échantillon à 5 reprises au moins afin d'assurer le mélange homogène de son contenu.
3. Avant de réaliser l'essai, le sang doit reposer au minimum 10 minutes après le prélèvement, mais pas plus de 4 heures.

Instructions pour le prélèvement d'échantillons périphériques :

1. Le sang entier peut être prélevé à partir de sites veineux à l'aide d'une aiguille de calibre 21 gauge ou plus et recueilli dans un tube de prélèvement approprié. Les échantillons doivent être obtenus à partir d'une extrémité dépourvue de perfusion veineuse périphérique.
2. Prélever d'abord un tube qui sera mis au rebut (environ 2 ml).
3. Inverser avec précaution le tube échantillon à 5 reprises au moins afin d'assurer le mélange homogène de son contenu.
4. Avant de réaliser l'essai, le sang doit reposer au minimum 10 minutes après le prélèvement, mais pas plus de 4 heures.

#### PRÉCAUTIONS À PRENDRE LORS DU PRÉLÈVEMENT DES ÉCHANTILLONS :

- Si le sang est prélevé de manière incorrecte, une erreur 24 risque de se produire. Pour plus d'informations, veuillez vous reporter à la section Contrôle qualité de la présente notice.
- Des échantillons de sang entier frais recueillis dans le dispositif de prélèvement approprié sont indispensables pour une utilisation dans l'instrument VerifyNow.
- En cas de prélèvement simultané en vue d'une NFS et d'un test VerifyNow P2Y12, remplir le tube de NFS en dernier.
- Ne pas congeler ni réfrigérer l'échantillon.
- Le prélèvement de l'échantillon de sang devrait être réalisé avec soin afin d'éviter l'hémolyse ou la contamination par des facteurs tissulaires. Ne pas utiliser les échantillons présentant des signes de coagulation.
- Toujours s'assurer que les tubes de prélèvement sont remplis jusqu'aux volumes de remplissage indiqués. A des altitudes supérieures à 2500 pieds au-dessus du niveau de la mer, les tubes de prélèvement sanguin peuvent ne pas se remplir jusqu'au volume spécifié, ce qui a pour conséquence un rapport incorrect du sang sur

l'anticoagulant. Les utilisateurs travaillant à ces altitudes devraient se référer aux protocoles de prélèvement sanguin de leur institution pour des instructions sur le bon remplissage des tubes de prélèvement.

- Les échantillons devraient être prélevés et manipulés conformément aux politiques et aux procédures de l'institution relatives aux matériaux biologiques dangereux.

#### PROCÉDURE D'ESSAI

1. Veuillez vous reporter au mode d'emploi du système VerifyNow pour des instructions complètes sur le fonctionnement de l'instrument.
2. Ouvrir le sachet en aluminium et retirer le dispositif de dosage. Les dispositifs de dosage ne doivent être manipulés que par leur poignée.
3. Vérifier que le capteur d'humidité ne soit pas de la même couleur des deux côtés.
4. Retirer la gaine qui protège l'aiguille du dispositif de dosage en tirant directement la gaine vers le haut. Éviter de vriller la gaine, car ce mouvement risquerait de détacher l'aiguille.
5. A l'invite au message-opérateur apparaissant sur l'écran de l'instrument, insérer le dispositif d'essai dans l'instrument.
6. A l'invite du message-opérateur apparaissant sur l'écran de l'instrument, Inverser délicatement le tube échantillon à 5 reprises au moins, puis l'insérer sur l'aiguille du dispositif de dosage. Fermez le couvercle du logement.
7. L'instrument exécutera le test et en affichera le résultat en cinq minutes environ.  
**ATTENTION** : L'échantillon est sous pression. Ne pas retirer le tube échantillon du dispositif. Ne retirer le dispositif de dosage de l'instrument qu'une fois que le test est terminé.
8. Retirer le dispositif de dosage en le saisissant par la poignée et en le tirant vers le haut. Ne pas retirer le tube du dispositif. Mettre le dispositif/tube échantillon au rebut dans un récipient pour déchets biologiques dangereux adapté.

#### RÉSULTATS RAPPORTÉS

Le test VerifyNowP2Y12 donne deux résultats pour chaque test.

- Les Unités de Réaction P2Y12 (PRU) expriment la quantité d'agrégation médiée par le récepteur P2Y12 spécifique des plaquettes et sont calculées en fonction de la vitesse et de l'étendue de l'agrégation plaquettaire dans le canal ADP.
- Le %age d'inhibition (%) est le pourcentage de variation par rapport à l'agrégation basale, et est calculé à partir de la valeur PRU et du résultat BASAL, qui est une mesure indépendante basée sur la vitesse et l'étendue de l'agrégation plaquettaire dans le canal de base. Le résultat initial sert également d'estimateur de la fonction plaquettaire basale du patient, indépendamment de l'inhibition du récepteur P2Y12.

$$\%age \text{ d'inhibition} = \frac{(\text{BASAL} - \text{PRU})}{\text{BASAL}} \times 100$$

#### MESSAGES DE L'APPAREIL

Dans certaines circonstances, il est possible d'interrompre un dosage. Dans ce cas, l'appareil affiche un message d'erreur ou d'avertissement. Veuillez consulter le Guide de l'utilisateur VerifyNow pour obtenir une description détaillée de ces messages.

#### ÉTALONNAGE

Les dispositifs d'essai VerifyNowP2Y12 sont étalonnés en usine. L'information relative à cet étalonnage est contenue dans le codes à barres figurant sur le conditionnement du dispositif. Le code à barres doit être lu chaque fois qu'un nouveau lot de dispositifs de dosage est entamé. Si un nouveau lot de dispositifs de dosage est utilisé, l'instrument affichera une icône symbolisant un code à barres après que le dispositif de dosage y aura été inséré.

- A l'invite du message-opérateur, placer le sachet qui contient le dispositif devant le lecteur de code à barres qui se trouve sur le côté gauche de l'instrument de telle façon que le code à barres du sachet soit aligné avec le lecteur de code à barres.
- Un signal sonore indique que l'instrument a enregistré les informations requises.
- L'utilisateur ne doit réaliser cette opération qu'une seule fois par lot.

#### CONTROLE DE LA QUALITÉ

- Le fabricant recommande d'exécuter le Contrôle de Qualité Electronique (EQC) une fois par jour. Ce dispositif réutilisable vérifie les fonctions optiques et pneumatiques de l'instrument, ainsi que la fonction de mélange des réactifs.
- Le dosage P2Y12 VerifyNow contient également les contrôles internes suivants :
  - L'instrument vérifie automatiquement le remplissage de l'échantillon, le bon transfert du liquide et le mélange. Il surveille en outre les composants électroniques et mécaniques.
  - Chaque dispositif contient un capteur d'humidité interne. Si le dispositif a été exposé à une humidité excessive, le capteur sera de la même couleur des deux côtés. Le cas échéant, ne pas utiliser le dispositif.
  - Chaque kit de dosage contient deux niveaux de contrôles de qualité pour identifier les tests incorrects du fait d'erreurs inattendues, de la dégradation des réactifs ou de l'utilisation d'échantillons de sang inappropriés. Avant que l'activation plaquettaire et l'agglutinement du fibrinogène ne commencent, le contrôle interne négatif exécute un test d'agrégation non spécifique. En cas d'échec de ce test, un message d'avertissement (Avertissement 24) est affiché par l'appareil VerifyNow et aucun résultat PRU n'est rapporté.
  - Pendant la phase active du dosage, le contrôle interne positif surveille la réaction et calcule les unités de contrôle, qui doivent être comprises dans les limites spécifiées. Un échec du contrôle positif peut être le signe d'une dégradation du réactif ou d'un échantillon anormal. L'appareil VerifyNow affiche un message Avertissement 24 ou Avertissement 28 et ne fournit pas de résultat en unités de réaction au récepteur P2Y12 (PRU).

En cas d'avertissement 24, un Contrôle qualité électronique (CQE) doit être exécuté pour vérifier le bon fonctionnement de l'appareil. Si le test CQE réussit, cela signifie que le système VerifyNow fonctionne correctement. Dans ce cas, il est possible que le problème soit lié à l'échantillon de sang et les causes suivantes d'avertissement 24 doivent faire l'objet d'un examen :

- Le patient testé suit un traitement contenant une substance interférente, telle que abciximab (ReoPro<sup>®</sup>), eptifibatid (Integrilin<sup>®</sup>) ou tirofiban (Aggrastat<sup>®</sup>).

- L'échantillon de sang a été prélevé de manière incorrecte.
- Le tube jetable a été utilisé pour effectuer le dosage.
- Le patient testé présente une faible numération plaquettaire, un faible taux d'hématocrites ou une pathologie plaquettaire héréditaire.
- Le kit de dosage a été exposé à l'humidité avant l'exécution du test.
- Un échantillon du Contrôle qualité humide a été testé en mode Dosage, au lieu du mode QC.

Si aucune des causes ci-dessus n'est à l'origine de l'avertissement 24, un Contrôle qualité humide (WQC) de niveau 2 peut être exécuté pour confirmer l'intégrité du kit de dosage et des réactifs.

En cas d'avertissement 28, un Contrôle qualité électronique (CQE) doit être exécuté pour vérifier le bon fonctionnement de l'appareil. Si le test CQE réussit, cela signifie que le système VerifyNow fonctionne correctement. Dans ce cas, il est possible que le problème soit lié à l'échantillon de sang et les causes suivantes d'avertissement 28 doivent faire l'objet d'un examen :

- Le patient testé a un hématoctrite hors des limites applicables.
- Un échantillon mal mélangé a été utilisé pour exécuter le dosage.
- L'échantillon n'a pas été testé dans les délais spécifiés.

Si aucune des causes ci-dessus n'est à l'origine de l'avertissement 28, un Contrôle qualité humide (WQC) de niveau 2 peut être exécuté pour confirmer l'intégrité du kit de dosage et des réactifs.

Les matériels nécessaires au Contrôle de Qualité Humide (WQC) sont disponibles auprès de Accumetrics et permettent de vérifier l'intégrité du système VerifyNow. Les matériels de WQC VerifyNow P2Y12 Taux 1 et Taux 2 sont formulés à des concentrations cliniquement pertinentes et peuvent être utilisés dans le cadre d'un programme global de contrôle de la qualité du laboratoire.

Le fabricant recommande d'exécuter le WQC Taux 2 à réception de chaque nouveau lot ou chaque nouvelle expédition de trousse d'essai VerifyNow P2Y12.

Le test de WQC VerifyNow (boîtes de 6, N° de catalogue 85047) est disponible auprès de Accumetrics.

Pour les questions concernant les matériels de WQC, appeler l'Assistance Clients de Accumetrics.

#### LIMITES DE L'ESSAI

Des retards dans l'exécution du test ou une difficulté rencontrée lors du prélèvement des échantillons peuvent être à l'origine de valeurs erratiques.

Le réactif lyophilisé est hygroscopique et peut se dégrader après une exposition prolongée à l'air ambiant. C'est pourquoi le dispositif devrait être utilisé très rapidement après l'ouverture du sachet en aluminium.

Lorsque les résultats ne sont pas compris dans les limites normales, la possibilité d'un prélèvement ou d'une manipulation impropre du spécimen devra être recherchée. Répéter le test sur un nouvel échantillon en utilisant un nouveau dispositif.

Les patients porteurs de troubles héréditaires de la fonction plaquettaire tels que le déficit en facteur de von Willebrand, la thrombasthénie de Glanzmann et le syndrome de Bernard-Soulier n'ont pas été étudiés avec le test VerifyNow P2Y12. Le test VerifyNowP2Y12 n'est pas destiné à être utilisé dans ces types de troubles de la fonction plaquettaire.

Les patients ayant des antécédents connus de numérations plaquettaires < 100 x 10<sup>9</sup> /L n'ont pas été étudiés.

Les patients qui ont reçu un traitement contenant un inhibiteur de la glycoprotéine IIb/IIIa ne doivent pas être testés avant rétablissement de la fonction plaquettaire. Il faut environ 14 jours après l'arrêt du traitement dans le cas de l'abciximab (ReoPro) et jusqu'à 48 heures pour l'éptifibatid (Integrilin) et le tirofiban (Aggrastat). Le temps nécessaire au rétablissement de la fonction plaquettaire varie selon les personnes et est plus long pour les patients souffrant de dysfonctionnement rénal.

Les résultats du test VerifyNowP2Y12 devraient être interprétés en conjonction avec les autres résultats de laboratoire et les données cliniques dont dispose le clinicien.

#### ENTRETIEN

L'instrument VerifyNow n'est pas conçu pour être entretenu par l'utilisateur. Les instruments ayant besoin d'une réparation doivent être renvoyés à Accumetrics. En cas de problèmes liés au système VerifyNow, appeler l'Assistance Clients de Accumetrics au (800) 643-1640.

#### CARACTERISTIQUES DE PERFORMANCE

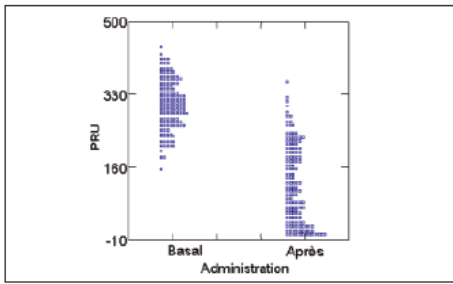
Le test VerifyNowP2Y12 a été évalué chez des patients traités par le clopidogrel, un médicament connu pour bloquer spécifiquement le récepteur plaquettaire P2Y12 de l'ADP (2, 6). Le test VerifyNow a été comparé à l'agrégométrie plaquettaire en utilisant un agrégomètre optique CHRONO-LOG (agrégométrie par transmittance de la lumière, "Light Transmittance Aggregometry" ou LTA) avec 5 μM d'ADP en tant qu'agoniste. L'unité de mesure du test VerifyNow P2Y12 est l'PRU et est basée tant sur la vitesse que sur l'étendue de la liaison des plaquettes aux billes revêtues de fibrinogène au cours d'un laps de temps défini.

Les essais cliniques étaient conçus de telle manière à obtenir des échantillons à deux moments distincts : 1) Ligne de base, avant l'ingestion de clopidogrel ; 2) 24 heures après l'ingestion d'une seule dose de charge de 450 mg, ou après l'ingestion de 75 mg par jour pendant au moins 7 jours. Pour chaque patient, un échantillon basal et un échantillon post-ingestion (24 heures ou 7 jours) ont été mesurés à l'aide des deux méthodes de dosage et les résultats ont été enregistrés.

#### VALEURS NORMALES

Le test VerifyNowP2Y12 a été utilisé dans des études cliniques dans 4 centres sur des sujets ayant des antécédents de maladie vasculaire ou présentant au moins deux des huit facteurs de risque de développer une maladie vasculaire tels que définis par les critères de la Société Américaine de Cardiologie (tabagisme actuel ou antécédents de tabagisme, hypertension, hyperlipidémie, antécédents familiaux de maladie vasculaire, femmes post-ménopausiques, diabète, obésité morbide, et sédentarité). Le test a été appliqué à des échantillons provenant de 147 patients pour qui un traitement par le clopidogrel avait été programmé.

L'histogramme vertical suivant montre la distribution des valeurs en PRU chez les patients avant et après l'administration de clopidogrel. Le test VerifyNowP2Y12 a mesuré des changements des valeurs en PRU après l'administration de clopidogrel allant d'un minimum de 18 PRU à un maximum de 435 PRU, pour un changement moyen de 185 PRU.



**Intervalle de référence**

Un intervalle de référence a été calculé pour le test VerifyNow-P2Y12 avec un intervalle de confiance 95 % pour les données initiales (avant clopidogrel), conformément à la Directive C28-A2 de la NCCLS. Le résultat est résumé dans le tableau suivant.

Intervalle de référence pour les sujets testés au départ de l'étude (PRU)	
n	147
Moyenne	306,7
ET	58,5
Intervalle de référence	194 - 418

**Méthode de comparaison**

Afin de comparer les PRU cliniques et les résultats de la LTA, les données obtenues après l'administration de clopidogrel sont exprimées en pourcentage d'inhibition, ou pourcentage de réduction par rapport aux valeurs initiales. Le calcul est le suivant :

$$\% \text{age de réduction} = \frac{(\text{Résultat initial} - \text{Résultat post-administration})}{\text{Résultat initial}} \times 100$$

Les résultats de l'étude clinique (n=147) montrent que les pourcentages de réduction par rapport aux valeurs initiales (%age RED) des deux tests sont corrélés (r = 0,685), et une analyse de régression de ces deux variables donne le modèle suivant.

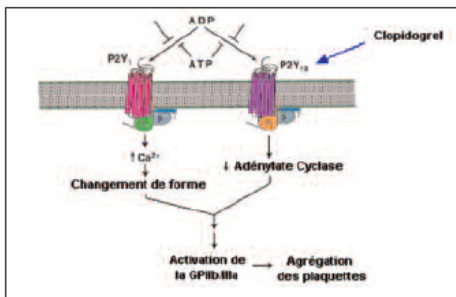
$$\% \text{age RED (PRU)} = 32,941 + 0,778 \times \% \text{age RED (LTA)}$$

L'équation montre que les valeurs PRU indiquent un pourcentage de réduction beaucoup plus grand que celles de la LTA. C'est la non spécificité de la LTA, qui utilise de l'ADP, pour le récepteur P2Y12 qui explique ce résultat.

En utilisant la relation linéaire ci-dessus et l'intervalle de confiance 95 % des points sur la droite comme point de départ, les pourcentages de réduction des valeurs en PRU ont été corrélés avec les pourcentages de réduction obtenus par LTA de telle sorte à obtenir le degré le plus élevé de concordance en utilisant le Kappa de Cohen comme mesure de la concordance. Pour diverses valeurs de pourcentages de réduction pour la LTA comprises entre 10 et 50 %, les valeurs des pourcentages de réduction correspondants ont été calculés en PRU. En utilisant chaque paire de pourcentages comme des valeurs seuils, des tables 2 x 2 ont été préparées afin d'évaluer la concordance des deux méthodes pour les 147 sujets de l'étude. La concordance entre les tests LTA et VerifyNow-P2Y12, mesurée par le Kappa de Cohen, était bien supérieure que celle que l'on peut attribuer au hasard seul. Pour les valeurs LTA supérieures à 30 % de réduction par rapport aux valeurs initiales, le Kappa de Cohen était de plus de 0,4, une valeur considérée comme la preuve d'une bonne concordance par Landis et Koch (7). Dans la totalité de l'intervalle, la concordance des spécimens considérés bas ou élevés par les deux méthodes, une mesure de la concordance globale, était comprise entre 75 et 80 %.

**Spécificité du test**

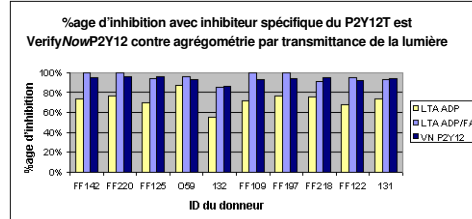
Le test VerifyNowP2Y12 est formulé de manière à présenter une plus grande spécificité pour l'agrégation plaquettaire médiée par le récepteur P2Y12 que par le récepteur P2Y1, ces récepteurs étant tous deux activés par l'ADP. Ainsi, le test LTA utilisant l'ADP comme agoniste est affecté par les deux récepteurs plaquettaires P2Y1 et P2Y12 de l'ADP.



Dans la mesure où la thiépyridine agit exclusivement sur le site récepteur P2Y12, la LTA est grevée d'un artefact résultant de l'agrégation non spécifique médiée par le récepteur P2Y1 (6), laquelle n'est pas observée dans le test VerifyNow P2Y12.

Pour atteindre l'objectif qui est de disposer d'un test dans lequel l'agrégation non spécifique est réduite, le test VerifyNowP2Y12 utilise un additif (PGE1) en plus de l'ADP afin de rendre le test plus sensible et plus spécifique des effets de l'ADP médiés par le récepteur P2Y12.

Les données suivantes illustrent l'effet de la PGE1 sur la spécificité du test LTA vis-à-vis du récepteur P2Y12. Du sang a été prélevé chez 10 individus, et un inhibiteur spécifique connu du P2Y12, le 2- méthylthio-AMP (2MeSAMP), a été ajouté à chaque échantillon de sang à la concentration nécessaire pour obtenir une inhibition proche du maximum. La mesure par LTA a été réalisée en utilisant 10 µM d'ADP, avec et sans addition de PGE1. Le test VerifyNow-P2Y12 a également été appliqué à ces échantillons. La figure ci-dessous montre que pour les dix donneurs de sang, le pourcentage d'inhibition (% de réduction de l'agrégation) calculé par agrégométrie utilisant uniquement de l'ADP (inhibition moyenne de 73 %) est inférieur à celui obtenu par agrégométrie avec ADP et PGE1 (inhibition moyenne de 95 %). De plus, la concordance entre les tests VerifyNow P2Y12 et la LTA utilisant de la PGE1 était très bonne (inhibition moyenne de 93 % contre 95 %). Cette étude démontre l'avantage qu'il y a à utiliser la PGE1 afin d'obtenir une plus grande spécificité vis-à-vis du P2Y12.



**Précision**

Les précisions simple et complexe ont été calculées sur trois lots de dispositifs VerifyNowP2Y12. Du sang a été prélevé chez des donneurs bénévoles sur une période de 20 jours. Le CV intra-série est ici défini par la NCCLS comme étant la valeur de la précision intra-série.

**Statistiques de la précision complexe telles que définies par la NCCLS**

Description	Précision complexe Sang entier		Moyenne	Intra-série (Simple)		Total	
	N (jours)	N (résultats)		ET	CV%	ET	CV%
Homme âgé de 45 ans	20	80	284	21,4	7,5	21,4	7,5
Homme, âgé de 29 ans	20	80	175	9,2	5,3	17,5	10,0

La précision préliminaire (simple) a été déterminée pour le test VerifyNowP2Y12 à l'aide des matériels de contrôle de qualité humide Taux 2. Trois lots de dispositifs de dosage ont chacun été testés à 20 reprises. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

**Variation des cartouches d'un lot à l'autre**

Dispositif Lot	n	PRU	ET	CV*
		Moyenne		
1	20	333	12	3,7
2	20	284	11	4,1
3	20	351	13	3,6

\*Le coefficient de variation spécifié par le fabricant est inférieur ou égal à 10 %.

**Substances perturbatrices**

Des tests de laboratoire ont été conduits afin de déterminer l'effet de diverses classes de médicaments sur les résultats du test VerifyNowP2Y12.

- Certains médicaments inhibant la fonction plaquettaire altèrent les résultats du dosage P2Y12 VerifyNow.
  - Les inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa (l'abciximab, l'efptifibatide et le tirofiban) altèrent significativement les résultats du dosage P2Y12 VerifyNow. Veuillez consulter la section RESTRICTIONS pour plus de détails.
  - Le cilostazol risque d'altérer les résultats du dosage P2Y12 VerifyNow. Son effet antiagrégant plaquettaire dure en moyenne 12 heures.
- D'autres classes de médicaments communément utilisés ont été testés et se sont avérés n'exercer aucun effet notable sur la performance du test VerifyNow P2Y12 (antioxydants, inhibiteurs de l'ECA, anti-arythmiques, anticoagulants, antidépresseurs, insuline, allopurinol, alcool, bêta-bloquants, broncho-dilatateurs, inhibiteurs calciques, médicaments gastro-intestinaux, bêtaméthasone, lovastatine, et l'hormone thyroïdienne L-thyroxine). L'agent thrombolytique streptokinase a manifesté une inhibition mesurable de la fonction plaquettaire, attestée par l'essai VerifyNowP2Y12.
- La performance de l'essai n'était pas affectée par des valeurs de l'hématocrite comprises entre 33 et 52 % ou des numérations plaquettaires comprises entre 119.000 et 502.000/µl.
- Aucune interférence significative n'a été observée avec des échantillons d'étude dont les concentrations de triglycérides étaient comprises entre 41 et 824 mg/dl. Aucune interférence significative n'a été observée avec des échantillons d'étude dont les concentrations de cholestérol étaient comprises entre 98 et 316 mg/dl.
- Aucune interférence significative n'a été observée lorsque des échantillons contenant des taux de fibrinogène compris entre 171 et 599 mg/dl étaient testés à l'aide du dosage VerifyNowP2Y12.

## Bibliographie

1. Bhatt D, Topol EJ. Scientific and Therapeutic Advantages in Antiplatelet Therapy. *Nature Reviews* 2003(2): 15.
2. Schulman S. Antiplatelet Therapy in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *JAMA* 2004; 292(15): 1875.
3. Gurbel PA, Blieden KP, Zaman KA, Yoho JA, Hayes KM, Tantry US. Clopidogrel loading with eptifibatid to arrest the reactivity of platelets: results of the Clopidogrel Loading With Eptifibatid to Arrest the Reactivity of Platelets (CLEAR PLATELETS) study. *Circulation* 2005 Mar 8; 111(9): 1153-9.
4. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
5. Michelson AD. Platelet function testing in cardiovascular diseases. *Circulation* 2004 Nov 9; 110(19): e489-93.
6. Geiger J, Teichmann L, Grossmann R, Aktas B, Steigerwald U, Walter U, Schinzel R. Monitoring of Clopidogrel Action: Comparison of Methods. *Clin Chem* 2005 April 7; 51(6).
7. Landis, R. and G. Koch. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 33:159-174, 1977.
8. Aleil B, Ravanat C, Cazenave JP, Rochoux G, Heitz A, Gachet C. Flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation for the detection of clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases. *J Thromb Haemost.* 2005 Jan;3(1): 85-92.

## EXPLICATION DES SYMBOLES :

**LOT**

Numéro de lot

**REF**

Numéro de catalogue

**IVD**

Usage diagnostique *In Vitro*

**EC REP**

Représentant agréé au sein de la Communauté Européenne

**ORIGIUM**

Origine : Humaine



Fabricant



Utiliser avant



Températures minimale-maximale



Attention : Consulter les documents joints



Contient suffisamment de produit pour 25 tests



Contient suffisamment de produit pour 10 tests



Accumetrics, Inc.®  
San Diego, CA 92121  
Accumetrics (USA) : +1 800-643-1640  
Accumetrics (Hors USA) : +1 858-643-1600

**EC REP**

MDSS GMBH  
Schiffgraben 41  
30175 Hannover, Germany



Vacuette® est une marque déposée de Greiner, Kremsmuenster, Autriche

ReoPro® est une marque déposée de Centocor, Inc.

Integrilin® est une marque inscrite de Produits pharmaceutiques de Millénium

Aggrastat® est une marque déposée de Merck

Brevet US D 409 758 et autres déposés.