



Définition

Lorsque l'intégrité vasculaire est restaurée, la fibrinolyse permet la dégradation enzymatique du thrombus. La fibrinolyse est un système protéolytique qui se déroule en deux étapes :

- 1- transformation du plasminogène en plasmine sous l'action d'activateurs.
- 2- dégradation de la fibrine et du fibrinogène par la plasmine.

Acteurs de la fibrinolyse intravasculaire

Le plasminogène : produit par les hépatocytes, il circule dans le plasma sous forme inactive. Le plasminogène initie la fibrinolyse en se liant au t-PA et à la fibrine du caillot par son extrémité N-terminale. Le plasminogène est activé en plasmine au niveau du site catalytique (sérine protéase à l'extrémité C-Terminale) par clivage protéolytique sous l'action d'activateurs (tPA et uPA).

Les activateurs du plasminogène :

- L'Activateur tissulaire du plasminogène (tPA) : seule sérine protéase synthétisée sous forme active. Il est produit par les cellules endothéliales et libéré dans le plasma sous l'effet de stimulations (thrombine, histamine, Noradrénaline, TNF α). Dans la circulation le tPA est rapidement inhibé par le PAI-1 (demi-vie plasmatique \approx 5 min) et éliminé par le foie. Le tPA est actif uniquement lorsqu'il est lié à la fibrine par son extrémité N-Terminale.
- L'urokinase (uPA) : sérine protéase pouvant activer le plasminogène en absence de fibrine. Son rôle dans la fibrinolyse est accessoire. La plasmine intervient dans le remodelage tissulaire par activation de métalloprotéases.

Les inhibiteurs de la fibrinolyse :

- Le Thrombin activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI) : carboxypeptidase synthétisée par le foie sous forme inactive. Elle est activée par le complexe thrombomoduline/thrombine. Elle clive les résidus lysine C-terminaux de la fibrine empêchant la fixation du plasminogène. Le TAFI protège le caillot d'une dégradation précoce et intervient dans l'équilibre physiologique entre la coagulation et la fibrinolyse.
- Le Plasminogen activator inhibitor type1 (PAI1) est présent dans le plasma, les plaquettes et les cellules endothéliales. C'est une glycoprotéine de la famille des SERPINES (Sérine Protéase Inhibitor). Il possède une affinité égale pour tPA ou uPA. Le PAI1 lie le tPA et forme un complexe qui sera métabolisé par le foie.
- α 2 antiplasmine (α 2AP) est également une SERPINE synthétisée par le foie. C'est un puissant inhibiteur de la plasmine libre. La liaison de la plasmine à α 2AP conduit à l'élimination hépatique du complexe. Lors de la constitution du caillot, α 2AP se lie de façon covalente aux chaînes de fibrine grâce au FXIIIa. Elle empêche ainsi la lyse prématurée du caillot en bloquant les premières traces de plasmine formées.

Déroulement de la fibrinolyse

- Lors de la formation d'un caillot de fibrine, la fibrinolyse est retardée pour éviter une dégradation précoce du caillot.
 - o Rôle du TAFI : inhibition de la fixation du plasminogène à la fibrine.
 - o Rôle de α 2AP : inhibition des premières traces de plasmine au niveau du caillot.
- Quand les systèmes inhibiteurs sont dépassés, le tPA et le plasminogène se lient à la fibrine, le tPA active le plasminogène en plasmine.
- La plasmine dégrade le caillot de fibrine. Les produits de dégradations de la fibrine et du fibrinogène (PDF) sont libérés dans la circulation sanguine. Leur demi-vie est très courte, ils sont rapidement éliminés par le foie et les reins.

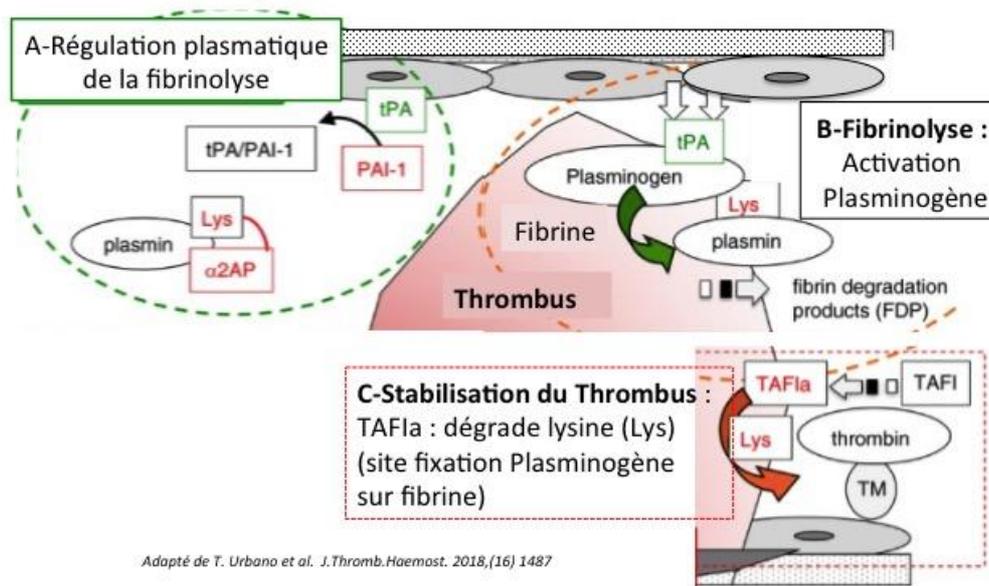


Schéma : Régulation de la fibrinolyse. Le clivage protéolytique du plasminogène, nécessaire à sa transformation en plasmine, fait intervenir le tPA (activateur tissulaire du plasminogène) libéré par les cellules endothéliales. **A-** Dans le plasma, le tPA est rapidement complexé à son inhibiteur PAI-1. **B-** En présence d'un caillot de fibrine, Le tPA et le plasminogène se lient à la fibrine pour former un complexe dans lequel l'activité du tPA est fortement augmentée vis à vis du plasminogène et induit son activation en plasmine. **C-** Lors de la coagulation, le TAFI inactif est activé par la thrombine en présence de thrombomoduline. Le TAF1a peut alors cliver les résidus lysine C-Terminaux de la fibrine, et empêcher la dégradation prématurée du caillot en bloquant la liaison du plasminogène à la fibrine.

Physiopathologie du système fibrinolytique

Les états d'hyperfibrinolyse sont associés à des risques de saignements. Ils regroupent

- des situations réactionnelles comme la CIVD (coagulation intravasculaire disséminée) ou certaines tumeurs. Ces fibrinolyse aiguës sont dues à une libération massive de tPA dans le plasma, dépassant les capacités inhibitrices du PAI1.
- les déficits constitutionnels sévères en PAI1 ou $\alpha 2AP$.

L'hypofibrinolyse est associée à un risque accru de thrombose (par activation défectueuse, inhibition excessive de la fibrinolyse ou dysfibrinogénémie).

Tests biologiques d'exploration de la fibrinolyse

Les produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène (PDF)

- Les PDF sont augmentés isolément dans le cas des fibrinolyse primitives (activation de la fibrinolyse sans activation de la coagulation).

- Les D-dimères : produits de dégradation spécifiques de la fibrine stabilisée par le FXIIIa (Les D-dimères sont des marqueurs de dégradation du caillot, ils font partie des PDF).

Les PDF et les D-dimères sont très augmentés en cas de CIVD, activation massive et non régulée de la coagulation et de la fibrinolyse.

Les D-dimères sont utilisés pour le diagnostic d'exclusion de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et de l'embolie pulmonaire (EP). En cas de probabilité clinique faible ou modérée, un taux de D-dimères <500 ng/ml permet d'exclure une EP ou une MTEV.

En dehors de ces tests, la fibrinolyse est assez peu explorée en pratique courante. Les autres analyses biologiques sont du domaine de l'hyperspécialisation (le temps de lyse des euglobulines, dosage du plasminogène, dosage de $\alpha 2AP$, dosage du TAFI, du PAI,...