LA FIBRINOLYSE

1. Définition :

Il existe un équilibre physiologique entre le système de la coagulation et celui de la fibrinolyse. La fibrinolyse permet la dissolution des dépôts fibrineux intra et extravasculaires. Elle permet plus de prévenir l'accumulation de fibrine que de dissoudre une thrombose déjà constituée.

Le système fibrinolytique présente de nombreuses analogies avec celui de la coagulation: il comporte des activateurs et des inhibiteurs (régulateurs).

Les enzymes actives sont dans les 2 cas des sérines protéases et les inhibiteurs des serpines.

A. LES FACTEURS DE LA FIBRINOLYSE

La fibrinolyse fait intervenir:

- Un substrat: le caillot de fibrine
- Une molécule protéolytique: le plasminogéne
- Des activateurs du plasminogéne en plasmine: activateur tissulaire du plasminogéne (tPA) surtout, pro urokinase et urokinase.
- Des anti activateurs: (inhibiteur de l'activateur du plasminogéne) PAI 1, PAI 2, C1inhibiteur.
- Des antiplasmines: α2 antiplasmines, α2 macroglobuline, TAFI (thrombine activable fibrinolysis inhibitor).

I. LE PLASMINOGENE :

Synthétisé par l'hépatocyte, la protéine mature constitué d'une chaîne polypeptidique, β -2 globuline thermolabile monocaténaire de 92 KD comporte à son extrémité amino-términale 5boucle (kringle) dont chacune porte un site de grande affinité pour la lysine appelé LBS (lising binding site) ces sites intervient dans la fixation de plasminogéne à la fibrine et à l'_α2 antiplasmines.

Les activateurs du plasminogéne transforment le plasminogéne en plasmine par clivage au niveau de la liaison Arg561 val562. Sa 1/2 vies de 2 jours. Taux plasmatique de 200 mg/ml. (Figure 2).

II. LES ACTIVATEURS DU PLASMINOGENE

Ils agissent en hydrolysant la liaison peptidique Arg561-Val562 pour donner une molécule de plasmine.

1. Le tPA (Tissu Plasminogen Activator)

C'est le principal activateur de la fibrinolyse

Produit par les mégacaryocytes, les plaquettes et surtout par les cellules endothéliales dans de nombreux tissus.

La molécule de tPA a une seule chaîne polypeptidique de 530 AA et comporte 4 domaines importants :
- 2 sont impliqués dans l'union du tPA à la fibrine.
- 1 comporte le site actif protéolytique semblable à celui des autres sérine-protéases.
-1 quatrième domaine ressemble au facteur de croissance des cellules épidermiques.

2. Urokinase et pro urokinase (UK ou uPA)

Produite par les cellules rénales et excrétée dans l'urine.
Elle agit sélectivement sur la ~~fibrine~~ plasmine
Son importance physiologique est mal connue.

3. Facteurs contacts de la coagulation

Ils ne sont pas impliqués dans la coagulation IN VIVO mais ont un rôle modéré dans l'activation du plasminogène.

III. LES INHIBITEURS DE LA FIBRINOLYSE

A. LES INHIBITEURS Du tPA

a.PAI1 (Plasminogen Activator Inhibitor) Secrété dans les conditions physiologiques par les cellules endothéliaux surtouts et les plaquettes.

C'est une GP de 50 KD, son site actif est localisé dans la région Ct.

b. PAI2 : protéine d'origine monocytaire s'oppose essentiellement à l'action de l'urokinase, et synthétisé aussi par le placenta au cours de la grossesse.

Variations physiologiques
- Elévation des taux avec l'âge.
- Grossesse : Il y a non seulement apparition du PAI2, mais aussi augmentation du PAI1.L'activité inhibitrice est encore plus élevée dans les grossesses pathologiques.
- Etats inflammatoires : le PAI1 est une protéine de l'inflammation.

Augmentation du PAI1 dans l'hypertriglycéridémie, l'obésité, l'hyperinsulinémie, les états septiques, dans la période post-opératoire, tabagisme.

Le bon déroulement de la fibrinolyse dépend essentiellement de l'équilibre du couple tPA, PAI.

C. LES ANTIPLASMINES

1. L'α2 antiplasmine : c'est une glycoprotéine synthétisé par le foie, elle se fixe sur la plasmine est inhibe son site actif. Seule la plasmine liée à la fibrine échappe à l'action de l' α 2 antiplasmine. La plasmine libre est immédiatement neutralisée.

2. L'α2macroglobuline : inhibe de nombreux composants du système fibrinolytique mais son action et lente.

3. La glycoprotéine riche en histidine (HRG) : GP de 75KD forme un complexe réversible avec 50% de plasminogène plasmatique pendant le phénomène de coagulation.

D. TAFI (THROMBIN ACTIVABLE FIBRINOLYSIS INHIBITOR)

Protéine de 60 KD synthétisé par le foie, secréter dans la circulation systémique, le TAFI nécessite pour être actif une protéolyse par la thrombine ; c'est une carboxypeptidase basique ayant pour fonction d'éliminer les résidus Arg-Lys exposé à la surface de fibrine au cours de la dégradation ceci aboutit à l'atténuation de fixation de plasminogène à la fibrine.

B. MECANISME DE LA FIBRINOLYSE

A l'état normal dans le sang circulant il n y a pas génération de plasmine. Lors de l'apparition d'un caillot de fibrine l'organisme réagit immédiatement en mobilisant le plasminogène et les activateurs de plasminogène .la fibrine et le principal stimulus déclanchant la fibrinolyse dés quel se forme une petit quantité de plasminogène se fixe de façon spécifique sur le site LBS ; Le tPA synthétisé par la cellule endothéliale se fixe sur la fibrine, ce n'est que lorsque 2 molécules sont adsorbés sur la fibrine que le tPA active le plasminogène en plasmine. La plasmine formé reste fixé sur la fibrine par le site de LBS et par son site actif commence la digestion protéolytique de la fibrine ; la plasmine formé est à l'abri des inhibiteurs qui ne la neutralise que lorsqu'elle est libre de la fibrine.
La protéolyse de la fibrine conduit à la production de produits de dégradation de fibrine. (Figure 1)

Une fibrinogénolyse se rencontre lorsque la capacité inhibitrice du système est dépassée.

Au cours de la digestion de la fibrine on obtient des produits stabilisés : lesD-Diméres qui sont le reflet d'un caillot de fibrine et de sa lyse, les PDF ont une action antiagrégante.

C.EXPLORATION DE LA FIBRINOLYSE :

1- Le prélèvement :

Le prélèvement est réalisé sur citrate sans garrot, le sujet étant au repos et à jeun, centrifuger 15 mn à 3000 g pour éliminer les plaquettes.

2- Tests globaux :

a) Temps de lyse des euglobulines (test de von kaulla)

Principe : si l'on précipite les euglobulines du plasma par dilution et acidification, on ne conserve dans ce précipité que les activateurs de la fibrinolyse et on élimine les inhibiteurs. Dans ces conditions, la fibrinolyse physiologique est beaucoup plus rapide ; elle se produit en 3 heures au lieu de 48 heures ; une fibrinolyse pathologique se produit en moins de 3 heures. Normalement la lyse du caillot des euglobulines se fait dans un temps $\geq$ 3 heures.

3- Tests analytiques :

a) Dosage du fibrinogène : en présence de concentrations élevées de thrombine et de concentrations faibles de fibrinogène, le temps de coagulation d'un plasma citraté est proportionnel aux taux de fibrinogène.
Valeurs normales : 2 - 4 (g/l).

b) recherche de PDF (produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène) :
Il s'agit d'un dosage immunologique basé soit sur l'agglutination des particules de latex soit sur le principe ELISA.
Les valeurs normales sont < 0.5 µg/ml.

c) Dosage de D-Dimèrs (produits de dégradation de fibrine) :
Le dosage se fait soit par :
- Agglutination des particules de latex : valeurs normales < 0.5 µg/ml.
- ELISA : valeurs normales < 400 ng/ml.

d) Dosage du plasminogéne :
➔ Dosage fonctionnel consiste à activer le plasminogéne par la stréptokinase, la plasmine formée est dosée par son action sur un substrat chromogène.
Valeurs normales : 80 à 120%
➔ Dosage immunologique par immunoéléctrophorése (EID).

e) Dosage des activateurs du plasminogéne (tPA) :
➔ Dosage fonctionnel : valeurs normales = 0.5 -1 µI /ml.
➔ Dosage immunologique.

f) Dosage des inhibiteurs de la fibrinolyse (PAI) :
➔ Dosage fonctionnel.
➔ Dosage immunologique.

Cellule Endothéliale

XII

prourokinase

PK → Kallikréine →

Etape ①

t-PA

UroKinase

PAI-1

PAI-2

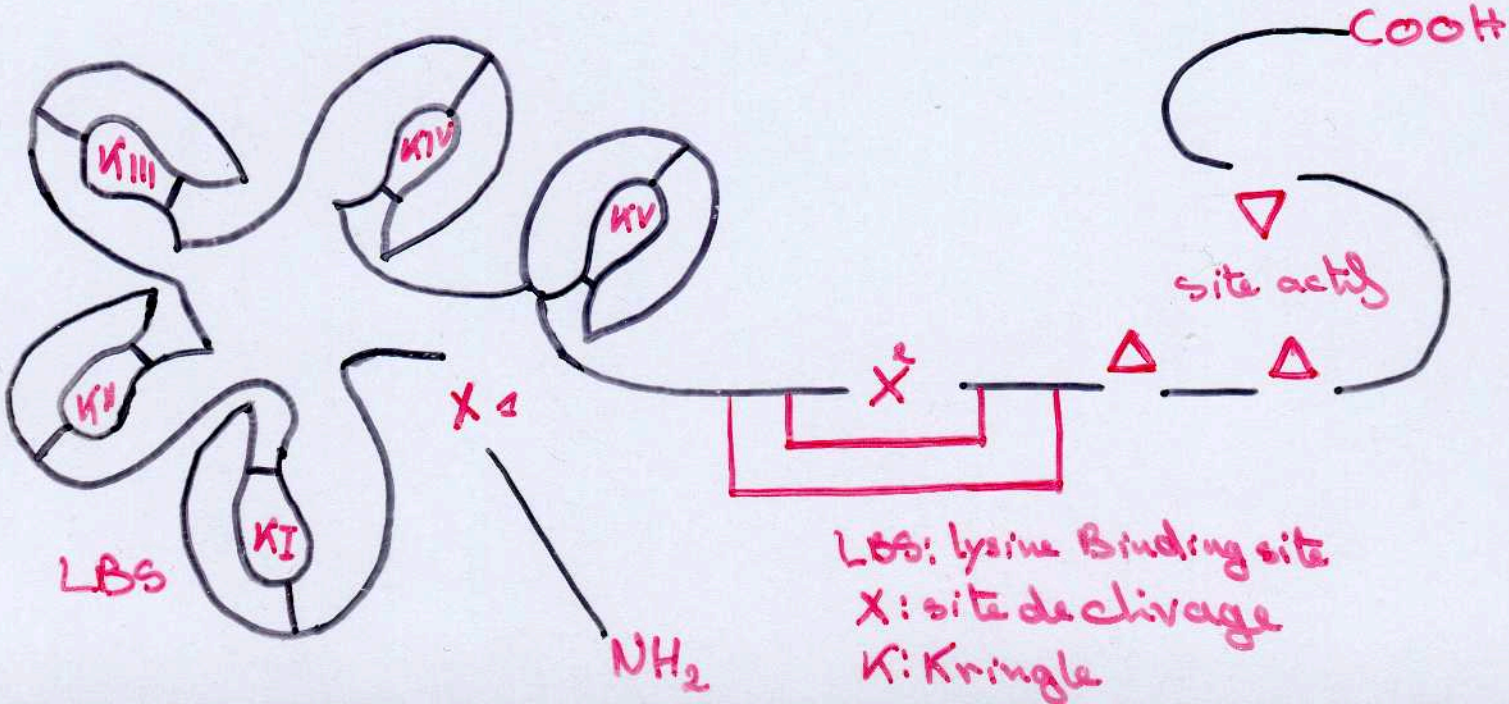
Plasminogène → plasmine

Etape ②

α_2 antiplasmine

Fibrine → produit de dégradation de Fg et de fibrine (PDF) et D.Dimère

Fibrinogène

Etapes simplifiées de la fibrinolyse

Structure du Plasminogène