

TEMPS DE THROMBINE

DEFINITION

Le temps de thrombine est le temps de coagulation d'un plasma citraté en présence de thrombine. Il explore les premières étapes de la fibrinoformation (action protéolytique de la thrombine et polymérisation) soit le facteur I ou fibrinogène, mais pas la stabilisation du caillot par le facteur XIII (facteur de stabilisation de la fibrine). Il est sensible à l'héparine, à l'hirudine et à tous les inhibiteurs de la thrombine (bivalirudine ou Angiomax®, argatroban ou Arganova®, dabigatran ou Pradaxa®...).

INDICATIONS DU DOSAGE

- Diagnostic d'un syndrome hémorragique ou bilan étiologique d'une thrombose veineuse, à la recherche d'une afibrinogénémie, d'une hypo ou d'une dysfibrinogénémie.
- Devant un allongement inexplicé du TP ou du TCA.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION, TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Traitements en cours et notamment médicaments allongeant le temps de thrombine :

- héparine non fractionnée ou HNF (Calciparine®, Héparine® Choay) ;
- héparines de bas poids moléculaires ou HBPM (Fraxiparine®, Fraxodi®, Fragmine®, Lovenox®, Innohep®) : allongement nul ou très modéré ;
- nouveaux inhibiteurs de la thrombine : dabigatran (Pradaxa®), argatroban (Arganova®) ;
- traitements thrombolytiques : streptokinase (Streptase®), urokinase (Urokinase® Choay), rt-PA (Actilyse®), ténecteplase (Métalyse®).

METHODE DE DOSAGE

Mesure du temps de coagulation à 37 °C d'un plasma pauvre en plaquettes en présence d'une quantité définie de thrombine (humaine ou animale).

VALEURS DE REFERENCE

Temps du patient \leq temps du témoin + 3 secondes.
Indiquer la nature de la thrombine, humaine ou animale, du réactif utilisé.

VARIATIONS IATROGENES ET PATHOLOGIQUES

Allongement du temps de thrombine :

■ TRAITEMENTS PAR HEPARINES OU DABIGATRAN

- Sous traitement par HNF, le temps de thrombine s'allonge très rapidement au-delà de 60 secondes. En pratique, il est peu adapté au suivi de ces traitements, car il est trop sensible.

- Les HBPM agissent peu sur le temps de thrombine aux doses prophylactiques, mais peuvent l'allonger aux doses curatives, au moins pour certaines d'entre elles comme la tinzaparine (Innohep®) dont l'activité anti-thrombinique est plus importante que celle des autres HBPM.

- Les nouveaux anti-coagulants dont la cible est la thrombine (dabigatran ou Pradaxa®) allongent beaucoup le temps de thrombine (un temps de thrombine normal permet d'exclure la prise de dabigatran). Un temps de thrombine modifié (Hemoclot®DTI) est utilisé pour la surveillance des traitements par dabigatran.

- Les thrombolytiques allongent le temps de thrombine.

■ DEFICITS CONSTITUTIONNELS EN FIBRINOGENE

- Afibrinogénémie, hypofibrinogénémie (déficit quantitatif) : risque hémorragique.

- Dysfibrinogénémie (déficit qualitatif : fibrinogène en quantité normale, mais non fonctionnel). Les dysfibrinogénémies constitutionnelles sont le plus souvent asymptomatiques ; elles se manifestent parfois par une maladie hémorragique modérée et sont associées, dans environ 10 % des cas, à la survenue de thromboses veineuses ou artérielles.

- Hypodysfibrinogénémies.

■ ANOMALIES ACQUISES

- Coagulation intra-vasculaire disséminée, fibrinolyse primaire ou secondaire.

- PDF ou D-Dimères à taux élevés.

- Insuffisance hépato-cellulaire, cirrhose, carcinome hépatocellulaire.

- Présence dans le plasma d'un inhibiteur spécifique de la thrombine (anti-thrombine) : anticoagulant circulant, dysglobulinémie, anticorps anti-thrombine bovine développé après traitement par certaines colles biologiques à base de thrombine bovine (se différencie par un Temps de Thrombine normal lorsque l'on utilise de la thrombine humaine).

- Syndrome inflammatoire avec hyperfibrinogénémie importante.
- Dysfibrinogénémies acquises.

■ CONDUITE A TENIR EN CAS D'ALLONGEMENT DU TEMPS DE THROMBINE

- Répéter le test sur un mélange à parties égales de plasma du malade et de plasma témoin. Une correction du temps évoque un déficit en fibrinogène (concentration plasmatique < 1 g/l) ; l'absence de correction oriente vers la présence d'un inhibiteur à activité anti-thrombinique (héparine, dabigatran, anticoagulant circulant, concentration importante de D-dimères ou de PDF, ou présence d'une immunoglobuline monoclonale dans le cadre d'une gammopathie monoclonale).

- Pour déterminer si l'anomalie est liée au fibrinogène, on peut effectuer un temps de thrombine en remplaçant, dans l'épreuve de correction, le plasma du patient par le sérum (bien s'assurer que le sérum est dépourvu de fibrinogène) : une dysfibrinogénémie est suspectée sur l'allongement du temps de thrombine avec épreuve de correction normale en présence du sérum et confirmée par une discordance observée entre les dosages du fibrinogène par techniques chronométrique et immunologique, voire même par pesée.

- La présence d'héparine dans le prélèvement peut être confirmée par un temps de reptilase normal.

POUR EN SAVOIR PLUS

■ Le Cahier BIOFORMA N° 20, *Hémostase et thrombose*, (M.M. Samama, 2000).

■ *Logiciel d'autoformation des biologistes en hémostase*, CDROM Bioforma 2004.

■ Samama M.M., Elalamy I., Conard J., Achkar A., Horellou M.H., *Hémorragies et thromboses : du diagnostic au traitement*, Collection «Les abrégés», Édition Masson, Paris, 2004.

■ Jespersen J., Bertina R.M., Haverkate F., *Laboratory techniques in thrombosis – a manual*, Second revised edition of the ECAT Assay procedures, Ed. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 1999.

■ van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, Clemens A. *Dabigatran etexilate - a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity*. *Thromb Haemost* 2010;103 (mars 2010).
