

La voie commune de la coagulation permet la formation de fibrine à partir du facteur Xa. Suite à l'activation du facteur Xa, la prothrombine est transformée en thrombine par l'action du complexe prothombinase. La thrombine permet alors la formation de fibrine à partir du fibrinogène. Dans le même temps la thrombine active le facteur V en accéléérine, ce qui est à l'origine d'une augmentation de l'activation du facteur IIa. La formation de fibrine et de thrombine engendre l'activation du facteur XIII, qui crée alors des liaisons covalentes entre les diverses molécules de fibrine la rendant par là même plus stable (Figure 11) [194].

L'ensemble des mécanismes de la coagulation permet donc, à partir d'une lésion tissulaire, la formation d'un caillot sanguin grâce aux molécules de fibrine.

MCours.com

V. LA FIBRINOLYSE

La fibrinolyse est un processus physiologique à l'origine de la dissolution du caillot de fibrine par l'action d'une enzyme protéolytique. Elle intervient dans le cadre de l'hémostase pour éliminer le caillot formé. Elle s'effectue généralement entre la 60^{ème} et la 72^{ème} heure après la formation du caillot.

A. LES DIFFÉRENTS ACTEURS DE LA FIBRINOLYSE

1. Plasminogène

Le plasminogène est une β -globuline à chaîne simple, précurseur de la plasmine, de poids moléculaire égal à 88 kDa. Il est synthétisé par le foie, sa concentration plasmatique est d'environ 2,4 $\mu\text{mol/L}$ et sa demi-vie de 2,2 jours. Le plasminogène forme des complexes avec le fibrinogène et la fibrine durant la formation du caillot par sa forte affinité pour la lysine, ce qui y permet son incorporation.

Chez l'Homme, le gène codant pour le plasminogène est localisé sur le chromosome 6 en position 6q26.

Les activateurs du plasminogène (tPA, urokinase) sont relargués lors des dommages tissulaires et atteignent les molécules de plasminogène dans le caillot par adsorption et diffusion. Ils clivent alors le plasminogène en plasmine, enzyme capable notamment d'hydrolyser la fibrine. Une faible partie du plasminogène peut être activé directement par les facteurs IIa, XIa, XIIa ou par la kallicréine [170].

2. Plasmine

La plasmine est une sérine protéase de poids moléculaire 85 kDa qui provient de l'activation du plasminogène. Elle est constituée de 2 chaînes : une chaîne lourde portant les LBS et une chaîne légère portant le site actif.

La plasmine permet la dégradation de la fibrine en PDF (Produits de Dégradation de la Fibrine). Elle est aussi à la base de la dégradation du fibrinogène mais également des facteurs V, VIII, XIIIa, du vWF, de certains éléments du complément et de la matrice cellulaire [170].

3. Produits de dégradation de la fibrine

Les produits de dégradation de la fibrine sont produits par l'action de la plasmine sur la fibrine. La plasmine clive tout d'abord la fibrine en un fragment appelé PDF X, qui subit à son tour une protéolyse asymétrique avec production de PDF Y et PDF D. Le PDF Y est ensuite clivé à nouveau en PDF D et PDF E. Les PDF X et Y sont appelés précoces et les PDF D et E tardifs.

Les fragments X, Y et D peuvent se complexer avec les monomères de fibrine et empêcher leur polymérisation par formation de complexes solubles. Les divers peptides formés ont également des actions antithrombine et inhibitrice de l'agrégation plaquettaire [170].

4. Activateurs du plasminogène

a. Tissue Plasminogen Activator (tPA)

Le tPA est une sérine protéase de 70 kDa synthétisée principalement par la cellule endothéliale mais également par les cellules mésothéliales, les monocytes ou les macrophages. Chez l'Homme, sa concentration plasmatique est d'environ 70 pmol/L et sa demi-vie est comprise entre 3 et 6 secondes mais il est lié à 80 % à PAI-1 (Inhibiteur de l'activateur de la plasmine 1). Chez l'Homme le chromosome 8 porte le gène codant pour le tPA en position 8p12.

Le tPA est d'autant plus actif qu'il est lié à la fibrine. Il clive alors le plasminogène en plasmine [170].

b. Urokinase

L'urokinase est une protéase trypsine-like de 54 kDa synthétisée par les cellules tubulaires du rein et qui possède une capacité puissante d'activation du plasminogène. Le gène codant pour l'urokinase est porté par le chromosome 10 en position 10q24 chez l'Homme.

La streptokinase est une molécule sécrétée par les streptocoques β -hémolytiques qui possèdent aussi une action fibrinolytique proche de celle de l'urokinase. Malheureusement la présence d'anticorps anti-streptokinase limite son utilisation en pratique [170].

c. Autres

Le facteur XIIa, la kallicréine et la bradykinine sont également des activateurs du plasminogène. Ils interviennent en particulier sur l'activation de tPA et la pro-urokinase [170].

5. Inhibiteurs du plasminogène

a. Thrombin Activable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI)

Le TAFI est un zymogène de 50 kDa sécrété par le foie aussi appelé carboxypeptidase U. L'origine de son action est sa capacité à cliver la partie C-terminale de la fibrine ce qui rend alors impossible la liaison avec la plasminogène et donc le TAFI a un rôle anti-fibrinolytique. Le gène codant pour TAFI est porté par le chromosome 13 en position 13q14.11 chez l'Homme.

Il est activé par un taux élevé de thrombine et son activation est augmentée par la thrombomoduline. La protéine Ca est, par contre, à l'origine d'une diminution de l'activité du TAFI [170].

b. Plasminogen Activator Inhibitor 1 (PAI-1)

Le *Plasminogen Activator Inhibitor 1* (PAI-1) est une enzyme inhibitrice du tPA et de l'urokinase sécrétée notamment par l'endothélium. L'inhibition des activateurs du plasminogène empêche alors la mise en place d'une fibrinolyse normale [170].

Le gène codant pour cette molécule est localisé sur le chromosome 7 en position 7q21.3-q22 chez l'Homme [170].

c. Autres

La lipoprotéine a, le HGRP (*Histidine Rich GlycoProtein*) et la thrombospondine sont des molécules qui diminuent la capacité du plasminogène à se fixer à la fibrine par compétition vis-à-vis de la lysine.

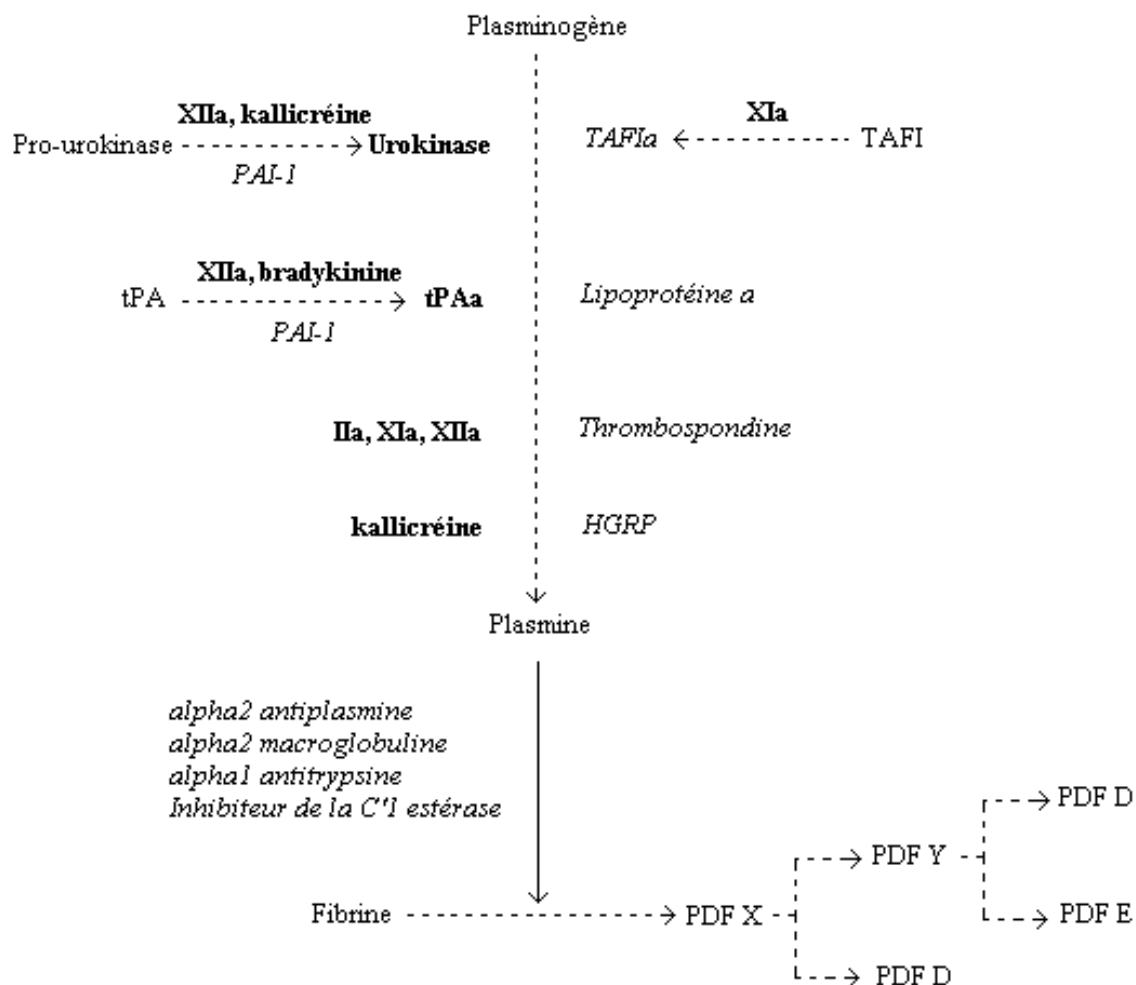
6. Inhibiteurs de la plasmine

L' α 1-antitrypsine, l' α 2-macroglobuline, l' α 2-antiplasmine et l'inhibiteur de la C'1 estérase sont les principaux inhibiteurs de la plasmine.

B. LES DIFFÉRENTES ÉTAPES DE LA FIBRINOLYSE

Pour que la fibrine se dégrade en peptides cela nécessite l'intervention de la plasmine. Cette plasmine est à l'état de plasminogène dans la circulation sanguine. La présence des facteurs IIa, XIa, XIIa, de la kallicréine et de la bradykinine sont à l'origine de l'activation de deux enzymes : la tPa et l'urokinase qui sont des activateurs du plasminogène. Il existe en parallèle des mécanismes inhibiteurs de ces phénomènes notamment par le PAI-1 et le TAFI. Une fois la plasmine formée, celle-ci va cliver les molécules de fibrine en de nombreux peptides, les PDF. Certaines molécules comme l' α 2-antiplasmine sont des inhibiteurs de la dégradation de la fibrine et interviennent pour limiter la fibrinolyse (Figure 12) [194].

Figure 12. Les étapes de la fibrinolyse



Légende :

- -----> Indique l'activation d'un facteur.
- —————▶ Indique un effet agoniste d'un facteur sur l'autre ou un effet agoniste sur l'activation d'un facteur.
- Les autres facteurs intervenant dans la voie sont indiqués à côté des flèches pleines ; en gras les agonistes et en italique les antagonistes.
- VII, VIII, X, XI, XII = facteur VII, VIII, X, XI, XII (a = activé).
- TAFI = Inhibiteur de la Fibrinolyse Activé par la Thrombine.
- HWK-kininogène = kininogène de haut poids moléculaire.

HGRP = Histidine-Rich GlycoProtein / PAI = Plasmin Activator Inhibitor / tPA = tissu Plasminogen Activator / TAFI = Thrombin-Activable Fibrinolysis Inhibitor / PDF = Produit de Dégénération de la Fibrine

Après l'étude de la physiologie de l'hémostase, la prochaine partie s'intéresse aux diverses méthodes d'exploration de l'hémostase, des plus usuelles aux dernières méthodes employées en recherche.



MCours.com