



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 405

# Pathologies de la fibrinolyse

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2021*

PAR

**Madame Zineb BERRADA**

*Née le 12 Août 1994 à Rabat*

*Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*

**Docteur en Médecine**

**Mots Clés**: Fibrinolyse; Hypofibrinolyse; Hyperfibrinolyse; Covid-19

**Membres du Jury** :

**Madame Souad BENKIRANE**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Monsieur Azlarab MASRAR**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Madame Laila BENCHEKROUN**

Professeur de Biochimie Clinique

**Monsieur Abdellah DAMI**

Professeur de Biochimie et Chimie

**Présidente**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما  
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَلَّى  
عَلَيْهِ  
الْعَظِيمُ



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK  
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI  
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

**Doyen :**

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines**

Professeur Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**

Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**

Professeur Younes RAHALI

**Secrétaire Général**

Mr. Mohamed KARRA

***\*Enseignant militaire***

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)  
Anesthésie - Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – [Doyen de la FMPR](#)  
Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. [Chef Maternité des Orangers](#)  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)  
Chimie thérapeutique

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

#### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS](#)  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

*\*Enseignant militaire*

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

***\*Enseignant militaire***

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJILIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBABH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-[Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURLARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique

***\*Enseignant militaire***

Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

#### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie

***\*Enseignant militaire***

Pr. FELLAT Ibtissam  
 Pr. FAROUDY Mamoun  
 Pr. HARMOUCHE Hicham  
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
 Pr. JROUNDI Laila  
 Pr. KARMOUNI Tariq  
 Pr. KILI Amina  
 Pr. KISRA Hassan  
 Pr. KISRA Mounir  
 Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 Pr. MANSOURI Hamid\*  
 Pr. OUANASS Abderrazzak  
 Pr. SAFI Soumaya\*  
 Pr. SOUALHI Mouna  
 Pr. TELLAL Saïda\*  
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
 Pr. ACHACHI Leila  
 Pr. AMHAJJI Larbi \*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 Pr. BALOUCH Lhoussaine \*  
 Pr. BENZIANE Hamid \*  
 Pr. BOUTIMZINE Nouridine  
 Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
 Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
 Pr. EL ABSI Mohammed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Nouredine  
 Pr. HADADI Khalid \*  
 Pr. ICHOU Mohamed \*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LOUZI Lhoussain \*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
 Pr. SIFAT Hassan \*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour \*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHER Ali \*  
 Pr. AGADR Aomar \*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
 Pr. AKHADDAR Ali \*

Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Médecine Interne  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Pneumo – Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Anesthésie réanimation  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie cardio-vasculaire  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologie biologique  
 Biochimie-chimie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

Médecine interne  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Neuro-chirurgie

***\*Enseignant militaire***



Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. DOGHMI Kamal \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADÉ Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

#### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufik\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

#### **Décembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

#### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
 Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
 Pr. BENCHEBBA Driss \*

Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp. des Spécialités](#)  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
 Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)  
 Physiologie  
 Microbiologie  
 Médecine Aéronautique  
 Biochimie- Chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Plastique et Réparatrice  
 Urologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique  
 Anesthésie Réanimation  
 Traumatologie-orthopédie

***\*Enseignant militaire***

Pr. DRISSI Mohamed \*

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Pr. EL OUAZZANI Hanane \*

Pr. ER-RAJI Mounir

Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Pneumophtisiologie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

### **Février 2013**

Pr.AHID Samir

Pr.AIT EL CADI Mina

Pr.AMRANI HANCHI Laila

Pr.AMOR Mourad

Pr.AWAB Almahdi

Pr.BELAYACHI Jihane

Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain

Pr.BENCHEKROUN Laila

Pr.BENKIRANE Souad

Pr.BENSGHIR Mustapha \*

Pr.BENYAHIA Mohammed \*

Pr.BOUATIA Mustapha

Pr.BOUABID Ahmed Salim\*

Pr BOUTARBOUCH Mahjouba

Pr.CHAIB Ali \*

Pr.DENDANE Tarek

Pr.DINI Nouzha \*

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pr.ELFATEMI NIZARE

Pr.EL GUERROUJ Hasnae

Pr.EL HARTI Jaouad

Pr.EL JAUDI Rachid \*

Pr.EL KABABRI Maria

Pr.EL KHANNOUSSI Basma

Pr.EL KHLOUFI Samir

Pr.EL KORAICHI Alae

Pr.EN-NOUALI Hassane \*

Pr.ERRGUIG Laila

Pr.FIKRI Meryem

Pr.GHFIR Imade

Pr.IMANE Zineb

Pr.IRAQI Hind

Pr.KABBAJ Hakima

Pr.KADIRI Mohamed \*

Pr.LATIB Rachida

Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra

Pr.MEDDAH Bouchra

Pr.MELHAOUI Adyl

Pr.MRABTI Hind

Pr.NEJJARI Rachid

Pr.OUBEJJA Houda

Pr.OUKABLI Mohamed \*

Pr.RAHALI Younes

Pr.RATBI Ilham

Pr.RAHMANI Mounia

Pr.REDA Karim \*

Pharmacologie

Toxicologie

Gastro-Entérologie

Anesthésie-Réanimation

Anesthésie-Réanimation

Réanimation Médicale

Anesthésie-Réanimation

Biochimie-Chimie

Hématologie

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chimie Analytique et Bromatologie

Traumatologie orthopédie

Anatomie

Cardiologie

Réanimation Médicale

Pédiatrie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Neuro-chirurgie

Médecine Nucléaire

Chimie Thérapeutique

Toxicologie

Pédiatrie

Anatomie Pathologique

Anatomie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Physiologie

Radiologie

Médecine Nucléaire

Pédiatrie

Endocrinologie et maladies métaboliques

Microbiologie

Psychiatrie

Radiologie

Médecine Interne

Pharmacologie

Neuro-chirurgie

Oncologie Médicale

Pharmacognosie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Pharmacie Galénique [Vice-Doyen à la Pharmacie](#)

Génétique

Neurologie

Ophtalmologie

***\*Enseignant militaire***

Pr.REGRAGUI Wafa  
 Pr.RKAIN Hanan  
 Pr.ROSTOM Samira  
 Pr.ROUAS Lamiaa  
 Pr.ROUIBAA Fedoua \*  
 Pr.SALIHOUN Mouna  
 Pr.SAYAH Rochde  
 Pr.SEDDIK Hassan \*  
 Pr.ZERHOUNI Hicham  
 Pr.ZINE Ali \*

Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

#### **Avril 2013**

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

#### **Mai 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

Toxicologie

#### **Mars 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
 Pr.BENCHAKROUN Mohammed \*  
 Pr.BOUCHIKH Mohammed  
 Pr. EL KABBAJ Driss \*  
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
 Pr. HARDIZI Houyam  
 Pr. HASSANI Amale \*  
 Pr. HERRAK Laila  
 Pr. JEAIDI Anass \*  
 Pr. KOUACH Jaouad\*  
 Pr. MAKRAM Sanaa \*  
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
 Pr. SEKKACH Youssef\*  
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Chirurgie Thoracique  
 Néphrologie  
 Biochimie-Chimie  
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
 Pédiatrie  
 Pneumologie  
 Hématologie Biologique  
 Gynécologie-Obstétrique  
 Pharmacologie  
 CCV  
 Médecine Interne  
 Gynécologie-Obstétrique

#### **Décembre 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
 Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
 Pr. BEKKALI Hicham \*  
 Pr. BENAZZOU Salma  
 Pr. BOUABDELLAH Mounya  
 Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
 Pr. DERRAJI Soufiane\*  
 Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
 Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
 Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
 Pr. FEJJAL Nawfal  
 Pr. JAHIDI Mohamed\*  
 Pr. LAKHAL Zouhair\*  
 Pr. OUDGHIRI NEZHA  
 Pr. RAMI Mohamed  
 Pr. SABIR Maria  
 Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
 Médecine Légale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Maxillo-Faciale  
 Biochimie-Chimie  
 Parasitologie  
 Pharmacie Clinique  
 Anatomie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Radiothérapie  
 Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 O.R.L  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Psychiatrie  
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.

#### **Aout 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
 Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
 Rhumatologie

***\*Enseignant militaire***

## **PROFESSEURS AGREGES :**

### **Janvier 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

### **Juin 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI EL Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Chirurgie Générale  
Immunologie

### **Mai 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

### **Novembre 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

### **Novembre 2019**

Pr. AATIF Taoufik\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
Pr. ANDALOSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
Pr. BOUZELMAT HICHAM \*  
Pr. BOUKHRIS JALAL \*  
Pr. CHAFRY BOUCHAIB \*  
Pr. CHAHDI HAFSA\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD \*  
Pr. DAMIRI AMAL \*

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique

***\*Enseignant militaire***

Pr. DOGHMI NAWFAL\*  
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR  
Pr. EL ANNAZ HICHAM\*  
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI\*  
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN\*  
Pr. EL KAOUI HAKIM\*  
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN\*  
Pr. EN-NAFAA ISSAM\*  
Pr. HAMAMA JALAL\*  
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB\*  
Pr. HJIRA NAOUFAL\*  
Pr. JIRA MOHAMED\*  
Pr. JNIENE ASMAA  
Pr. LARAQUI HICHAM\*  
Pr. MAHFOUD TARIK\*  
Pr. MEZIANE MOHAMMED\*  
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES\*  
Pr. MOUZARI YASSINE\*  
Pr. NAOUI HAFIDA\*  
Pr. OBTEL MAJDOULINE  
Pr. OURRAI ABDELHAKIM\*  
Pr. SAOUAB RACHIDA\*  
Pr. SBITTI YASSIR\*  
Pr. ZADDOUG OMAR\*  
Pr. ZIDOUH SAAD\*

Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique  
Virologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
O.R.L  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

***\*Enseignant militaire***

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

### **PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

|                                |                                                                        |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Pr. ABOUDRAR Saadia            | Physiologie                                                            |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima         | Biochimie-chimie                                                       |
| Pr. ALAOUI KATIM               | Pharmacologie                                                          |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie                                                 |
| Pr. ANSAR M'hammed             | Chimie Organique et Pharmacie Chimique                                 |
| Pr. BARKIYOU Malika            | Histologie-Embryologie                                                 |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed            | Génétique Humaine                                                      |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz        | Applications Pharmaceutiques                                           |
| Pr. DAKKA Taoufiq              | Physiologie <b><u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u></b> |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbes     | Pharmacologie                                                          |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine          | Biologie moléculaire/Biotechnologie                                    |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med   | Chimie Organique                                                       |
| Pr. RIDHA Ahlam                | Chimie                                                                 |
| Pr. TOUATI Driss               | Pharmacognosie                                                         |
| Pr. ZAHIDI Ahmed               | Pharmacologie                                                          |

### **PROFESSEURS HABILITES :**

|                                 |                           |
|---------------------------------|---------------------------|
| Pr. BENZEID Hanane              | Chimie                    |
| Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie-chimie          |
| Pr. DOUKKALI Anass              | Chimie Analytique         |
| Pr. EL JASTIMI Jamila           | Chimie                    |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine        | Histologie-Embryologie    |
| Pr. LYAHYAI Jaber               | Génétique                 |
| Pr. OUADGHIRI Mouna             | Microbiologie et Biologie |
| Pr. RAMLI Youssef               | Chimie                    |
| Pr. SERRAGUI Samira             | Pharmacologie             |
| Pr. TAZI Ahnini                 | Génétique                 |
| Pr. YAGOUBI Maamar              | Eau, Environnement        |

***Mise à jour le 09/04/2021***

***KHALED Abdellah***

***Chef du Service des Ressources Humaines***

***FMPR***

***\*Enseignant militaire***

# ***Dédicaces***

***A ALLAH, Le tout puissant***

*Louanges et remerciements pour votre clémence et votre miséricorde.*



***A mes chers parents, Oumama KADRI & Jaouad BERRADA***

*Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour, le respect, et l'estime que j'ai pour vous. Je vous dois ce que je suis devenue, c'est grâce à vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et sans vous ce travail n'aurait pas pu voir la lumière du jour. Votre vie a toujours été centrée sur le confort et l'épanouissement de vos filles. Vous êtes une source inépuisable de sacrifices et de patience. Votre amour, votre présence, votre tendresse et bonté, vos prières, votre dévouement et tous vos sacrifices font de vous des parents hors du commun. Vous avez fait de moi la femme que je suis aujourd'hui. Recevez ce travail comme signe de reconnaissance, en attendant que je puisse à mon tour, prendre soin de vous. Puisse Dieu le tout puissant vous donner santé, bonheur et longue vie, et faire de moi une femme à la hauteur de vos attentes. Mon souhait est de vous rendre fiers et de ne jamais vous décevoir. Maman, Papa je vous aime inconditionnellement. C'est d'abord à vous que je dédie ce travail.*

***A mes chères sœurs Lamiae & Aya***

*A celles qui supportent mes gamineries, celles qui m'ont accompagnée durant toutes les étapes de ma vie. Derrière nos chamailleries se cache un amour très fort. Votre soutien infailible, votre amour et vos précieux conseils font de vous des sœurs formidables. Rien ni personne ne nous séparera. Je vous aime énormément.*

***A ma meilleure moitié, Yassine BEN BOUZID***

*A l'homme de ma vie, celui qui donne un sens à mon existence, ma plus belle rencontre et ce que j'ai de plus cher. Un simple texte, de simples mots, ne sauraient exprimer toute l'admiration, tout l'amour que je porte pour toi. Je remercie le bon Dieu d'avoir croisé nos chemins, et je prie pour qu'il te préserve. Tu es ma source de motivation et ma fierté. Je ne connais personne avec autant de qualités que toi. Tu me pousses à donner le meilleur de moi-même. Tu es mon âme-sœur, mon confident et mon meilleur ami. Ton amour, tes encouragements et ton soutien ont contribué en très grande partie à la réalisation de ce travail. Je n'ai jamais été aussi heureuse de ma vie, tu fais mon bonheur et je suis parfaitement comblée grâce à toi. Merci pour tout ce que tu fais pour moi. Je te souhaite un avenir brillant, tu le mérites amplement. Je prie Dieu le tout puissant de nous accorder une longue vie de bonheur, de réussite et de prospérité. Je t'aime indéfiniment.*

***A la famille que j'ai choisie, TKATEK***

*Walid, Mimi et Fazo, que pourrais-je bien dire de vous ?*

*Vous m'avez accompagnée ces dernières années, nous avons tout partagé ensemble, nos succès, nos peines et les meilleurs moments de nos vies. Qu'est-ce que vous ne savez pas de moi ? Qu'est-ce que j'ai fait pour mériter de si belles âmes ? Je suis tellement émue en vous écrivant ces quelques lignes, mais rien ne pourrait exprimer tout l'amour que je vous porte. Merci de m'accepter comme je suis, merci d'être toujours là pour moi , merci pour tous les fous rires et les meilleurs souvenirs de mon existence. Je suis tellement fière de vous avoir comme deuxième famille ! Je vous souhaite tout ce qu'il y a de bien dans ce monde, de très belles carrières et une vie pleine de bonheur. Je vous aime.*

***A Fatima***

*Toujours aux petits soins avec moi, tu m'as vue grandir au fil du temps. Tu es un membre de ma famille. Merci pour tout. Je t'aime.*

***A la mémoire de Pasidi Ahmed BERRADA, que Dieu ait ton âme en sa sainte miséricorde.***

***A mes grands-parents, Charafa KADRI, Mohamed KADRI & Houria LARAQUI HOUSSEINI***

*Je ne vous remercierai jamais assez pour votre amour, affection et dévouement, j'espère que je vous ai rendu fiers*

***A mes oncles et tantes paternels et maternels***

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage de mes sentiments les plus sincères.*

***A tous mes cousins et cousines***

*Trouvez dans ce travail, le témoignage de mes sincères sentiments et de mes vœux de santé et de bonheur*

***A mon adorable belle-famille***

*Vous m'avez accueillie les bras ouverts au sein de votre petite famille, je vous serai toujours reconnaissante. Je vous dédie ce travail, en témoignage de mon grand respect et mon affection envers vous. Que Dieu vous apporte santé, bonheur et une longue vie.*

***A ma très chère Kenza BERRADA***

*Je t'ai connue en première année, et depuis tu fais partie de ma famille. Tu es un bijou, une perle rare et l'une des personnes les plus pures que je connaisse, on a traversé ensemble des moments difficiles, mais on a vécu de très belles choses aussi. Je suis tellement fière de la femme que tu es devenue... Notre amitié est éternelle. Merci ma Kniza pour tout, je te souhaite une vie pleine de bonheur.*

***A mes très chères amies : Salma MECHHOR, Zaineb KAOUIRI, Lina BELKOUCHI,  
Inès SOUKTANI & Latifa SBAI***

*Vous êtes bien plus que des amies, mais des sœurs de cœur pour moi. Je m'estime très chanceuse de vous avoir connues, vous êtes des femmes exceptionnelles ! Je vous remercie pour tous nos moments passés ensemble, pour votre temps et dévouement. J'espère que le bon Dieu vous réserve que de bonnes choses, vous méritez le meilleur. Je vous aime.*

***A toute la promotion d'internat 2018***

*En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur*

***A la grande famille de l'AMIR***

*J'espère être à la hauteur de l'excellence à laquelle on aspire. L'internat est un privilège que Dieu m'a accordé, Vive l'internat, Vive l'AMIR*

***A mes collègues au service de Biochimie HIS***

*Notre passage en Biochimie m'a permis de faire de belles rencontres et de tisser de bons liens d'amitié. Je vous souhaite beaucoup de réussite car vous le méritez.*

***A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail et à ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur, qu'ils trouvent ici la traduction de ma gratitude et ma reconnaissance.***

***Une petite pensée pour mes compagnons félins : Nina, Tom , Sol & Blanca , merci pour tout l'amour que vous m'offrez***

# ***Remerciements***

***A mon maître, et présidente de thèse***

***Madame Souad BENKIRANE***

***Professeur agrégée en Hématologie Biologique à la Faculté de Médecine et de  
Pharmacie de Rabat***

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse. Votre  
compétence et vos qualités humaines font de vous un modèle et un exemple à suivre  
pour tout biologiste. Veuillez accepter, chère maître, l'assurance de mon profond  
respect.*



***A mon maître et rapporteur de thèse***

***Monsieur Azlarab MASRAR***

***Professeur agrégé en Hématologie Biologique à la Faculté de Médecine et de Pharmacie  
de Rabat et chef de service d'hématologie à l'hôpital Ibn Sina Rabat***

*Vous avez mon éternelle gratitude pour avoir accepté de m'encadrer, de m'aider lors de ce travail, pour votre patience et votre disponibilité. Vous m'avez honorée par votre confiance et je vous en suis reconnaissante. Veuillez trouver ici, cher maître, l'expression de mon profond respect.*

***A mon maître et juge de thèse***

***Madame Laila BENCHEKROUN***

***Professeur agrégée en Biochimie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat et  
chef de service de biochimie à l'hôpital Ibn Sina Rabat***

*Je suis profondément touchée par votre gentillesse, votre accueil et vos remarquables qualités humaines et professionnelles qui méritent une grande admiration. Je vous remercie de votre humilité et amabilité exceptionnelles. En vous remerciant d'accepter de juger mon travail, veuillez accepter l'expression de mon profond respect et ma reconnaissance.*

***A mon maître et juge de thèse***

***Monsieur Abdellah DAMI***

***Professeur agrégé de Biochimie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat et  
chef de service de biochimie toxicologie HMIMV***

*Je suis heureuse de vous avoir cher maître, membre de mon jury de thèse. Je tiens à vous remercier d'avoir eu l'amabilité de juger ce travail, en tenant compte de votre grande expérience. Veuillez accepter, cher maître, ma grande estime et haute considération.*

## ***Liste des abréviations***

## Abréviations

|                                |                                            |
|--------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>ADP</b>                     | : Adénosine diphosphate                    |
| <b><math>\alpha</math>2-AP</b> | : Alpha-2-antiplasmine                     |
| <b>A2M</b>                     | : Alpha-2-macroglobuline                   |
| <b>APCr</b>                    | : Résistance à la protéine C activée       |
| <b>CIVD</b>                    | : Coagulopathie intravasculaire disséminée |
| <b>ECLT</b>                    | : Temps de lyse du caillot d'euglobuline   |
| <b>EGF</b>                     | : Facteur de croissance épidermique        |
| <b>FT</b>                      | : Facteur tissulaire                       |
| <b>FV</b>                      | : Facteur V                                |
| <b>FVa</b>                     | : Facteur V activé                         |
| <b>FVII</b>                    | : Facteur VII                              |
| <b>FVIIa</b>                   | : Facteur VII activé                       |
| <b>FVIIIa</b>                  | : Facteur VIII activé                      |
| <b>FIX</b>                     | : Facteur IX                               |
| <b>FX</b>                      | : Facteur X                                |
| <b>FXa</b>                     | : Facteur X activé                         |
| <b>FXI</b>                     | : Facteur IX                               |
| <b>FXII</b>                    | : Facteur XII                              |
| <b>FXIIIa</b>                  | : Facteur XIII activé                      |
| <b>FSH</b>                     | : Hormone folliculo-stimulante             |
| <b>GPI</b>                     | : Glycosylphosphatidylinositol             |

|                   |                                                        |
|-------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>ISTH</b>       | : International Society on Thrombosis and Haemostasis  |
| <b>KHPM</b>       | : Kininogène de haut poids moléculaire                 |
| <b>LAM</b>        | : Leucémie aiguë myéloïde                              |
| <b>LBS</b>        | : Site de liaison à la lysine                          |
| <b>LRP</b>        | : Low density lipoprotein receptor related protein     |
| <b>MEC</b>        | : Matrice extracellulaire                              |
| <b>MCF</b>        | : Fermeté maximale du caillot                          |
| <b>ML</b>         | : Lyse maximale                                        |
| <b>PA</b>         | : Activateurs du plasminogène                          |
| <b>PAI-1</b>      | : Inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 |
| <b>PAI-2</b>      | : Inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 2 |
| <b>PC</b>         | : Protéine C                                           |
| <b>PDF</b>        | : Produits de dégradation de la fibrine                |
| <b>PFC</b>        | : Plasma frais congelé                                 |
| <b>PI</b>         | : Plasmine                                             |
| <b>Plg</b>        | : Plasminogène                                         |
| <b>PLAU</b>       | : Plasminogen activator urokinase                      |
| <b>PS</b>         | : Protéine S                                           |
| <b>QPD</b>        | : Syndrome plaquettaire du Québec                      |
| <b>ROTEM</b>      | : Thromboélastométrie par rotation                     |
| <b>SARS-Cov-2</b> | : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère à Corona virus     |
| <b>sc uPA</b>     | : uPA chaîne double                                    |

|               |                                                                   |
|---------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>t-PA</b>   | : Activateur tissulaire du plasminogène                           |
| <b>tc uPA</b> | : uPA chaîne simple                                               |
| <b>TAFI</b>   | : Inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine         |
| <b>TAFIa</b>  | : Inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine activée |
| <b>TCA</b>    | : Temps de céphaline activé                                       |
| <b>TEG</b>    | : Thromboélastographie                                            |
| <b>TEV</b>    | : Thrombo-embolie veineuse                                        |
| <b>TGF</b>    | : Transforming Growth Factor                                      |
| <b>TFPI</b>   | : Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire                     |
| <b>TM</b>     | : Thrombomoduline                                                 |
| <b>TNF</b>    | : Tumor Necrosis Factor                                           |
| <b>TP</b>     | : Temps de prothrombine                                           |
| <b>tPA</b>    | : Activateurs du plasminogène de type tissulaire                  |
| <b>uPA</b>    | : Activateurs du plasminogène de type urokinase                   |



## ***Liste des illustrations***



## Liste des Figures

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figure 1:</b> L'hémostase physiologique .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 6  |
| <b>Figure 2 :</b> Hémostase secondaire (coagulation du sang) .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 8  |
| <b>Figure 3 A :</b> aperçu de la fibrinolyse. Les flèches rouges indiquent une inhibition, les flèches vertes une stimulation. PAI- 1 : inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1, tPA : activateur du plasminogène de type tissulaire, uPA : activateur du plasminogène de type urokinase, $\alpha 2$ -AP : $\alpha 2$ -antiplasmine, FDP : produits de dégradation de la fibrine ..... | 16 |
| <b>Figure 3 B :</b> aperçu de la fibrinolyse. tPA : activateur tissulaire du plasminogène, uPA : activateur du plasminogène de type urokinase, PAI-1 : inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1, $\alpha 2$ -AP : $\alpha 2$ -antiplasmine, TAFI : inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine .....                                                                        | 17 |
| <b>Figure 4:</b> Structure du tPA .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 19 |
| <b>Figure 5:</b> Structure et conformation du plasminogène : A) Séquence d'acides aminés et structure secondaire du plasminogène. B) Forme fermée (spirale) et forme ouverte du plasminogène.....                                                                                                                                                                                                   | 22 |
| <b>Figure 6:</b> Activation du plasminogène : L'élimination du peptide GLU-x favorise l'activation du LYS-plasminogène en LYS-plasmine qui devient la principale voie d'activation .....                                                                                                                                                                                                            | 24 |
| <b>Figure 7:</b> prévalence des symptômes hémorragiques chez les patients présentant un déficit homozygote en $\alpha 2$ -antiplasmine .....                                                                                                                                                                                                                                                        | 45 |
| <b>Figure 8:</b> Prévalence des symptômes hémorragiques chez les patients présentant un déficit en PAI-1.....                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 49 |
| <b>Figure 9:</b> Résultats obstétricaux chez les femmes présentant un déficit en PAI-1 .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 50 |

|                                                                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figure 10:</b> Prévalence des symptômes hémorragiques chez les patients atteints du QPD .....                                          | 53 |
| <b>Figure 11:</b> Rôles suggérés du PAI-1 local et circulant dans le développement de la maladie cardiovasculaire athérotrombotique ..... | 74 |
| <b>Figure 12:</b> Schéma des mécanismes d'arrêt de la fibrinolyse dans la COVID-19 .....                                                  | 89 |

# ***Sommaire***

|                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>I-Introduction</b>                                                                  | 2  |
| <b>II-Physiologie de l'hémostase primaire et secondaire</b>                            | 4  |
| A) Généralités                                                                         | 4  |
| B) Hémostase primaire                                                                  | 5  |
| C) Hémostase secondaire                                                                | 7  |
| D) Régulation de la coagulation du sang                                                | 12 |
| <b>III) Physiologie de la fibrinolyse</b>                                              | 15 |
| A) Généralités                                                                         | 15 |
| B) Activateurs du plasminogène (PA)                                                    | 18 |
| C) Plasminogène et plasmine                                                            | 22 |
| D) Biologie cellulaire de l'activation du plasminogène                                 | 24 |
| E) Inhibiteurs                                                                         | 25 |
| F) Régulation de la fibrinolyse                                                        | 33 |
| G) Récepteurs                                                                          | 34 |
| H) Variation circadienne de l'activité fibrinolytique                                  | 37 |
| I) L'influence des hormones sur la régulation de la fibrinolyse                        | 37 |
| J) L'influence de l'exercice sur l'activité fibrinolytique                             | 39 |
| K) Le rôle des plaquettes dans la stimulation et la potentialisation de la fibrinolyse | 39 |
| <b>IV-L'Hyperfibrinolyse</b>                                                           | 42 |
| A) Généralités                                                                         | 42 |
| B) Déficit en $\alpha$ 2-antiplasmine                                                  | 44 |

|                                                                          |           |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1) Contexte .....                                                        | 44        |
| 2) Manifestations cliniques .....                                        | 45        |
| 3) Diagnostic et traitement .....                                        | 47        |
| C) Déficit en inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 ..... | 48        |
| 1) Contexte .....                                                        | 48        |
| 2) Manifestations cliniques .....                                        | 49        |
| 3) Diagnostic et traitement .....                                        | 51        |
| D) Excès d'activateur du plasminogène de type urokinase.....             | 52        |
| 1) Contexte .....                                                        | 52        |
| 2) Manifestations cliniques .....                                        | 53        |
| 3) Diagnostic et traitement .....                                        | 54        |
| F) Excès d'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) .....             | 55        |
| G) Troubles acquis de la fibrinolyse.....                                | 56        |
| H) Fibrinolyse dans les hémorragies de cause indéterminée .....          | 57        |
| I) Message a retenir de ce chapitre .....                                | 58        |
| <b>V) L'hypofibrinolyse.....</b>                                         | <b>62</b> |
| A) Généralités .....                                                     | 62        |
| B) Anomalies du plasminogène .....                                       | 62        |
| 1) Déficit congénital en plasminogène .....                              | 62        |
| a-Épidémiologie .....                                                    | 62        |
| b-Clinique.....                                                          | 64        |
| 2) Déficit en plasminogène dans les maladies hépatiques .....            | 65        |

|                                                                                                                                                 |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3) Production d'un plasminogène anormal .....                                                                                                   | 66         |
| C) Diminution des activateurs du plasminogène .....                                                                                             | 68         |
| D) Augmentation des inhibiteurs de la fibrinolyse .....                                                                                         | 72         |
| 1) Le PAI-1 dans l'inflammation vasculaire et la thrombose .....                                                                                | 72         |
| 2) Le PAI-1 dans l'infection / sepsis .....                                                                                                     | 75         |
| 3) Le PAI-1 et cancers .....                                                                                                                    | 77         |
| <b>VI-Altération de la fibrinolyse dans la COVID-19: Manifestations cliniques, mécanismes moléculaires et implications thérapeutiques .....</b> | <b>81</b>  |
| A) Complications thrombotiques et hémorragiques dans l'altération de la fibrinolyse associée à la covid-19 .....                                | 83         |
| B) Thrombose et fibrinolyse : mécanismes moléculaires dans la covid-19 .....                                                                    | 89         |
| C) Implications thérapeutiques de l'arrêt de la fibrinolyse dans la covid-19.....                                                               | 93         |
| <b>VII- Conclusion .....</b>                                                                                                                    | <b>96</b>  |
| <b>VIII- Résumé.....</b>                                                                                                                        | <b>98</b>  |
| <b>IX-Références .....</b>                                                                                                                      | <b>102</b> |

# ***Introduction***

## I-Introduction :

La coagulation du sang construit le caillot, la fibrinolyse le dissout, normalement quelques jours ou quelques semaines plus tard, permettant ainsi la reperméabilisation des vaisseaux. (1)

La fibrinolyse est l'ensemble des mécanismes plasmatiques et cellulaires conduisant à la destruction du caillot sanguin, mais elle est également impliquée dans le développement des tissus. Son dérèglement peut contribuer à l'apparition de thromboses ou de saignement. (2)

Ce phénomène débute de façon concomitante à l'activation plaquettaire et à l'activation de la coagulation mais se prolonge après, participant à la cicatrisation. De la même façon que le fibrinogène est un constituant ubiquitaire, d'autres molécules de la fibrinolyse participent à la migration cellulaire et à la reconstruction tissulaire extravasculaire. (3)

A l'état physiologique, la régulation du système fibrinolytique assure un bon équilibre entre la production et la dégradation du thrombus. Cette régulation est rendue possible par l'existence d'activateurs et d'inhibiteurs du plasminogène et toute anomalie de l'un des constituants entraînera un déséquilibre du système. L'acteur principal est le plasminogène, grâce à l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) et l'urokinase, le plasminogène va être activé en plasmine et permettre la dissolution du caillot de fibrine.

Les deux principaux inhibiteurs des activateurs du plasminogène sont le PAI-1 et 2. (1,2)

Les affections du système fibrinolytique restent peu nombreuses et peu répandues, on décrit donc les hypofibrinolyse et les hyperfibrinolyse.

L'objectif de ce travail est de faire un rappel de la physiologie de la fibrinolyse, d'en décrire les principales pathologies et de faire le point sur les dernières avancées diagnostiques et thérapeutiques.



# ***Physiologie de l'hémostase primaire et secondaire***

## **II-Physiologie de l'hémostase primaire et secondaire :**

### **A) Généralités :**

L'hémostase physiologique est un système complexe et multiforme, dans lequel les forces pro et anti coagulantes coopèrent activement (ou "entrent en compétition") dans le but de préserver la fluidité du sang dans des conditions normales (c'est-à-dire lorsque les vaisseaux sanguins sont intacts), ou parfois pour déclencher la formation de caillots afin d'éviter les saignements excessifs lorsque les vaisseaux sanguins sont lésés et que leur intégrité est donc compromise. Un équilibre délicat entre ces forces pratiquement opposées est essentiel à la survie de toutes les espèces biologiques dotées d'un système circulatoire contenant du sang (4). En pratique, l'hémostase peut être définie conventionnellement comme un équilibre, parfois instable, entre des forces opposées qui, d'une part, maintiennent la fluidité du sang dans les vaisseaux sanguins intacts et, d'autre part, empêchent une perte excessive de sang lorsque les vaisseaux sanguins sont gravement lésés. L'hémostase physiologique peut être décrite comme une interaction complexe entre de nombreux variables et effecteurs, notamment les vaisseaux sanguins, les cellules sanguines (en particulier les plaquettes) et de nombreux facteurs de coagulation. L'activité globale de ce système aux multiples facettes est également finement régulée par un certain nombre de mécanismes inhibiteurs, dont la fonction vise principalement à limiter la coagulation en termes de lieu et d'étendue et, par conséquent, à prévenir les thromboses indésirables (4)(5).

Selon cette description, la prédominance des forces anticoagulantes ou l'absence de facteurs pro-hémostatiques peut entraîner une hémorragie d'ampleur variable, pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient, tandis que la

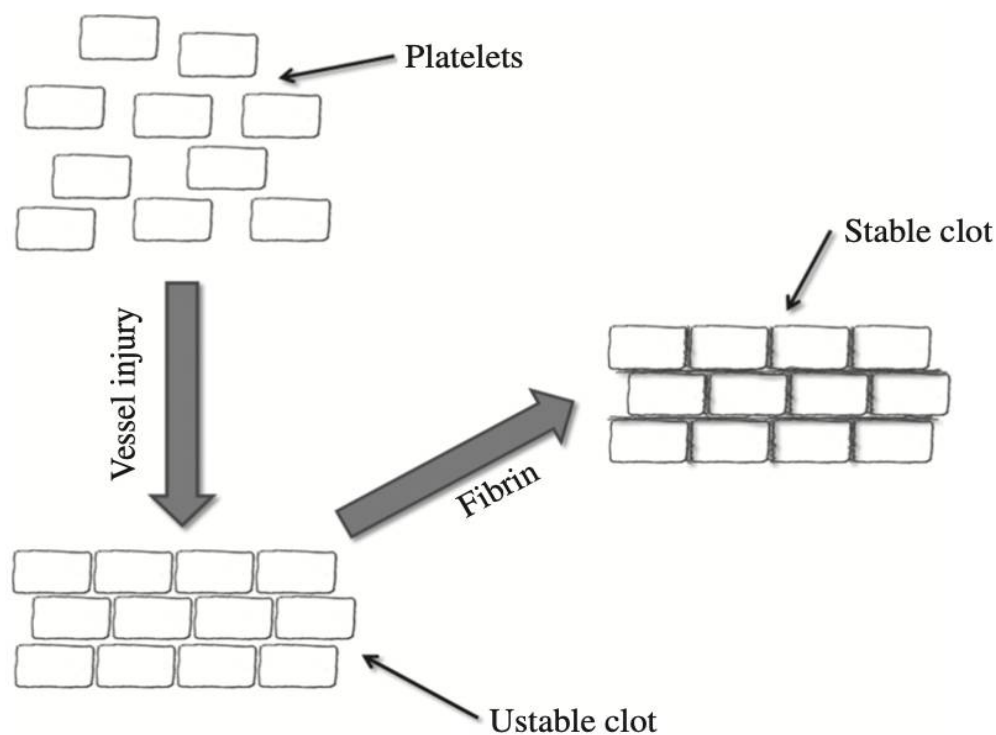
prédominance des forces pro-coagulantes dans des conditions physiologiques (par exemple, en l'absence de lésions importantes des vaisseaux sanguins) ou l'absence de forces anticoagulantes entraînerait une coagulation étendue ou "excessive", qui représente le mécanisme sous-jacent de la thrombose veineuse ou artérielle (4)(5).

Le modèle moderne d'hémostase est classiquement divisé en deux phases principales. La première est définie comme l'hémostase primaire, qui implique principalement l'interaction plaquettes-vaisseaux, tandis que la seconde est définie comme l'hémostase secondaire, qui implique principalement les facteurs de coagulation, les cellules endommagées et les surfaces des plaquettes, où la cascade de coagulation se développe le plus rapidement (6).

### **B) Hémostase primaire**

La façon dont l'hémostase primaire et l'hémostase secondaire interagissent dans l'hémostase physiologique et pathologique, ainsi que la séquence précise des événements qui se produisent après une lésion de la paroi d'un vaisseau, ont maintenant été élucidées sans ambiguïté. Une lésion endothéliale sévère, suffisamment profonde pour perturber l'intégrité du vaisseau sanguin, est rapidement suivie par l'accumulation d'un grand nombre de plaquettes au site de la lésion vasculaire (6). Les plaquettes sont alors soumises à une série d'événements séquentiels et coordonnés, comprenant essentiellement le changement de forme, l'activation, l'adhésion à la matrice sous-endothéliale et l'agrégation (7). Les deux derniers phénomènes sont principalement médiés par l'interaction du fibrinogène et du facteur de von Willebrand avec certaines glycoprotéines spécifiques présentes à la surface des plaquettes (principalement la glycoprotéine IIb/IIIa) (8). Cependant, ce bouchon hémostatique initial est

faible et assez instable car il est très vulnérable à une dissolution rapide dans la circulation sanguine, en particulier dans la circulation artérielle où la pression sanguine est amplifiée. C'est ainsi que l'hémostase secondaire (également appelée coagulation sanguine) entre en jeu. Pour simplifier, l'hémostase reflète la construction d'un mur, où les plaquettes sont les briques et la fibrine représente le mortier. Sans briques, le mur ne peut même pas être construit (ce qui explique le phénotype hémorragique typique des troubles plaquettaires, principalement caractérisé par des hémorragies précoces et superficielles), tandis que sans mortier, le mur de briques est très instable et s'effondrera (ce qui explique le phénotype hémorragique typique des troubles de la coagulation sanguine, principalement caractérisé par des hémorragies tardives et profondes). (8)(figure 1).



**Figure 1:** L'hémostase physiologique (9).

### **C) Hémostase secondaire**

La séquence d'événements conduisant à la génération de fibrine est probablement l'une des plus complexes et des plus compliquées. La plupart des facteurs de coagulation appartiennent à une classe d'enzymes protéolytiques, synthétisés sous forme de précurseurs inactifs (c'est-à-dire des "zymogènes") et sont destinés à prévenir l'activation ou la dégradation indésirable des protéines, et à permettre la modulation spatiale et temporelle de la cascade de coagulation(10). Lors du tri ou du compartimentage local (c'est-à-dire à la surface des plaquettes, où les facteurs de coagulation se lient à la membrane par une liaison médiée par le calcium ionisé), la conversion des zymogènes en enzymes actives se développe avec une protéolyse limitée, aboutissant à la génération de protéines actives qui, à leur tour, catalyseront la conversion d'un substrat subséquent en son enzyme homologue, cette dernière sera active à son tour dans une partie en aval de la cascade de la coagulation (10).

Par conséquent, l'hémostase secondaire englobe essentiellement une série de réactions catalytiques, dont le but final est de produire des quantités de fibrine suffisantes pour renforcer et stabiliser le clou plaquettaire au niveau du site de la lésion endothéliale(11).

Contrairement à la représentation antérieure (désormais obsolète), de la cascade de la coagulation qui était considérée comme un processus bidimensionnel, il existe désormais des preuves solides que la coagulation sanguine physiologique ne peut être initiée que par le complexe entre le facteur tissulaire (FT) et le facteur VII (FVII), c'est-à-dire les premiers facteurs de l'ancienne "voie extrinsèque" de la coagulation sanguine (12).



Peu après sa libération locale dans la circulation sanguine, le FT s'associe au FVII pour former un complexe auto-catalytique. Comme mentionné précédemment, cette phase initiale d'activation de la coagulation sanguine a longtemps été connue sous le nom de "voie extrinsèque", mais elle devrait maintenant être renommée "voie du Facteur Tissulaire"(12). Dans l'étape suivante, le FVII activé (a) promeut la conversion du facteur X (FX) en FXa, qui initie ensuite la "voie commune" de la coagulation sanguine en favorisant - en association avec son cofacteur, le facteur Va activé (FVa) - la conversion de la prothrombine (également appelée facteur II ; FII) en thrombine (également appelée facteur II activé ; FIIa). Cette dernière protéine catalyse ensuite l'activation du fibrinogène en monomères de fibrine solubles, qui s'agrègent ensuite et sont finalement stabilisés par le facteur XIII activé (FXIIIa), permettant ainsi la solidification et la stabilisation du caillot (12) (13). Cette voie peut être étudiée de manière fiable par le temps de prothrombine (TP), un test de coagulation de première ligne basé sur l'activation de la voie du FT dans le plasma du patient avec un FT exogène, recombinant ou purifié à partir d'espèces animales (par exemple, à partir du cerveau de lapins) (14). Par contre, la quantité relative de fibrine qui peut être produite par l'activation isolée de la voie du FT est essentiellement inefficace pour permettre la stabilisation définitive du clou plaquettaire primaire, puisqu'elle ne représente que <5% de la quantité requise (12). En d'autres termes, l'activation limitée de la voie du FT ne peut pas arrêter efficacement une hémorragie en cours.

Un soutien essentiel à l'amplification de la génération de fibrine est donc fourni par les facteurs de l'ancienne "voie intrinsèque" de la coagulation sanguine, qui devrait maintenant être définie de manière plus appropriée comme

"Thrombin burst" (production d'une grande quantité de thrombine)(15). L'activation de la voie du FT n'est pas seulement efficace pour générer une petite quantité de fibrine mais, plus important encore, elle soutient l'activation médiée par le complexe FT-FVIIa du facteur XI (FXI) en facteur XI activé (FXI) (16). Cette dernière enzyme favorise ensuite l'activation du facteur IX (FIX) en facteur IX activé (FIXa). Par conséquent, bien que le FX ne soit qu'un léger substrat du FVIIa, cette protéine est au contraire plus fortement activée par le FIXa associé à son cofacteur, le facteur VIII activé (FVIIIa). Dans la plupart des conditions physiologiques, la quantité de fibrine qui peut être produite par « Thrombin burst » est donc suffisante pour stabiliser le clou plaquettaire et arrêter l'hémorragie (17).

Comme il a été clairement expliqué dans les paragraphes précédents, le facteur XII (FXII) - le premier facteur de l'ancienne "voie intrinsèque" de la coagulation sanguine - n'a pas un rôle défini dans l'initiation de la coagulation sanguine in vivo, bien qu'il joue un rôle crucial dans l'hémostase de laboratoire en tant que facteur cible de nombreux activateurs exogènes (c'est-à-dire la silice, l'acide ellagique, le kaolin) utilisés comme réactifs pour réaliser le temps de céphaline activée (TCA) dans le plasma du patient, un test crucial de première ligne de l'hémostase de laboratoire (18). Bien que certains ouvrages de pathologie considèrent encore le FXII comme un élément essentiel de l'activation de la coagulation sanguine, la contribution réelle de ce facteur au modèle in vivo actuel de la coagulation sanguine semble largement insignifiante, du moins dans les conditions physiologiques. Bien que l'on ne puisse pas exclure que l'activation du FXII puisse jouer un rôle dans la thrombose pathologique, en particulier en présence de dispositifs implantés, des preuves définitives ont été



fournies que les sujets présentant des déficiences même graves de ce facteur de coagulation ne rapportent pas des événements hémorragiques cliniquement significatifs (19). C'est probablement la preuve la plus frappante pour conclure que le manque de FXII a peu d'influence sur l'activation et le déroulement de la cascade de la coagulation dans toutes les espèces animales. Néanmoins, la déficience en FXII reste un problème important dans l'hémostase de laboratoire car plus d'un tiers des prolongations du TCA détectées par les laboratoires peuvent être dues à sa déficience (20). Il s'agit d'une découverte importante, notamment dans les situations d'urgence, lorsqu'un panel complet de tests des facteurs de coagulation n'est pas disponible, de sorte que de nombreux cliniciens peuvent décider de retarder une intervention chirurgicale ou d'autres procédures invasives lorsqu'ils sont confrontés à des patients présentant des allongements inattendus et inexplicables du TCA (20). Cependant, lorsque ces anomalies du TCA sont dues à un déficit en FXII, ou encore à des déficiences en kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) et en prékallikréine, elles n'ont aucune signification clinique. Les antécédents du patient, ainsi que les signes et symptômes cliniques, sont ici cruciaux, car ils ne seraient pas évocateurs de la présence d'un trouble hémostatique. En particulier, bien que le TP et le TCA soient sensibles aux déficiences en fibrinogène, qu'elles soient héréditaires ou acquises, l'évaluation directe de l'activité du fibrinogène dans le plasma du patient peut être effectuée à l'aide d'un test fonctionnel de première ligne, basé sur le temps nécessaire à la génération d'un caillot de fibrine après l'ajout de thrombine exogène (21)(22).

## **D) Régulation de la coagulation du sang**

L'équilibre hémostatique, instable en permanence, doit être finement régulé pour éviter les saignements excessifs ou les thromboses injustifiées. L'activation et l'amplification de la cascade de la coagulation, sont donc finement modulées par l'activité de plusieurs inhibiteurs physiologiques(23) (Figure 2). Ceux-ci comprennent principalement l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI, anciennement connu sous le nom d'inhibiteur de la voie extrinsèque ; EPI), l'antithrombine, ainsi que les systèmes de la protéine C (PC) et de la protéine S (PS). L'antithrombine est le plus important de ces inhibiteurs. Après s'être liée à des composés héparinoïdes (y compris les héparines), qui potentialisent l'activité inhibitrice de l'antithrombine jusqu'à environ 1000 fois, cette protéine forme des complexes macromoléculaires avec le FXa ou FIIa, dans lesquels l'activité pro-coagulante est virtuellement abolie (24). Le deuxième système anticoagulant naturel le plus important (cliniquement) est celui de la PS-PC. La PC activée, liée à son cofacteur PS, agit par protéolyse ciblée du FVa et du FVIIIa, réduisant ainsi considérablement l'importance de la génération de fibrine (25)(26). Certaines mutations dans le gène du FV (par exemple, une transition de G à A au nucléotide 1691, conventionnellement connu sous le nom de FV Leiden), ainsi que la présence de niveaux élevés de FVIII dans le plasma, peuvent altérer l'efficacité du clivage du système PC-PS, générant ainsi une condition pro-thrombotique communément appelée résistance à la PC activée (APCr) (27). Certaines mutations ont également été décrites dans le gène TFPI. Bien que la protéine agisse par inhibition des protéases FXa et VIIa-FI dans une boucle autorégulatrice, leur contribution réelle à l'augmentation du risque de thrombose veineuse reste largement débattue (28).

En ce qui concerne les troubles héréditaires de la coagulation sanguine, ils peuvent en fait impliquer chaque facteur de coagulation, bien que les plus connus, probablement parce qu'ils sont aussi les plus graves, soient l'hémophilie A (due à une déficience en FVIII), l'hémophilie B (déficience en FIX) et la maladie de von Willebrand (29). Globalement, la gravité des déficiences de la coagulation sanguine peut être classée en fonction de l'activité résiduelle des facteurs dans le plasma et de leur contribution réelle au processus d'hémostase. Ainsi, l'hémophilie sévère est définie lorsque l'activité du FVIII et du FIX est inférieure à 1%, tandis que les autres déficits en facteurs sont classés comme sévères lorsque l'activité du facteur de coagulation déficient se situe entre 5% et 10% (29).



## ***Physiologie de la fibrinolyse***

### III) Physiologie de la fibrinolyse :

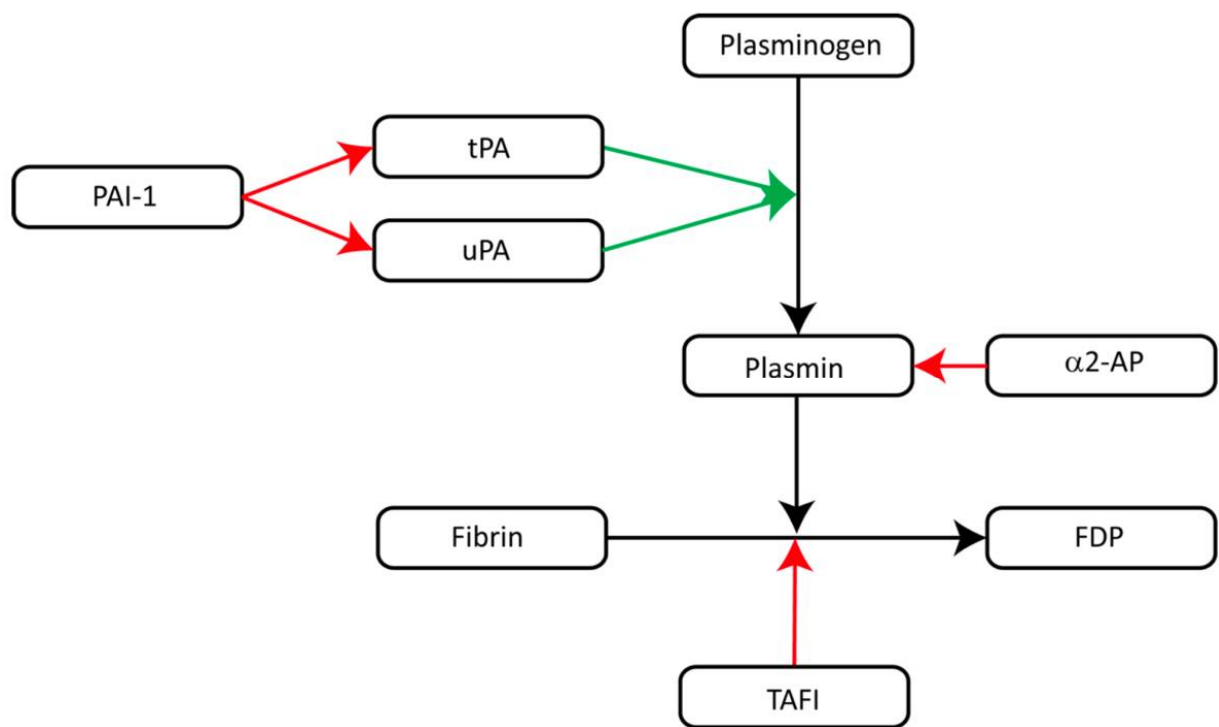
#### A) Généralités :

La fibrinolyse est un phénomène physiologique qui permet de garantir constamment un équilibre homéostatique en conjonction avec le système de coagulation pour assurer un flux sanguin suffisant dans les vaisseaux.

L'enzyme fibrinolytique clé est la plasmine (Pl), qui naît d'un précurseur plasmatique inerte, le plasminogène (Plg). La Plasmine catalyse la formation d'un nombre croissant d'acides aminés.

Le plasminogène est activé en plasmine grâce au tPA ou l'uPA. La plasmine dégrade la fibrine en produits solubles de dégradation de la fibrine (PDF).

Comme pour le cas de coagulation, il existe également deux voies pour le système fibrinolytique : Intrinsèque et extrinsèque . La voie intrinsèque est initiée par les facteurs actifs XIIa et XIa, ainsi que par la kallikréine. La voie extrinsèque, qui semble avoir une plus grande importance physiologique, est initiée par des facteurs connus sous le nom d'activateurs du plasminogène (PA) (30). La fibrinolyse est régulée par un équilibre complexe entre les activateurs (déjà mentionnés) et des inhibiteurs de protéase spécifiques. Certains d'entre eux bloquent l'activité de la plasmine tandis que d'autres inhibent les activateurs du plasminogène (Fig. 3).



**Figure 3 A** : aperçu de la fibrinolyse. Les flèches rouges indiquent une inhibition, les flèches vertes une stimulation. PAI- 1 : inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1, tPA : activateur du plasminogène de type tissulaire, uPA : activateur du plasminogène de type urokinase, α2-AP : α2-antiplasmine, FDP : produits de dégradation de la fibrine (31).

Il existe une certaine ressemblance entre les molécules impliquées dans la coagulation et la fibrinolyse. Elles proviennent d'une sérine-protéase ancestrale similaire à la trypsine, et sont formées par l'ajout, la suppression ou la duplication de domaines structuraux, ainsi que par l'accumulation de substitutions d'acides aminés (32). Les domaines structuraux comprennent des kringles, des propeptides, des domaines de liaison au calcium, des domaines EGF (facteur de croissance épidermique), des domaines de fibronectine et des domaines de protéase. Toutes ces molécules sont donc construites avec les mêmes domaines structuraux, mais dans des proportions et des configurations différentes. Il en résulte des différences biochimiques et fonctionnelles de ces molécules (32)(33).

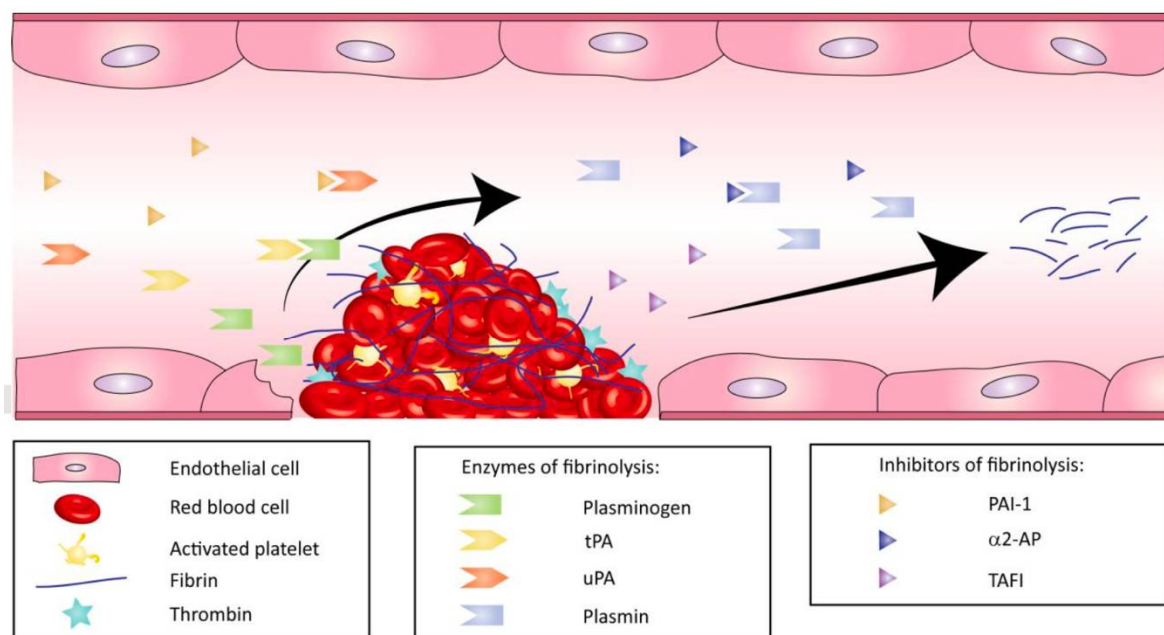


Figure 3 B : aperçu de la fibrinolyse. tPA : activateur tissulaire du plasminogène, uPA : activateur du plasminogène de type urokinase, PAI-1 : inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1,  $\alpha$ 2-AP :  $\alpha$ 2-antiplasmine, TAFI : inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine (3).

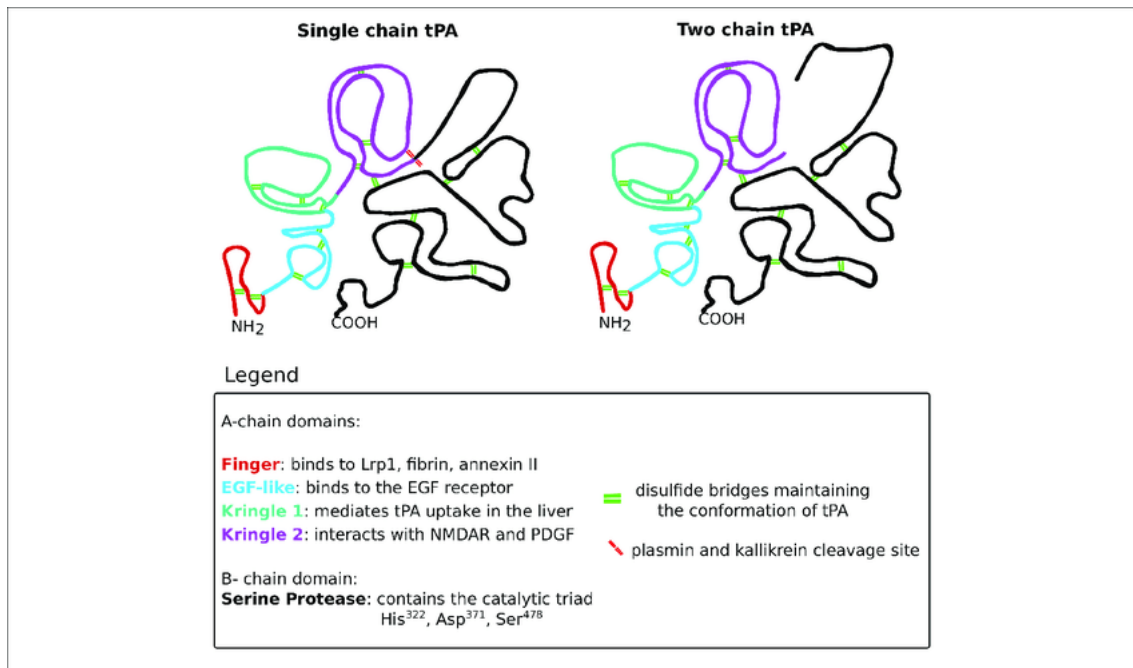
## **B) Activateurs du plasminogène (PA)**

Les PA sont des sérine-protéases de type trypsine. Deux enzymes, différentes principalement dans l'organisation de leurs domaines et dans la fonction de leurs régions non catalytiques ; ont été identifiées chez les mammifères : le PA de type urokinase (uPA) et le PA de type tissulaire (tPA).

Le tPA est produit dans l'endothélium vasculaire. Il s'agit d'une protéase à sérine composée d'un polypeptide contenant 527 acides aminés (34). Il peut exister sous forme de chaîne simple ou double. La lyse par la plasmine donne la forme à double chaîne avec une chaîne A liée et une autre chaîne B (32)(33). La chaîne B (légère) est composée d'un carboxyterminal et d'un site actif (composé de His 322, Asp 371 et Ser 478), et est hautement homologue aux parties correspondantes d'autres protéases à sérine telles que la trypsine, la thrombine, la plasmine et l'élastase. La chaîne A (lourde) contient une région aminoterminal de 43 résidus, qui est responsable de l'affinité de l'enzyme pour la fibrine. Ce segment n'a pas d'équivalent dans la molécule d'uPA (35) . Le gène du tPA est divisé en au moins 14 exons et au moins 13 introns (36). Neuf introns séparent la partie amino-terminale non protéasique de la molécule en ses domaines structuraux. Le schéma exon-intron de la chaîne B est similaire à celui d'autres protéases à sérine , comme la trypsine et l'élastase.

Les formes à une et deux chaînes ont les mêmes propriétés fonctionnelles. Elles sont toutes les deux de faibles activateurs de plasminogène dans une solution, mais deviennent de puissants activateurs de ce dernier lorsque le tPA et le plasminogène sont réunis sur une surface de fibrine. Ce phénomène a été expliqué par une affinité accrue du tPA lié à la fibrine pour le plasminogène , sans influence significative sur l'efficacité catalytique de l'enzyme.





**Figure 4:** Structure du tPA (37).

L'uPA est produit par les macrophages, les monocytes, les fibroblastes et les cellules épithéliales qui tapissent diverses structures tubulaires. Il existe sous forme d'une chaîne simple (sc uPA) et d'une chaîne double (tc uPA)(38). La chaîne simple (sc uPA) est une glycoprotéine contenant 411 acides aminés et 24 résidus de cystéine (39)(40). L'hydrolyse de la liaison peptidique Lys 158-Ile159 par la plasmine, la kallikréine, le facteur XIIa ou la cathepsine B, convertit la molécule en urokinase, une molécule à double chaîne reliée par un pont disulfure. Le centre catalytique est situé sur l'extrémité carboxy-terminale de la chaîne et est composé de Asp 255, His 204 et Ser 356 (40) . L'extrémité amino-terminale contient une région homologue à l'EGF humain (résidus 5-49), et une autre région homologue aux kringles du plasminogène.

Les propriétés fonctionnelles des formes à une et à deux chaînes diffèrent. Il a été démontré que l'uPA sc est un précurseur naturel de l'uPA tc, mais sa faible activité enzymatique à l'égard du plasminogène lié à la fibrine a été documentée (38). L'uPA tc fonctionne tout aussi bien comme un puissant activateur du plasminogène en solution, et pour le plasminogène lié à la fibrine(35)(41). Cela correspond au rôle de l'urokinase, qui a été reconnu pour la première fois dans les urines, celui-ci maintient ouverts les canaux excréteurs des voies urinaires et d'autres conduits de l'organisme.

Le tPA et l'uPA, ont chacun leurs propres déterminants de ciblage distincts dans leurs régions non catalytiques, ainsi que des régions d'adressage différentes.

Le domaine EGF de l'uPA tc (et également celui de l'uPA sc) dirige la liaison de l'enzyme à un récepteur de la membrane plasmique. Le domaine Finger et les kringles du tPA ciblent leur liaison à la fibrine, à d'autres composants de la matrice extracellulaire (MEC) et à des récepteurs cellulaires distincts de ceux qui se lient l'uPA (41). Cela suggère que les deux PA jouent des rôles biologiques différents (42)(43). La liaison du tPA à la fibrine entraîne la lyse des caillots des vaisseaux. En revanche, la protéolyse qui se produit dans la MEC est due à la liaison du tPA à ses composants (43)(44).

L'uPA, lié à la surface des cellules, reste actif et favorise la migration des cellules à travers la MEC. Il a été également prouvé que la liaison de l'uPA à son récepteur, peut stimuler la différenciation et la prolifération des cellules. Ces observations suggèrent que le récepteur de l'uPA peut également fonctionner en mode de transduction du signal, et que l'uPA serait donc une molécule bifonctionnelle possédant à la fois des activités de facteur de croissance et des activités enzymatiques (45).

Les propriétés des PA sont d'une grande importance physiologique. Il a été prouvé que la production de PA dans les ovaires des rongeurs est corrélée au moment de l'ovulation et que le tPA participe à la rupture folliculaire (46)(47). Les homologues testiculaires des granulosa (les cellules de Sertoli) sécrètent des PA dans des conditions de culture sous la régulation de la FSH (hormone folliculo-stimulante) (48). Lorsque les spermatocytes primaires quittent la lame basale du tubule séminifère, le processus implique la croissance de la membrane de la cellule de Sertoli entre les spermatocytes et la lame basale adjacente. Le besoin évident de dégradation des composants de la matrice peut être la raison de la production et de la libération observées de PA.

La synthèse de l'uPA et du tPA a été mise en évidence dans diverses cellules épithéliales qui tapissent les structures tubulaires (30).

Cette situation implique le fonctionnement des tPA dans le lit vasculaire, ce qui suggère que les PA jouent un rôle dans le maintien de la fluidité des structures tubulaires.

Les cellules endocrines dans le lobe antérieur de la glande pituitaire sont aussi caractérisées par la présence de tPA. Les PA ont également été détectés dans le système nerveux de l'adulte, ainsi que dans la majorité des glandes endocrines (41)(43).

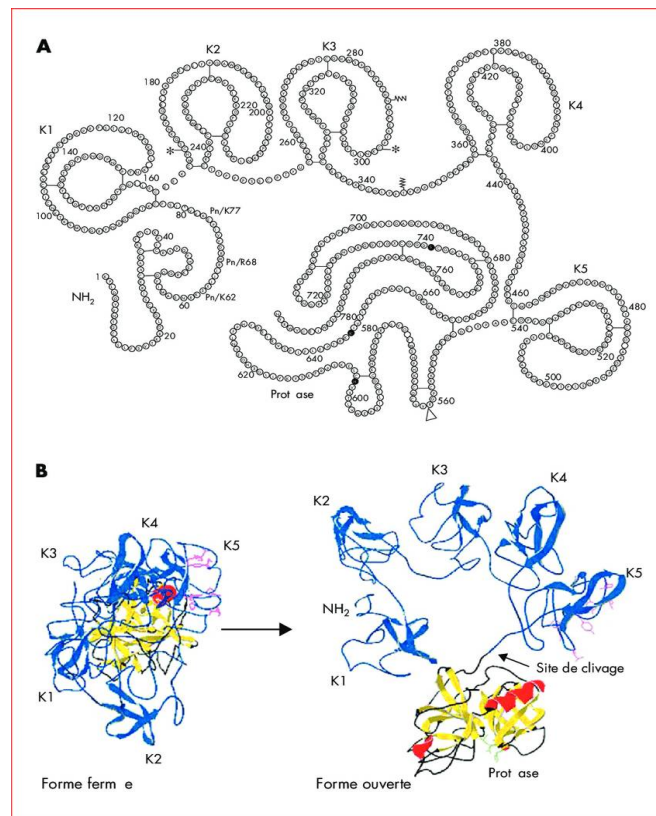
Leur rôle dans ces cellules reste encore à déterminer.

On a également découvert que les PA jouent un rôle important dans le processus de fixation de l'embryon à la paroi utérine lors de l'implantation (47). Les trophoblastes semblent libérer des PA pendant leur phase de croissance invasive. Les PA sont également sécrétés par les couches de l'endoderme et du

mésoderme pendant la phase précoce de la vie embryonnaire, et ce qui est plus intéressant c'est que, les activateurs sécrétés par ces deux couches embryonnaires sont respectivement le tPA et l'uPA(43)(47).

Il a été démontré que les PA étaient associés à l'involution de la glande mammaire après la lactation, un processus de dégradation remarquablement massif et rapide de plusieurs composants tissulaires (30)(47). Un autre exemple d'involution glandulaire, est la diminution de la taille de la prostate après la castration. On a découvert qu'une augmentation de la synthèse des PA était impliquée dans ce processus (48).

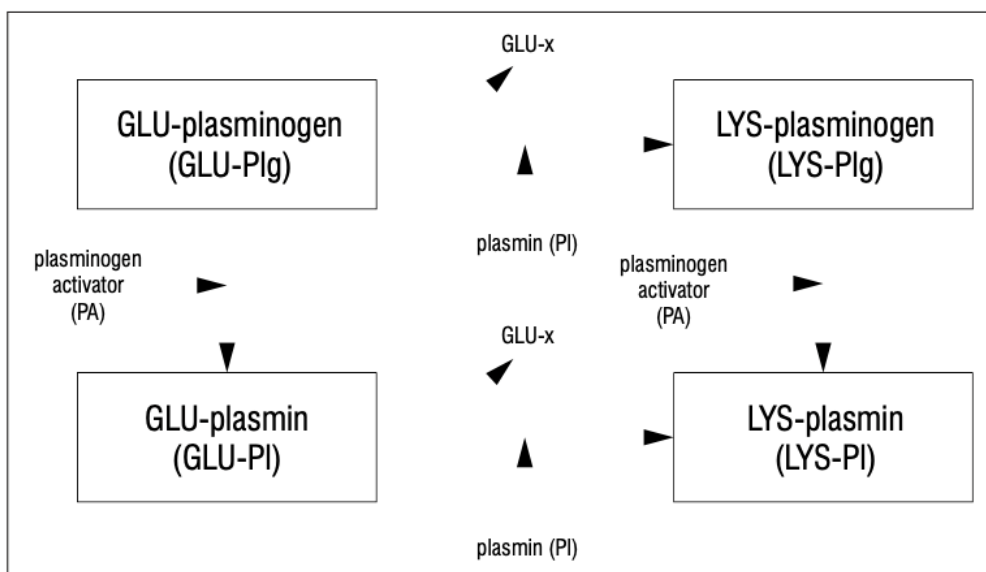
### C) Plasminogène et plasmine



**Figure 5:** Structure et conformation du plasminogène : (3)(3)

- A) Séquence d'acides aminés et structure secondaire du plasminogène.  
 B) Forme fermée (spirale) et forme ouverte du plasminogène

Le plasminogène est un zymogène circulant, qui est présent dans le plasma et les liquides extracellulaires à des concentrations de 100-200µg/ml (30)(41). Environ 1 % du plasminogène circulant est lié aux cellules. Bien que cette concentration soit faible, les cellules ont la possibilité de concentrer le plasminogène localement aux sites de leur dépôt dans le système vasculaire, comme dans les caillots, et de le transporter vers des sites extravasculaires (42). Comme Raun l'a documenté en 1980, le foie est le principal site de synthèse du plasminogène chez les êtres humains. Le plasminogène humain est une glycoprotéine à chaîne unique composée de 790 acides aminés (32). La forme native du plasminogène est également appelée Glu-plg, ce qui correspond à l'acide glutamique dans son extrémité amino-terminale. Il peut s'associer à la fibrine et à d'autres protéines par l'intermédiaire de sites de liaison à la lysine, situés dans les kringles de sa section non catalytique. Le PA catalyse le clivage d'une seule liaison peptidique Arg-Val près de l'extrémité carboxy-terminale de la molécule, et convertit le zymogène inerte (plasminogène) en une sérine protéase active (la plasmine). Les arg-estérases autres que les PA peuvent activer le plasminogène, mais seuls le tPA et l'uPA semblent le faire dans des conditions physiologiques (41). La glu-plasmine est constituée de deux polypeptides reliés entre eux par deux liaisons disulfure (32). La plus petite sous-unité contient le site actif. La séquence d'acides aminés de la petite sous-unité ressemble à celle d'autres protéinases à sérine. La grande sous-unité contient plusieurs sites de liaison à la fibrine qui ont une affinité pour la lysine, et une séquence peptidique d'activation à l'extrémité amino-terminale de la molécule. Cette séquence est clivée par l'activité auto-catalytique de la plasmine, ce qui entraîne la conversion de Glu-plasmin(ogen) en Lys-plasmin(ogen) (49) - (Fig. 6).



**Figure 6:** Activation du plasminogène : L'élimination du peptide GLU-x favorise l'activation du LYS-plasminogène en LYS-plasmine qui devient la principale voie d'activation (31).

La plasmine possède un très large spectre de substrats. En plus de la fibrine, les composants de la matrice peuvent également être clivés par cette enzyme. De plus, la plasmine est l'un des activateurs des précurseurs des métallo-protéases, et pourrait donc jouer un rôle clé dans la dégradation de la MEC (45)(50). On a également découvert que la plasmine active la forme latente du TGF (Transforming Growth Factor) ; son importance ne devrait donc pas se limiter aux événements de dégradation(45) .

#### **D) Biologie cellulaire de l'activation du plasminogène**

Le fait que le plasminogène se lie à plusieurs types de cellules (ex : cellules endothéliales, cellules sanguines périphériques, plaquettes), a déjà été prouvé. Il a également été démontré que toutes les cellules présentent une affinité similaire

pour le plasminogène , et que les récepteurs du plasminogène sont présents en densité extrêmement élevée à la surface des cellules (le nombre de sites de liaison du plasminogène peut dépasser 10<sup>7</sup> sites par cellule)(35).

La liaison du plasminogène aux cellules peut être inhibée par des analogues de la lysine. Cela implique les sites de liaison à la lysine (LBS) du plasminogène pour la reconnaissance des récepteurs (49). L'interaction plasminogène-cellule dépend très probablement de la haute affinité des LBS associés au kringle n°1 ainsi que de la faible affinité des LBS associés au kringle n°5 (32).

Il a été établi que la plasmine se lie aux mêmes sites récepteurs sur les cellules que le plasminogène , mais avec une plus grande affinité. Cela favoriserait la rétention de l'activité protéolytique à la surface des cellules en minimisant le déplacement de la plasmine (35).

Le fait que le plasminogène se lie à une seule classe de sites sur les cellules en ce qui concerne l'affinité, ne signifie pas qu'un seul composant membranaire sert exclusivement de récepteur du plasminogène (50). Les composants les plus probablement engagés dans la liaison plasminogène-plasmine sont les gangliosides et les protéines membranaires avec une extrémité lysine carboxy-terminale . La plasmine liée aux cellules joue un rôle crucial dans la dégradation des constituants de la matrice, et dans l'activation des pro-enzymes et des facteurs de croissance (45)(49).

### **E) Inhibiteurs**

Il existe plusieurs inhibiteurs de la sérine-protéase spécifique de l'arginine, qui sont particulièrement importants pour l'étude du système PA/plasmine. Parmi tous ces inhibiteurs, le PAI-1, PAI-2, alpha-2-antiplasmine ( $\alpha$ 2-AP ),

alpha-2-macroglobuline (A2M), protéase-nexine I, antithrombine III, a1-antitrypsine et C1 semblent revêtir une importance particulière (41) .

Le PAI-1 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1) est le principal PAI présent dans le plasma, et il semble être l'inhibiteur physiologique du tPA, du moins dans le sang. Cette conclusion est basée sur la constatation que les complexes naturels entre le tPA et le PAI-1 peuvent être détectés dans le sang, contrairement à ceux entre le tPA et d'autres inhibiteurs (51)(52). Le PAI-1 est l'un des principaux produits de biosynthèse des cellules endothéliales et pourrait représenter jusqu'à 10-15% de toutes les protéines sécrétées par ces cellules dans un milieu conditionné sans sérum.

Le PAI-1 est une glycoprotéine à chaîne unique dont le poids moléculaire approximatif est de 50 kDa (32)(33). Cette protéine humaine mature est constituée de 379 acides aminés, dont trois représentent des sites potentiels pour l'attachement de chaînes latérales d'hydrate de carbone n-liées. Les hydrates de carbone constituent environ 13% de sa masse moléculaire. La comparaison de la séquence de l'ADNc du PAI-1 avec celle de l'a1-antitrypsine indique que son centre réactif est situé à l'extrémité carboxy-terminale de la molécule Arg 346-Met 347. Le PAI-1 a été trouvé dans une variété d'autres lignées cellulaires ainsi que dans les plaquettes (51). Cet inhibiteur est à la fois immunochimiquement et biochimiquement distinct des autres PAI connus et est considéré comme un inhibiteur primaire du tPA sc et tc, ainsi que de l'uPA (51)(52). Le PAI-1 est stocké dans les cellules et sécrété sous forme d'antiprotéase active, mais il se transforme rapidement en une forme latente inactive, ce qui explique que plus de 98 % du PAI-1 extracellulaire n'est présent que sous sa forme latente. Cette forme latente peut à son tour être réactivée par l'exposition aux phospholipides.



Cette latence est exceptionnelle, et sa base moléculaire reste inexpliquée. Le PAI-1 est souvent trouvé associé à la vitronectine plasmatique et tissulaire, qui le stabilise dans sa conformation active. En outre, la vitronectine et l'héparine affectent la spécificité du PAI-1 en augmentant sa réactivité vis-à-vis de la thrombine (41) (52).

Un autre inhibiteur des PA , appelé PAI-2 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 2), n'est généralement pas présent dans le plasma, sauf en fin de grossesse.

Le PAI-2 a été purifié à partir du placenta humain, mais on considère maintenant qu'il est produit par les monocytes et les macrophages(41) . Le PAI-2 inhibe à la fois l'uPA et le tPA, mais avec une moindre efficacité (tc tPA mais pas le sc tPA). Le PAI-2 est une chaîne unique de 415 acides aminés, qui existe sous forme extracellulaire glycosylée ou intracellulaire non glycosylée (53). Aucune différence dans les caractéristiques d'inhibition n'a été notée pour les deux formes de PAI-2.

La comparaison des séquences dérivées de l'ADNc de PAI-2 avec celle de PAI-1 a montré des divergences concernant trois positions dans la région codante du gène. La présence d'Asp en position d'acide aminé 120, d'Asn en position 404 et de Ser en position 413 a été documentée. D'autres chercheurs ont confirmé la présence d'Asn, de Lys et de Cys respectivement au niveau de ces positions (33) (53). Ces différences sont considérées comme reflétant un véritable polymorphisme du PAI-2. Le gène PAI-2 est situé sur le chromosome 18q21-23 (54) et contient huit exons et sept introns.

Contrairement au PAI-1, le PAI-2 semble contrôler l'activité non seulement de la plasmine mais aussi d'autres enzymes. Il est intrigant de constater que le PAI-2, en plus d'être une protéine sécrétée, il est également abondant dans le cytosol des cellules qui le synthétisent; alors que les PA sont exclusivement des protéines sécrétoires. Jusqu'à présent, l'importance de PAI-2 a été reconnue en ce qui concerne la régulation de la croissance tumorale et de la grossesse (43)(53). Selon certains chercheurs, les niveaux de PAI-2 dans le plasma des femmes enceintes sont significativement plus faibles en cas de grossesses pathologiques et chez les patientes atteintes de pré-éclampsie. Ceci suggère que le PAI-2 pourrait être un marqueur de la fonction placentaire(47).

Le troisième inhibiteur de sérine-protéase, la protéase-nexine I (PN-I) est une glycoprotéine de 47 kDa avec un point isoélectrique neutre. La PN-I inhibe les PA, la plasmine et la thrombine, sa réactivité étant dirigée vers la thrombine (mais pas vers les deux autres enzymes) est considérablement augmentée en présence d'héparine(55). Elle inhibe également d'autres enzymes comme la trypsine et le facteur Xa. Le double rôle de la PN-I en tant qu'inhibiteur du dépôt et de l'élimination de la thrombine suggère qu'elle serait conçue pour amortir de multiples voies enzymatiques qui, si elles sont actives, affectent le métabolisme du milieu extracellulaire(41) .

92% de la plasmine générée est inhibée par l'a2-antiplasmine (a2AP) qui constitue le premier principal inhibiteur de plasmine . Dès sa formation dans le plasma, la plasmine est presque immédiatement liée à l'a2AP, formant un complexe inactif stœchiométrique 1:1 avec cet inhibiteur (55)(56). Le processus d'inhibition se produit en deux réactions successives. Il y a d'abord une réaction très rapide, réversible et de second ordre, suivie d'une réaction de premier ordre

plus lente et irréversible. La première étape de la réaction est clairement dépendante de la présence d'au moins un LBS libre et des sites actifs dans la molécule de plasmine. Le contraste entre l'importance de l' $\alpha$ 2-AP pour l'inhibition de la plasmine et son niveau de concentration plasmatique relativement faible par rapport à d'autres inhibiteurs de protéase, souligne l'affinité extrêmement élevée de l' $\alpha$ 2-AP pour la plasmine et sa capacité à inhiber instantanément cette protéase (PI) (56). La forme complexe de la plasmine est inactive. La mesure des niveaux de concentration du complexe plasmine-antiplasmine par des tests immunologiques s'est avérée être une méthode faisable et adéquate pour mesurer la concentration de ce complexe afin d'évaluer la formation de la plasmine in vivo.

L'inhibiteur suivant, l'A2M, est un inhibiteur à large spectre avec des propriétés protéiques, présent en quantités relativement importantes dans la circulation (environ 2,5 g/l de sang). L'A2M est une glycoprotéine composée d'environ 10 % d'hydrates de carbone. La molécule est constituée de 4 sous-unités identiques, sous forme de 2 paires reliées par des ponts disulfure (33)(55). Sur le plan fonctionnel, la molécule native d'a2M possède trois centres. Le premier est la région dite « appât », sensible à la protéolyse par les endoprotéinases. Ensuite on retrouve la région interne (thioester), possiblement impliquée dans les changements de conformation de la molécule et dans la liaison aux protéinases. Enfin, il y a la région de reconnaissance des récepteurs qui est exposée après la modification de la molécule et qui joue un rôle dans l'absorption du complexe par les cellules.

Il a été estimé qu'environ 40 % de la quantité totale d'A2M réside de manière extravasculaire et s'échange lentement avec le pool vasculaire (55). Le tissu conjonctif riche en fibroblastes semble être le site de la plus grande concentration d'A2M extravasculaire. Cela peut refléter la fonction possible de ces cellules dans l'élimination des complexes A2M-protéinase des liquides extracellulaires. Parmi tous les inhibiteurs plasmatiques, l'A2M semble posséder plusieurs propriétés qui la rendent exceptionnellement intéressante dans la régulation de la protéolyse(43)(55). L'A2M n'est pas dirigée contre le site actif d'une protéase et peut donc réagir avec plusieurs endopeptidases et exopeptidases connues, y compris les protéinases microbiennes. Le complexe enzyme-inhibiteur est rapidement éliminé du liquide extracellulaire par endocytose médiée par les récepteurs. L'A2M peut être synthétisée en dehors du foie, puisque les patients dont la fonction hépatique est gravement endommagée présentent des taux plasmatiques normaux d'A2M (41)(55).

L'antithrombine III (AT III) est connue comme un inhibiteur primaire de trois enzymes clés : la thrombine, le facteur Xa et le facteur IXa, tous impliqués dans la coagulation du sang. L'AT III inhibe également la plasmine. La présence d'héparine augmente significativement l'activité de l'AT III vis-à-vis de la plasmine(41)(55).

On a également constaté que l'alpha1-antitrypsine, l'inhibiteur de C1 et d'autres inhibiteurs de protéase à large spectre jouent un certain rôle dans l'inhibition de la plasmine dans la circulation (41)(55).

Au cours des dernières années, un autre inhibiteur a prouvé son importance capitale dans ce système fibrinolytique, il s'agit du TAFI (inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine), qui agit au niveau du caillot sanguin. Le

TAFI est une carboxypeptidase zymogène de 60 kDa , qui, après activation par la thrombine, exerce des effets antifibrinolytiques (57). Le gène humain codant pour le TAFI, CPB2, a été localisé sur le chromosome 13 (13q14.11) et contient 11 exons. Le TAFI est principalement synthétisé dans le foie sous la forme d'une préproenzyme contenant 423 acides aminés et, après élimination du peptide signal long formé de 22 résidus, il est sécrété dans la circulation sanguine sous la forme d'une proenzyme de 56 kDa (58) . Le TAFI circule dans le plasma à des concentrations allant de 4-15 µg/mL. Un autre pool de TAFI est synthétisé dans les précurseurs des plaquettes sanguines, les mégacaryocytes, et est libéré lors de l'activation des plaquettes par la thrombine, l'adénosine diphosphate et le collagène. Malgré les quantités infimes de TAFI stockées dans les plaquettes, représentant uniquement 0,1 % du TAFI sanguin total, il a été suggéré que le TAFI dérivé des plaquettes pouvait jouer un rôle antifibrinolytique important en stimulant localement l'activité du TAFIa en raison de la forte concentration de plaquettes dans le caillot sanguin (59). Le TAFI activé (TAFIa) exerce ses propriétés antifibrinolytiques par un mécanisme dépendant du seuil, la valeur du seuil étant proportionnelle à la concentration de plasmine dans le plasma, qui dépend elle-même des concentrations de tPA et d' $\alpha$ 2-antiplasmine. Il est important de noter que seules de petites quantités de TAFIa, c'est-à-dire 1% de la protéine TAFI totale, sont nécessaires pour atténuer la fibrinolyse (60).

Même si le TAFI exerce une faible activité zymogène, la propriété antifibrinolytique du TAFI repose sur l'activité carboxypeptidase du TAFIa. Le TAFIa est généré par le clivage protéolytique de la liaison Arg92-Ala93 par des protéases de type trypsine, comme la thrombine ou la plasmine, ce qui entraîne la libération du peptide d'activation de la partie catalytique du TAFIa (58).

La thrombine est un faible activateur du TAFI ; cependant, en formant un complexe avec la thrombomoduline (TM) soluble ou liée à la membrane, l'efficacité catalytique de l'activation du TAFI médiée par la thrombine est multipliée par 1250 . En outre, le complexe thrombine/thrombomoduline (T/TM) génère aussi efficacement la protéine C activée. Cette dernière est à la fois un anticoagulant direct, c'est-à-dire qu'elle inactive les facteurs de coagulation V et VIII activés, et un profibrinolytique indirect, c'est-à-dire qu'elle atténue l'activation de la prothrombine et donc l'activation ultérieure du TAFI. Ainsi, alors que la coagulation massive est empêchée par l'activation de la protéine C par la T/TM, la génération du TAFIa par la T/TM entraîne une protection du caillot formé (61).

Par ailleurs, le TAFI peut être activé par la plasmine, qui est un activateur plus puissant que la thrombine .Même si l'efficacité de l'activation du TAFI par la plasmine est renforcée par des glycosaminoglycanes tels que l'héparine, l'efficacité catalytique de la plasmine/héparine reste 10 fois inférieure à celle du complexe T/TM (62).

En raison de l'activité antifibrinolytique du TAFIa, des niveaux élevés de TAFI/TAFIa devraient générer un état hypofibrinolytique et constituer un facteur de risque potentiel pour diverses maladies thrombotiques. A ce jour, aucun inhibiteur physiologique du TAFIa n'a été trouvé dans le plasma. En raison de son effet anti-fibrinolytique et de son association avec les tendances thrombotiques et le risque de maladie cardiovasculaire, le TAFIa reste une cible médicamenteuse potentielle. La prévention de l'activation du TAFI et l'inhibition directe du TAFIa sont deux stratégies pharmacologiques potentielles pour le développement de médicaments profibrinolytiques (63).

## **F) Régulation de la fibrinolyse**

Le fait que l'augmentation de la coagulabilité s'accompagne d'une augmentation de l'activité fibrinolytique est bien documenté. Ce phénomène ne s'explique pas seulement par le rôle crucial de la fibrine, mais aussi par celui de la thrombine dans l'initiation de la fibrinolyse. Il a été établi que la thrombine stimule la libération de tPA des cellules endothéliales(64).

La thrombine augmente d'environ 5 fois la capacité des plaquettes à se lier spécifiquement au plasminogène (65). La présence de fibrine augmente significativement l'activation du plasminogène par le tPA mais pas par l'uPA (35). Pour expliquer ces observations, il a été suggéré, que l'uPA ne se lie pas spécifiquement à la fibrine, mais que le tPA est connu pour être fortement adsorbé par la fibrine.

La fibrine protège également la plasmine et le tPA de l'inactivation par leurs inhibiteurs,  $\alpha$ 2-AP et PAI-1.

Ces dernières années, une analogie frappante a été découverte entre le rôle de la fibrine et des surfaces cellulaires dans la régulation de l'activation du plasminogène et dans la fonction de la plasmine. La présence de sites de liaison spécifiques pour le plasminogène et les PA sur les deux surfaces augmente l'efficacité de l'activation du plasminogène (42)(50). Un rôle similaire est joué par les lysines carboxy-terminales dans la médiation de la liaison du plasminogène et la plasmine aux deux surfaces (49). Ces surfaces semblent protéger la plasmine liée à l'a2AP. De nombreux types de cellules expriment des récepteurs pour le tPA, l'uPA et le plasminogène (49)(66). La co-localisation des PA et du plasminogène permet la formation de plasmine, et l'activation est catalytiquement plus favorable à la surface cellulaire que dans une solution (35).

## G) Récepteurs

Le récepteur spécifique de l'uPA a été reconnu comme étant un polypeptide à chaîne unique, de 313 acides aminés de long avec trois séquences répétées homologues comprenant trois domaines(66)(67). Ce récepteur exprime deux fonctions. L'une de ses fonctions favorise les processus protéolytiques actifs dépendants de l'uPA associés au métabolisme cellulaire, à la migration cellulaire et au remodelage des tissus. L'autre est nécessaire pour la médiation de l'internalisation et de la dégradation des complexes uPA/PAI-1 (54)(68). La liaison de l'uPA au récepteur de la surface cellulaire se fait par l'intermédiaire du domaine amino-terminal (la région de liaison a été localisée dans les résidus 20 à 30), et entraîne l'exposition de la région catalytique sur le domaine carboxy-terminal (42). Le site non complexé, lorsqu'il est lié à ce récepteur, reste actif enzymatiquement pendant une longue période, avec une demi-vie dépassant deux heures.

Cependant, il reste sensible à l'inhibition, en raison de l'exposition de l'extrémité carboxy-terminale qui peut encore interagir avec les PAI (67). L'interaction du récepteur de l'uPA (uPA/R) avec l'uPA libre n'est pas suivie de l'endocytose et de la dégradation de l'uPA.

En revanche, les complexes uPA/PAI1, lorsqu'ils sont liés à l'uPA/R, sont internalisés et dégradés (54). Ce phénomène a été défini comme une endocytose de l'uPA dépendante du PAI-1, qui peut se produire via le récepteur  $\alpha$ 2M/LRP, récemment identifié comme un nouveau membre de la famille des récepteurs LDL (69)(70). Il a été démontré que le complexe uPA/PAI-1 est un ligand pour le LRP (LDL receptor related protein). Un modèle pour le métabolisme des complexes uPA/PAI-1 a été proposé par Herz et al. : L'uPA est initialement lié à



l'uPA/R ancré au GPI (glycosylphosphatidylinositol). Après l'inactivation et la formation d'un complexe avec le PAI-1, le complexe (uPA/PAI-1/récepteur de l'uPA) s'associe au LRP. Ensuite, le complexe tétramérique est endocytosé par des puits enrobés en utilisant l'extrémité cytoplasmique du LRP comme signal d'endocytose (54). Dans les endosomes acidifiés, les complexes uPA/PAI-1 se dissocient du LRP et de l'uPA/R et sont acheminés vers les lysosomes pour être dégradés. Les récepteurs de l'uPA ont été identifiés à la surface des monocytes sanguins humains, des granulocytes, des fibroblastes, des cellules tumorales et des cellules parenchymateuses du foie. L'affinité de l'uPA envers les hépatocytes s'est avérée être d'environ deux ordres de grandeur inférieure à celle observée pour les monocytes ou les cellules tumorales (69). L'uPA/R de la cellule parenchymateuse hépatique semble internaliser l'uPA sous sa forme libre, tandis que le monocyte, lui, n'internalise l'uPA que lorsqu'il est complexé avec des PAI. Le rôle physiologique de ce récepteur d'uPA spécifique du foie est probablement de réguler les taux plasmatiques d'uPA (67).

Le tPA a été utilisé avec succès comme agent antithrombotique. Son efficacité dans les procédures cliniques est toutefois limitée par plusieurs facteurs, dont le plus important est la clairance plasmatique rapide (71). L'élimination complète du tPA de la circulation humaine prend environ 5 minutes et le foie est le principal site de clairance du tPA. Les résultats obtenus dans le cadre de plusieurs études ont montré que les domaines « finger et facteur de croissance » sont en grande partie responsables de ce processus (72)(73). D'autres domaines du tPA semblent être nécessaires à sa reconnaissance par les récepteurs hépatiques. Des études récentes soutiennent l'hypothèse de l'existence de deux mécanismes distincts pour le métabolisme hépatique du tPA. Ces études ont été réalisées sur des cellules tumorales hépatiques de rat, et montrent que la

forme libre du tPA se lie à un type de cellule différent de celui du tPA complexé avec le PAI-1 (71). La liaison du tPA dépendant du PAI-1 aux cellules parenchymateuses du foie a été examinée à l'aide d'une lignée de cellules tumorales hépatiques humaines bien différenciées, HepG2, connue pour produire et sécréter des molécules de PAI-1 (71)(73). Plusieurs études menées ont montré que le LRP est un récepteur hépatique pour le complexe tPA/PAI-1. Le PAI-1 sécrété est à la fois libéré dans le milieu sus-jacent où il est rapidement inactivé, et retenu par la vitronectine dans la MEC, où il reste actif. Ajouté de manière exogène, le tPA se lie au PAI-1 de la matrice et donne lieu à un complexe stable de tPA/PAI-1. Ces complexes se dissocient de la vitronectine et sont libérés dans le milieu sus-jacent. Plusieurs études ont montré que le LRP fonctionne comme un récepteur des complexes tPA/PAI-1 sur les cellules HepG2 (73). Le LRP se lie donc aux complexes tPA/PAI-1, qui sont ensuite internalisés et acheminés vers les endosomes/lysosomes par la voie endocytaire, où le tPA est dégradé et exocytosé dans le milieu. On pense que les récepteurs finissent par se remettre sur la surface cellulaire (71)(72)(73). Plusieurs chercheurs ont également montré que les cellules endothéliales du foie peuvent participer à la clairance du tPA, bien que dans une moindre mesure que les cellules parenchymateuses hépatiques (71)(74). Le récepteur de mannose sur les cellules endothéliales est suspecté de lier la chaîne glucidique de type mannose du tPA, qui est attachée au résidu N117 (74). Le tPA modifié, dépourvu de la chaîne glucidique à haute teneur en mannose, présente une affinité réduite pour les hépatocytes ainsi qu'une demi-vie plasmatique prolongée. On a émis une hypothèse selon laquelle le récepteur du mannose des cellules endothéliales joue un rôle dans la concentration du tPA circulant pour l'absorption par le LRP des cellules parenchymateuses.

## **H) Variation circadienne de l'activité fibrinolytique**

Fearnley et al (75) ont été les premiers à noter la variation circadienne de l'activité fibrinolytique, montrant que la fibrinolyse était considérablement plus élevée l'après-midi. L'analyse des composants fibrinolytiques sanguins a indiqué que les taux plasmatiques de tPA libre et du complexe tPA/PAI1 étaient élevés le matin. Les taux de tPA et du PAI-1 ont diminué dans l'après-midi, le taux de PAI-1 diminuant le plus, atteignant un tiers de sa concentration du matin. Ainsi, il semble clair que l'activité fibrinolytique plus élevée dans l'après-midi est principalement due à la diminution de la libération de PAI-1 par les cellules endothéliales et non pas à l'augmentation de la libération de tPA (76)(77).

Le sexe, l'origine ethnique, les repas ou les niveaux de repos de l'activité fibrinolytique sanguine n'ont pas influencé les caractéristiques de base de la fluctuation circadienne. La population âgée présentait une moindre fluctuation de l'activité fibrinolytique sanguine par rapport à la population plus jeune (76).

D'après certains chercheurs, les variables fibrinolytiques ne sont pas affectées par des changements de régime concernant la teneur en graisses ou en fibres (76)(77). Alors que des études récentes menées par Tokada et al. (30) ont montré que la fibrinolyse était inhibée après l'ingestion de repas à forte teneur en gras. Ceci était principalement dû à une augmentation de l'activité de PAI1.

## **I) L'influence des hormones sur la régulation de la fibrinolyse**

Plusieurs études ont montré une différence dans l'activité fibrinolytique entre les hommes et les femmes. Tokada et al. ont montré que les niveaux plasmatiques du tPA étaient plus élevés chez les hommes que chez les femmes, et que ceux des femmes augmentaient progressivement avec l'âge, atteignant les mêmes valeurs que celles des hommes dans la soixantaine (48)(77). Les taux

plasmatiques du complexe tPA/PAI-1 étaient plus élevés chez les hommes, ce qui indique que le tPA se présente principalement sous la forme d'un complexe avec le PAI-1. Les taux plasmatiques de PAI-1 libre sont également plus élevés chez les hommes que chez les femmes (avant la soixantaine), ce qui laisse penser que le sang des sujets de sexe masculin avait une activité fibrinolytique inférieure à celle du sang des sujets de sexe féminin. En fait, le temps de lyse d'un caillot d'euglobuline s'est avéré être plus court chez les femmes que chez les hommes(30)(48)(77). Gebara et al. ont confirmé l'impact évident des œstrogènes sur l'activité fibrinolytique en documentant une activité PAI-1 significativement plus faible chez les femmes non ménopausées par rapport aux hommes et aux femmes ménopausées (78). La même étude a également montré que les femmes ménopausées recevant une thérapie de substitution d'œstrogène, ont des niveaux de PAI-1 inférieurs à ceux des femmes non soumises à un traitement d'œstrogène. Les différences entre les sexes sont notées non seulement dans le système fibrinolytique sanguin, mais aussi dans d'autres organes comme l'aorte, le cœur, le cerveau et les reins où on retrouve une activité PA plus faible, des taux de tPA diminués, et une activité PAI plus élevée chez les hommes que chez les femmes (77). Il est très intéressant de constater que les écarts dans l'activité PA et PAI rénale disparaissent après une orchidectomie bilatérale chez le rat, ce qui suggère l'importance de la testostérone dans la régulation de l'activité fibrinolytique (49).

On a constaté que plusieurs autres hormones et hormones-like influençaient l'activité fibrinolytiques chez les hommes. Il a été documenté que les agonistes des récepteurs b2-adrénergiques sont capables d'induire la libération de PA. Le blocage des récepteurs b-adrénergiques n'altère cependant pas les niveaux plasmatiques de tPA ni ceux de PAI-1, ce qui suggère que ni l'épinéphrine ni la

norépinéphrine ne provoquent directement la libération de PA (79). Les hormones polypeptidiques hypophysaires, PGE1, PGE2, , PTH, la dihydroxyvitamine-D3, ainsi que d'autres substances augmentant les niveaux intracellulaires d'AMPc, ont été montrées comme augmentant l'activité des PA dans des conditions appropriées (43). La sécrétion de l'uPA, en particulier, est extrêmement sensible à divers stimuli affectant le cycle cellulaire. La cartographie de la structure génomique de l'ADNc de l'uPA a révélé un site potentiel de liaison aux récepteurs hormonaux et une séquence dans le génome qui est peut-être impliquée dans l'activation de la transcription par l'AMPc.

#### **J) L'influence de l'exercice sur l'activité fibrinolytique**

Il existe des preuves solides confirmant que l'activité physique améliore l'activité fibrinolytique principalement en réduisant le PAI-1 tout en laissant l'activité tPA légèrement augmentée ou non affectée (80). L'intensité de l'exercice, plutôt que la durée ou la dépense calorique totale, s'est avérée être la principale responsable de l'amélioration de l'activité fibrinolytique. Il a également été démontré que les hommes physiquement actifs présentent des changements plus importants dans les niveaux sanguins de PAI-1 et de tPA lors d'un exercice maximal que les personnes inactives.

#### **K) Le rôle des plaquettes dans la stimulation et la potentialisation de la fibrinolyse**

Les plaquettes normales ont montré qu'elles pouvaient avoir des effets pro- ou bien anti-fibrinolytiques. Une augmentation du nombre de plaquettes dans un caillot sanguin augmente à son tour le degré de lyse du caillot (64). Les plaquettes non stimulées se lient au plasminogène ce qui augmente son activation en présence de PA.

Les plaquettes peuvent également stimuler la libération d'uPA par les cellules endothéliales, qui peut à son tour activer le complexe plaquette-plasminogène. Il a été récemment démontré que l'interaction entre les plaquettes et les cellules endothéliales conduit à une augmentation de la fibrinolyse par la génération et la potentialisation de l'activité de la plasmine. Wang et al. (81) ont récemment mis en évidence la présence d'un PA semblable au tPA, qui a été localisé dans les granules et dans les canaux du système canaliculaire ouvert sous une forme libre ou co-localisée avec le PAI-1.

Ce PA fonctionnellement actif peut contribuer à l'augmentation de l'activité fibrinolytique des plaquettes observée dans les thrombi riches en plaquettes. D'autre part, en raison de leur localisation interne et la libération possible d'inhibiteurs tels que l' $\alpha$ 2-AP, l' $\alpha$ 1-antitrypsine, l'A2M et l'inhibiteur C1, les plaquettes peuvent également exercer un effet antifibrinolytique (64).

La variation circadienne de l'activité fibrinolytique et une coagulabilité plus élevée le matin peuvent également être liée à l'activité plus élevée des plaquettes (30). La teneur en sérotonine des plaquettes est plus élevée le matin et diminue l'après-midi. La sérotonine, libérée par les plaquettes, provoque une contraction des muscles lisses des vaisseaux sanguins, ce qui peut être l'une des raisons du tonus vasculaire plus élevé le matin. On a constaté que la teneur en sérotonine des plaquettes diminue avec l'âge, ce qui suggère une altération de la recapture et/ou la libération accrue de sérotonine par les plaquettes. Une telle altération entraîne généralement l'augmentation de la concentration de sérotonine dans le plasma qui, à son tour, augmente la réactivité des plaquettes. Ces observations semblent confirmer la formation accrue d'agrégats plaquettaires et la diminution de la dissolution des caillots dans les vaisseaux sanguins chez la population âgée.

# ***L'Hyperfibrinolyse***

## IV-L'Hyperfibrinolyse

### A) Généralités :

Compte tenu de la physiologie de la fibrinolyse détaillée précédemment , on déduit que les conditions physiopathologiques corrélées à un risque accru de troubles hémorragiques sont soit une diminution de l'inhibition de la fibrinolyse due à une déficience de l'un des principaux inhibiteurs ( $\alpha$ 2-AP et PAI-1) , soit une augmentation de l'activation du plasminogène due à un excès de tPA ou d'uPA. La présence abondante d'uPA peut être causée par une expression accrue de l'uPA dans les plaquettes, connue sous le nom de syndrome plaquettaire du Québec (QPD).

La déficience du TAFI devrait théoriquement conduire à une hyperfibrinolyse due à une diminution de l'inhibition de la voie fibrinolytique, mais n'a jamais été décrite dans la littérature. Les souris déficientes en TAFI n'ont pas montré de tendance aux saignements (82). Au contraire, des niveaux élevés de TAFI ont été décrits chez des patients ayant une tendance aux saignements(83). Cependant, comme le TAFI est activé par la thrombine, les troubles de la coagulation entraînant une diminution de la formation de thrombine peuvent entraîner une diminution de l'activation du TAFI et donc une hyperfibrinolyse. Il est suggéré que cela contribue au phénotype hémorragique des patients présentant un déficit en facteur de coagulation comme dans l'hémophilie ou dans le déficit en facteur XI (84)(85).

Le diagnostic d'une tendance hyperfibrinolytique aux saignements est rendu difficile par le manque de tests de laboratoire actuellement disponibles et validés. L'un des tests de dépistage en laboratoire les plus fréquemment utilisés est le temps de lyse du caillot d'euglobuline (ECLT), qui enregistre le temps



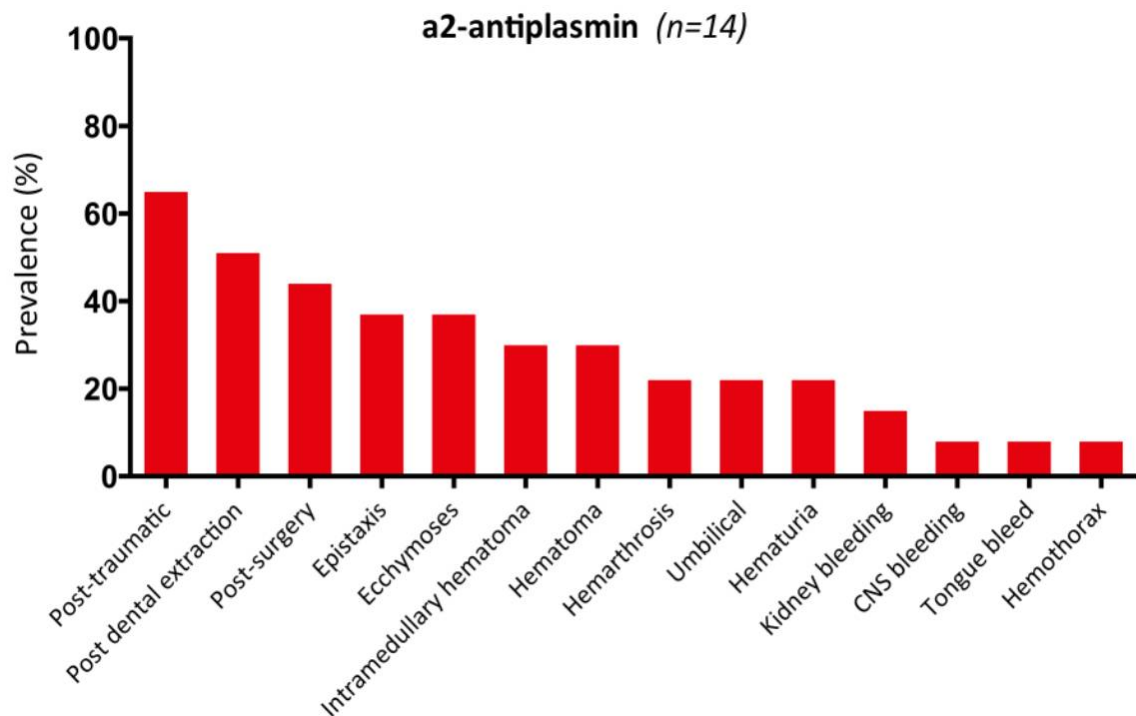
nécessaire à la lyse visuelle de la fraction d'euglobuline dans un tube. Il est généralement raccourci en cas de fibrinolyse accrue. Cependant, en raison d'un manque de validation globale, un temps de lyse du caillot d'euglobuline normal n'exclut pas une hyperfibrinolyse. La thromboélastographie (TEG) et la thromboélastométrie par rotation (ROTEM) évaluent les modifications viscoélastiques après recalcification et ajout d'activateurs de la coagulation au sang total citraté. Ils sont principalement utilisés comme tests de coagulation sur le lieu d'intervention en cas de perte massive de sang aux urgences ou en salle d'opération. Cependant, leur reproductibilité est faible et ils nécessitent un équipement spécialisé(86). Les tests de turbidité plasmatique mesurent les changements de densité optique après le déclenchement de la coagulation. Ils sont sensibles aux taux plasmatiques de toutes les protéines fibrinolytiques, à l'exception du tPA, car ce dernier est ajouté pour induire la lyse(87). Les temps de lyse prolongés des caillots plasmatiques mesurés par cette méthode sont associés à une hypofibrinolyse et il a été démontré qu'ils augmentent le risque de thrombose veineuse et artérielle. Des temps de lyse du caillot raccourcis, en revanche, peuvent refléter divers états hémorragiques induits par une hyperfibrinolyse (86)(87). La capacité fibrinolytique globale dans le sang total est un autre dosage d'exploration de la fibrinolyse. Un avantage de cette méthode est qu'aucun activateur de fibrinolyse n'est ajouté. Ce test est sensible aux anomalies de l'activité du t-PA, de l'activité du PAI-1, du fibrinogène et de l'activité du TAFI (86)(88). Les tests globaux pourraient être utiles à l'avenir, mais ils ne sont pas disponibles pour une utilisation clinique pour le moment. Le TAFI, l' $\alpha$ 2-AP, le PAI-1, le tPA et l'uPA peuvent tous être mesurés dans le sang à l'aide de tests de confirmation et permettent de quantifier les niveaux d'antigène et d'activité, mais ces tests ne sont pas disponibles dans tous les

laboratoires et il n'y a pas de consensus sur le niveau seuil à atteindre pour définir les déficiences. Le traitement des manifestations hémorragiques dues à une hyperfibrinolyse se fait à l'aide d'agents antifibrinolytiques tels que l'acide tranexamique ou l'acide  $\epsilon$ -aminocaproïque. Il s'agit d'analogues de la lysine qui bloquent les sites de liaison à la lysine du plasminogène, inhibant ainsi la liaison du plasminogène à la fibrine, ce qui entraîne une diminution de l'activation du plasminogène(89). Dans ce chapitre, nous aborderons les principaux troubles de la fibrinolyse à l'origine d'une tendance hémorragique ainsi que les implications cliniques, le diagnostic en laboratoire et le traitement qui leur sont associés.

## **B) Déficit en $\alpha$ 2-antiplasmine**

### **1) Contexte :**

L' $\alpha$ 2-AP est le principal inhibiteur physiologique de la plasmine(90). Sa déficience peut entraîner la présence abondante de plasmine et donc induire une hyperfibrinolyse et des saignements. Le premier cas de déficit en  $\alpha$ 2-AP a été publié en 1978 chez un patient présentant des hémorragies post-traumatiques ainsi que spontanées. Le déficit a alors été nommé maladie de Miyasoto, d'après le nom de famille du patient. En menant une enquête familiale, il a été constaté que ce trouble est très probablement transmis sur le mode autosomique récessif (91). La prévalence du déficit en  $\alpha$ 2-AP est inconnue, mais elle est très rare.



**Figure 7:** prévalence des symptômes hémorragiques chez les patients présentant un déficit homozygote en  $\alpha 2$ -antiplasmine (92).

## 2) Manifestations cliniques :

La figure en dessus (Fig.7) donne un aperçu des symptômes hémorragiques chez les patients présentant un déficit homozygote en  $\alpha 2$ -AP (91)(93). Ces chiffres ont été extraits de 14 cas. Un déficit homozygote entraîne généralement des symptômes hémorragiques graves, principalement après un traumatisme ou une intervention chirurgicale ou après des extractions dentaires. Seules trois femmes adultes ont été décrites avec un déficit homozygote en  $\alpha 2$ -AP. Par conséquent, la prévalence des ménorragies n'a pas pu être calculée. Cependant, deux de ces trois femmes ont déjà présenté des ménorragies (94)(95)(96). Il est intéressant de noter que de multiples patients ont présenté des douleurs au niveaux des membres, dues à des hématomes intramédullaires, une manifestation hémorragique peu fréquente(97)(98).

Au total, 104 individus présentant un déficit hétérozygote en  $\alpha 2$ -AP ont été trouvés. Ces individus présentaient soit des symptômes de saignement, soit étaient des membres de la famille d'un patient homozygote connu (82)(99)(100)(101)(102)(103). Soixante-six des 104 individus hétérozygotes étaient asymptomatiques. Le nombre d'individus hétérozygotes symptomatiques est probablement une surestimation. Il est intéressant de noter que des tendances graves aux hémorragies, telles que des hémorragies gastro-intestinales et des hémorragies du cordon ombilical, ont également été décrites chez des individus présentant un déficit hétérozygote en  $\alpha 2$ -AP (103)(104). Les symptômes hémorragiques les plus fréquents chez les individus présentant un déficit hétérozygote en  $\alpha 2$ -AP étaient post-chirurgicaux et post-traumatiques. Bien que la fréquence des ménorragies et des saignements post-partum n'ait pas pu être calculée, car de nombreux articles ne décrivent pas les sexes, ces symptômes semblent également se produire assez souvent (91)(105)(106)(107)(108). Tous les individus hétérozygotes avaient des niveaux d' $\alpha 2$ -AP d'environ 50 %. Une étude menée chez des patients présentant un déficit acquis en  $\alpha 2$ -AP a montré que l'hyperfibrinolyse clinique ne se produisait qu'à des taux plasmatiques d' $\alpha 2$ -AP inférieurs à 60 % (109). On ne sait pas si les femmes présentant un déficit hétérozygote en  $\alpha 2$ -AP présentent des taux élevés de complications obstétricales, car presque aucune femme adulte et aucune grossesse n'ont été décrites. Certains rapports font état de complications hémorragiques obstétricales pertinentes chez une femme homozygote et deux femmes hétérozygotes, entraînant une fausse couche et un accouchement prématuré (96)(104)(105). En résumé, le déficit homozygote en  $\alpha 2$ -AP est associé à une tendance hémorragique sévère et peut-être la cause d'un taux élevé de complications hémorragiques obstétricales chez les femmes. Les manifestations hémorragiques chez les personnes présentant un déficit hétérozygote en  $\alpha 2$ -AP sont moins souvent décrites dans la littérature, mais elles existent néanmoins.

### 3) Diagnostic et traitement :

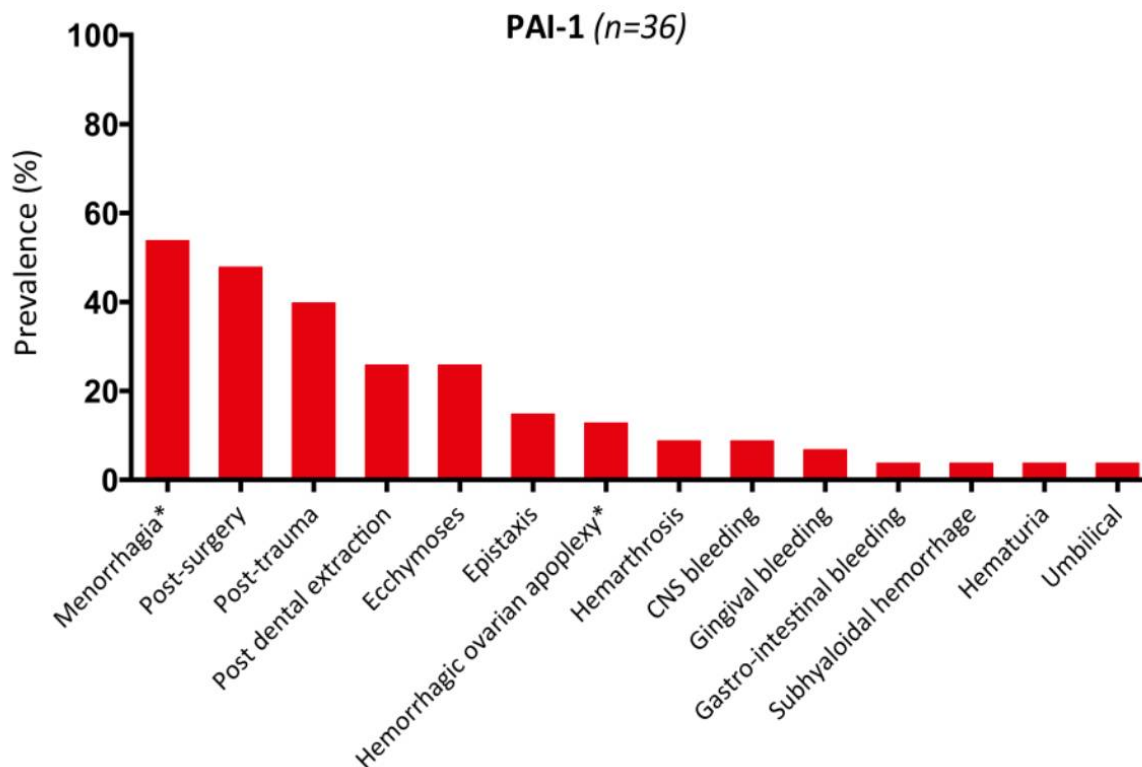
La méconnaissance du déficit en  $\alpha_2$ -AP peut conduire à une sous-estimation du diagnostic. Cela peut être aggravé par l'absence d'anomalies dans les tests de dépistage. Le temps de lyse du caillot d'euglobuline est généralement raccourci mais peut être normal chez les porteurs et les patients homozygotes (91)(94)(110)(111). Une raison de cette faible sensibilité pour le déficit en  $\alpha_2$ -AP peut être le manque d'enrichissement de l' $\alpha_2$ -AP dans la fraction euglobuline après acidification du plasma(112). Lorsqu'un déficit est suspecté sur la base d'un temps de lyse du caillot raccourci et/ou d'une histoire suspecte, des tests de confirmation de l' $\alpha_2$ -AP dirigés doivent être réalisés. Un déficit peut être soit quantitatif (type I), entraînant une diminution concomitante de l'activité  $\alpha_2$ -AP et de l'antigène, soit qualitatif (type II) entraînant des niveaux d'activité faibles avec des concentrations d'antigène normales ou seulement légèrement diminuées (89). Le traitement des épisodes hémorragiques consiste en des agents antifibrinolytiques. Les agents antifibrinolytiques peuvent également être utilisés comme prophylaxie avant les procédures invasives (89)(113). L'utilisation de plasma frais congelé (PFC) a également été décrite, mais l'activité variable de l' $\alpha_2$ -AP dans le PFC et la possibilité d'induire une coagulopathie de dilution due à une surcharge volumique en font une option moins attrayante (89)(113)(114). Actuellement, dans de nombreux pays, le PFC est remplacé par l'omniplasma, mais l'omniplasma présente des niveaux d' $\alpha_2$ -AP plus faibles et des temps de lyse ROTEM plus courts de plus de 50 % par rapport au PFC . Par conséquent, l'utilisation de l'omniplasma n'est pas recommandée dans le traitement du déficit en  $\alpha_2$ -AP[48] L'acétate de desmopressine peut induire la sécrétion d'activateur du plasminogène et doit donc être évité(114).

## **C) Déficit en inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1**

### **1) Contexte :**

L'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 (PAI-1) est le principal inhibiteur du tPA et de l'uPA(90). Bien que la principale fonction du PAI-1 soit l'inhibition de la fibrinolyse, il a d'autres fonctions dans l'inflammation en tant que protéine de phase aiguë. Contrairement aux faibles taux de PAI-1, les taux élevés de PAI-1 sont associés à l'athérosclérose et à la coronaropathie, au syndrome métabolique, à la fibrose et au mauvais pronostic dans plusieurs types de cancer(115). Lors de l'évaluation d'un patient pour un déficit en PAI-1, les niveaux d'antigène et d'activité doivent être analysés, car le déficit peut être aussi bien qualitatif que quantitatif. Le premier cas de trouble de la coagulation dû à un déficit qualitatif en PAI-1 a été décrit par Schleef et al. en 1989, suivi du premier déficit quantitatif rapporté en 1991. Il s'agit d'un trouble autosomique récessif(116). La prévalence du déficit en PAI-1 n'est pas connue car il n'a été décrit que dans des rapports de cas. Cependant, deux études montrent que l'incidence d'une activité PAI-1  $<1,0$  U/mL et  $<2,0$  U/mL dans les populations saines atteignait 10-13% et 21%, respectivement.

Ces données suggèrent que de nombreuses personnes présentant une faible activité du PAI-1 sont asymptomatiques. La prévalence d'un trouble de la coagulation causé par une déficience en PAI-1 est faible. Cependant, la certitude du diagnostic est entravée par le manque de précision des tests d'activité actuellement disponibles (117).

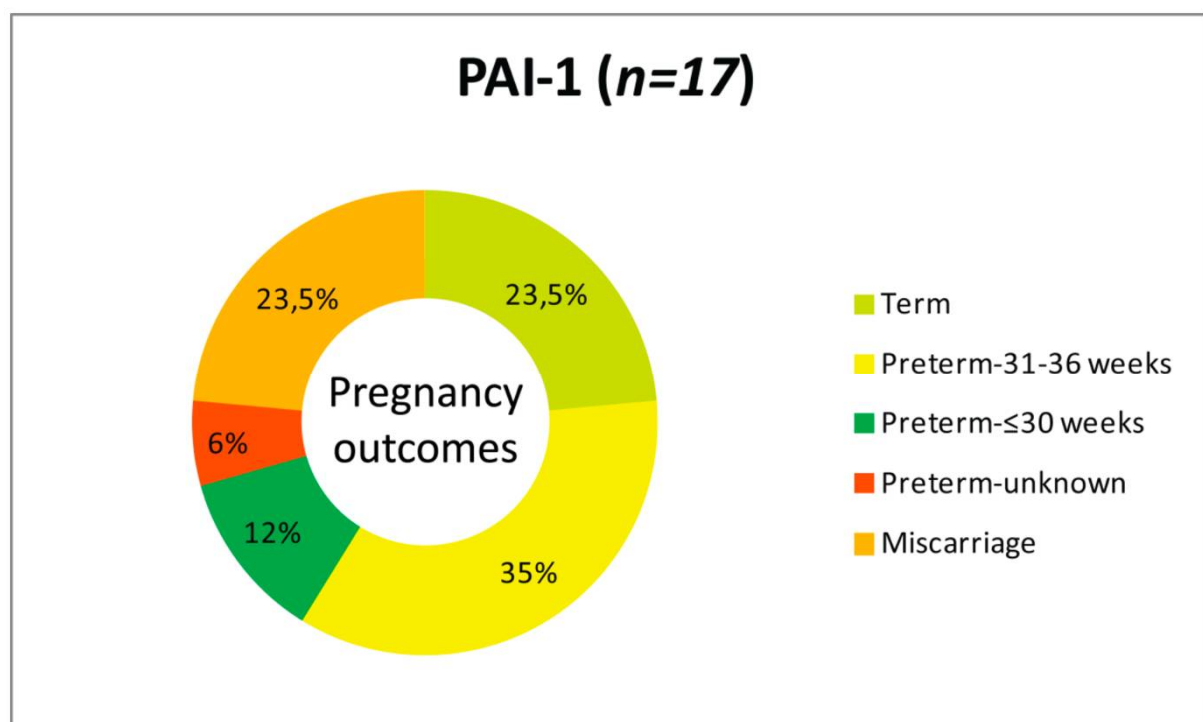


**Figure 8:** Prévalence des symptômes hémorragiques chez les patients présentant un déficit en PAI-1(92).

## 2) Manifestations cliniques :

La tendance aux saignements des patients présentant un déficit en PAI-1 est illustrée ci-dessus (Fig 8) (93)(118)(119)(120). Au total, 36 patients présentant un déficit en PAI-1 ont été décrits, y compris des déficits qualitatifs et quantitatifs. La plupart des patients ont présenté des hémorragies post-traumatiques et post-opératoires. Deux cas n'ont pas pu être inclus dans cette analyse, car en dehors de leur déficit en PAI-1, ils présentaient également un autre trouble pouvant expliquer leurs symptômes hémorragiques, et les deux

articles ne rapportaient aucun autre symptôme(121)(122). Si l'on ne prend en compte que les 17 femmes âgées de  $\geq 12$  ans qui ont été décrites, 9 d'entre elles ont présenté des ménorragies, ce qui en fait un symptôme courant. Les complications obstétricales semblent se produire souvent chez les femmes présentant un déficit en PAI-1. La raison n'en est pas entièrement claire, bien que des études menées sur des animaux aient suggéré que le PAI-1 et le processus protéolytique qui l'accompagne jouent un rôle dans la dégradation de la paroi folliculaire pendant l'ovulation, ainsi que dans la fécondation, l'implantation de l'embryon, l'embryogenèse et l'angiogenèse (116)(123). 17 grossesses décrites ont été trouvées au total.



**Figure 9:** Résultats obstétricaux chez les femmes présentant un déficit en PAI-1 (92).



Comme le montre la figure 9 ci-dessus, il existe un taux élevé de fausses couches et de naissances prématurées, 24 % seulement des grossesses décrites arrivaient à terme. Les saignements vaginaux pendant la grossesse sont fréquents (54 %), de même que les saignements post-partum (27 %)(113)(114).

L'enquête familiale n'a révélé des symptômes que chez une minorité des membres hétérozygotes de la famille. (124)(125)(126)(127). Toutefois, Del Rosario et al. ont décrit un individu hétérozygote présentant des symptômes hémorragiques graves, notamment une hémarthrose spontanée(128). En résumé, le déficit homozygote en PAI-1 est associé à des problèmes hémorragiques majeurs et à des complications obstétricales, alors que le déficit hétérozygote en PAI-1 est généralement asymptomatique.

### **3) Diagnostic et traitement :**

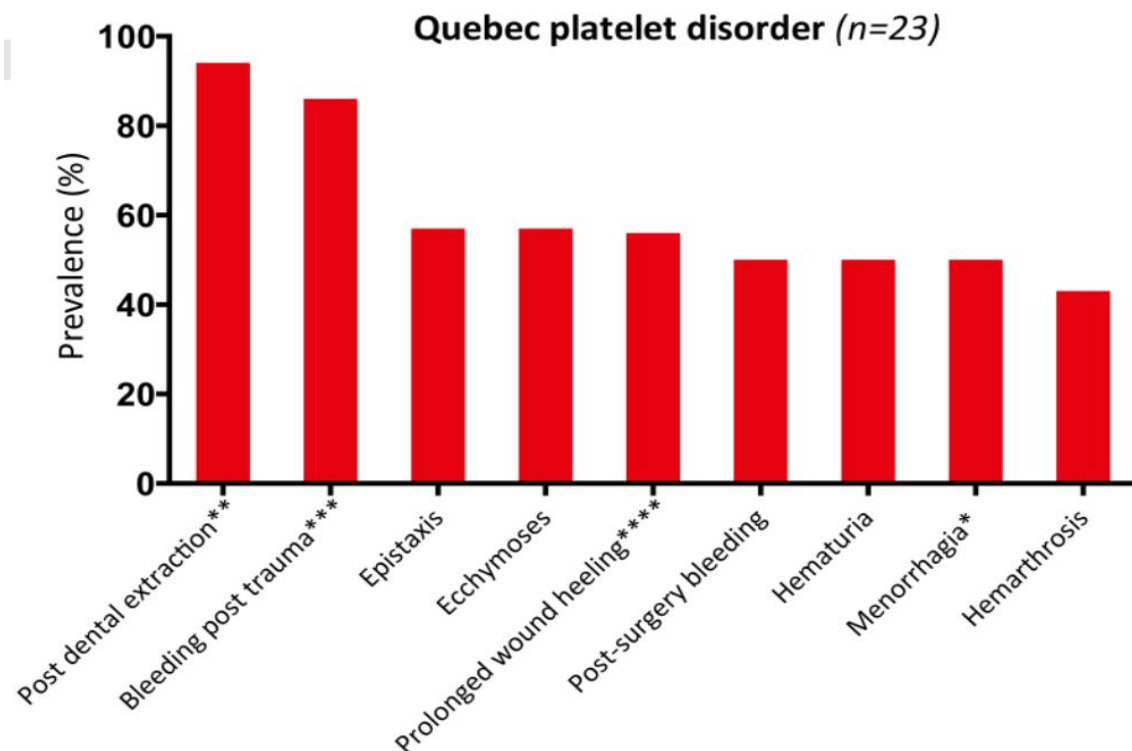
Le diagnostic d'un déficit en PAI-1 est souvent retardé en raison de la normalité des tests de dépistage et d'une méconnaissance du trouble. Les tests actuellement disponibles pour l'activité du PAI-1 ne sont pas discriminants dans la marge inférieure, car la limite normale de ces tests s'étend à zéro(117). Les niveaux d'antigène du PAI-1 sont encore plus difficiles à interpréter car ces tests ne font pas la distinction entre le PAI-1 complexé et le PAI-1 libre. En outre, la variation diurne du PAI-1, avec des taux plus élevés en début de matinée et plus faibles dans l'après-midi, peut compliquer le diagnostic précis (129). Le diagnostic de la déficience en PAI-1 est encore plus compliqué par le fait que le temps de lyse du caillot d'euglobuline n'est pas toujours raccourci malgré le fait que le PAI-1 soit enrichi dans la fraction d'euglobuline(118)(130)(131). De plus, l'activité du tPA peut être élevée, cependant une valeur normale n'exclut pas le diagnostic (131)(132). Le traitement du déficit en PAI-1 consiste en des

antifibrinolytiques. Ils peuvent être utilisés comme traitement d'une hémorragie aiguë, comme mesure préventive avant une intervention invasive et pour limiter l'importance des pertes sanguines menstruelles ou des épistaxis (117)(125)(133).

#### **D) Excès d'activateur du plasminogène de type urokinase**

##### **1) Contexte :**

Le syndrome plaquettaire du Québec (QPD) est le seul trouble décrit avec une hyperfibrinolyse causée par un excès d'activateur du plasminogène de type urokinase (uPA). Il est causé par une duplication en tandem d'un segment génomique de 78 kb (kilobase) qui comprend le gène PLAU (plasminogen activator, urokinase) et qui entraîne une surexpression de l'uPA. Il s'agit d'une maladie autosomique dominante à forte pénétrance (134). La plupart des cas connus proviennent d'une seule famille d'ascendance française du Québec, au Canada[82]. L'hyperfibrinolyse est causée par une expression et un stockage accrus de l'uPA dans les plaquettes(135). Ce défaut génétique entraîne une transcription accrue de l'allèle PLAU au cours de la différenciation des mégacaryocytes, situé sur le chromosome 10 (136). Le premier cas a été décrit en 1984, bien qu'à l'époque, on pensait que les saignements étaient causés par un déficit qualitatif en facteur V plaquettaire. C'est pourquoi la maladie a d'abord été appelée facteur V Québec(137). La prévalence de la maladie dans le monde est inconnue, mais elle est estimée à 1:655 000 au Canada et à 1:220 000 au Québec (138).



**Figure 10:** Prévalence des symptômes hémorragiques chez les patients atteints du QPD (92)

## 2) Manifestations cliniques :

L'histoire hémorragique de la famille QPD a été décrite en détail par McKay et al.(139) . Vingt-trois patients atteints de ce trouble ont été retrouvés, la figure 10 ci-dessus décrit leurs symptômes hémorragiques. Comme dans les autres troubles fibrinolytiques, des saignements après des extractions dentaires, des interventions chirurgicales et des traumatismes ont été fréquemment rapportés. Au total, 9 grossesses ont été décrites, aucune ne s'est terminée par une fausse couche. Aucune des patientes n'a signalé une hémorragie prénatale, mais deux femmes ont dû être transfusées de culots globulaires après l'accouchement. Comme dans le cas du déficit en PAI-1, certains patients ont signalé une altération de la cicatrisation des plaies, qui était associée à une

thrombopénie (139). Un cas distinct de QPD provenant du Pakistan n'a pas été inclus , car le diagnostic était uniquement basé sur une agrégation réduite avec l'épinéphrine. Bien que ce phénomène soit souvent observé dans les QPD, il n'est pas considéré comme spécifique de ce trouble (140) .

### **3) Diagnostic et traitement :**

Comme ce trouble est autosomique dominant avec une pénétrance élevée, l'histoire familiale sera positive la plupart du temps et soulèvera une suspicion en cas de saignement. Le trouble se caractérise par une augmentation du contenu plaquettaire d'uPA, qui est libéré lors de l'activation des plaquettes. Au repos, l'uPA dans le plasma est normal ou modérément augmenté(134). Le trouble peut être accompagné d'une légère thrombocytopénie inexpliquée(134) (124). Les tests de dépistage de la coagulation sont généralement normaux, bien que le facteur V puisse être légèrement déficient. Le facteur V plaquettaire est réduit (137). Les tests fonctionnels plaquettaires révèlent souvent un schéma caractéristique d'absence d'agrégation avec l'épinéphrine et une agrégation plaquettaire réduite avec l'ADP (Adénosine diphosphate) et le collagène, probablement due à la surexpression de l'uPA et à l'activation ultérieure du plasminogène dans les plaquettes. La plasmine peut ensuite dégrader le facteur de von Willebrand, le facteur V et le fibrinogène.(138)(141). Le temps de lyse des caillots dans le sang total est normal et l'uPA urinaire n'est pas augmenté.(142) Le défaut génétique ayant été élucidé et les diagnostics différentiels étant variables et compliqués, il est désormais recommandé de réaliser un test PCR pour la mutation QPD lorsque le diagnostic est suspecté (143). Les patients présentant des complications hémorragiques doivent être traités par un traitement antifibrinolytique. L'administration de plaquettes ne réduit pas les saignements (134)(144).

## **F) Excès d'activateur tissulaire du plasminogène (tPA)**

Comme mentionné précédemment, les patients présentant un déficit congénital en PAI-1 peuvent avoir des niveaux élevés d'activité du tPA avec, la plupart du temps, des niveaux normaux d'antigène du tPA (118)(124)(131). Quatre cas au total ont été décrits avec des niveaux élevés d'activateur du plasminogène et une tendance aux saignements (145)(146). Ces patients présentaient des symptômes de saignement excessif après un traumatisme ou une intervention chirurgicale, et dans certains cas également des hématomes spontanés ou des ecchymoses facilement induites. Les membres de la famille d'un patient présentant un excès de tPA avaient des taux élevés de tPA et un temps de lyse des caillots par l'euglobuline raccourci, sans aucun symptôme de saignement(147). L'un des patients a subi une transplantation hépatique pour une cirrhose et a ainsi été guéri de son trouble de la coagulation (145)(147). En outre, un résumé de Hampton et al. décrit une famille de 12 membres qui présentaient des taux élevés d'activateur plasmatique, dont 9 avaient des antécédents de saignements excessifs(148). Comme peu de cas d'excès de tPA mentionnés ci-dessus ont été diagnostiqués avant la découverte du déficit en PAI-1 en 1989, ces cas peuvent être mal diagnostiqués. Cependant, 2 cas présentaient une activité PAI-1 et un niveau d'antigène normaux. Étant donné le faible nombre de cas, il est actuellement difficile de déterminer si cette maladie peut être considérée comme une entité distincte au sein des troubles de la coagulation. Pour le diagnostic, il est recommandé d'utiliser un test d'activité plutôt qu'un test d'antigène, car les tests d'antigène actuellement disponibles ne mesurent pas seulement la forme libre mais aussi les complexes entre le tPA et le PAI-1.

## G) Troubles acquis de la fibrinolyse

Les troubles acquis de la fibrinolyse sont une cause importante de saignement et de mortalité.

Dans la **leucémie aiguë myéloïde** (LAM), un déficit en  $\alpha 2$ -AP, en TAFI ou un excès d'uPA peuvent contribuer à la tendance hémorragique(109)(149)(150). La fibrinolyse peut être encore augmentée chez ces patients en raison des niveaux élevés d'expression de l'annexine A2 sur les cellules de la LAM, ce qui entraîne une production accrue de plasmine(151).

Dans la **cirrhose**, des niveaux élevés de tPA ainsi qu'un déficit en  $\alpha 2$ -AP et en TAFI ont été décrits(152). Cependant, ce phénomène peut être rééquilibré par une diminution des facteurs antifibrinolytiques. Les hémorragies hyperfibrinolytiques typiques des patients cirrhotiques sont rares(153).

En outre, un déficit acquis en  $\alpha 2$ -AP a été décrit dans diverses maladies, notamment **l'amylose, le cancer gastrique, le cancer de la prostate, les adénocarcinomes et le syndrome néphrotique** (dû à une perte rénale). Les **traumatismes** sont également associés à une activité fibrinolytique élevée, et une activité fibrinolytique plus élevée est corrélée à un mauvais pronostic chez ces patients (154). **Le pontage cardio-pulmonaire** provoque un état d'hyperfibrinolyse causé par une génération rapide de thrombine et des niveaux circulants élevés d'épinéphrine, de bradykinine et de vasopressine(155).

La **thrombolyse**, de plus en plus utilisée pour les accidents ischémiques cérébraux , cardiaques et d'autres indications, est également une cause importante d'hyperfibrinolyse iatrogène. Les facteurs de risque de saignement post-thrombolytique comprennent l'âge avancé, le sexe féminin et le faible poids

corporel. Pour les patients présentant un risque élevé d'hémorragie, des doses ajustées au poids et un traitement dirigé par cathéter doivent être envisagés pour réduire le risque (156). L'hémorragie post-thrombolytique peut être jugulée à l'aide d'antidotes, notamment en cas d'hémorragie intracrânienne survenant à <24h après la thrombolyse ou en cas d'hémorragie en cours par hypofibrinogénémie. Les antidotes possibles comprennent le cryoprécipité, le facteur VIIa recombinant, le PFC, et des agents antifibrinolytiques... D'autres options peuvent être envisagées dans des groupes de patients spécifiques, par exemple le concentré de complexe prothrombique chez les patients sous antagonistes de la vitamine K (157). Théoriquement, l'omniplasma et le concentré de fibrinogène sont également des options, mais ils n'ont pas été décrits dans la littérature pour cette indication.

#### **H) Fibrinolyse dans les hémorragies de cause indéterminée**

Il existe un nombre important de patients ayant une tendance à l'hémorragie et des antécédents familiaux de complications hémorragiques sans diagnostic précis après avoir effectué tous les tests disponibles. Il est concevable qu'il y ait parmi eux un sous-groupes de patients présentant un trouble hyperfibrinolytique. En outre, plusieurs études ont démontré une altération de l'équilibre fibrinolytique chez les patients présentant une tendance aux saignements de cause inconnue. Dans une étude portant sur 270 patients présentant des saignements de cause inconnue, les patients présentaient des niveaux d'activité du tPA plus élevés et des niveaux de complexes tPA-PAI-1 plus faibles, ainsi que des niveaux de PAI-1 plus bas, ce qui indique un possible trouble hyperfibrinolytique sous-jacent (83). Dans une cohorte de patients subissant une chirurgie cardiaque, la perte de sang postopératoire était associée à des niveaux

de PAI-1 préopératoires plus faibles et à des niveaux de tPA-PAI-1 postopératoires plus faibles (158). Par ailleurs, une étude évaluant la fibrinolyse chez des patients présentant une tendance légère à modérée aux saignements de cause inconnue n'a montré aucune différence dans les niveaux de PAI-1 entre les patients et les témoins sains. En outre, de faibles niveaux d'activité du PAI-1 sont courants dans une population normale et il n'y a pas de différence significative entre les niveaux d'activité du PAI-1 chez les patients ayant une tendance aux saignements par rapport aux donneurs de sang et aux témoins sains (83)(159).

### **I) Message a retenir de ce chapitre**

Bien que la prévalence des troubles hyperfibrinolytiques en tant que cause d'hémorragie décrite dans la littérature soit assez faible, la tendance aux saignements se caractérise généralement par un saignement retardé lors d'un traumatisme ou d'une intervention chirurgicale et par des saignements cutanéomuqueux tels que la ménorragie et l'épistaxis. Cependant, la différenciation clinique avec d'autres troubles de la coagulation tels que les troubles plaquettaires ou la maladie de von Willebrand peut être difficile, car ils se manifestent fréquemment par des saignements cutanéomuqueux. Les complications hémorragiques causées par les troubles fibrinolytiques peuvent être très graves et entraîner une morbidité et une mortalité accrues si elles ne sont pas traitées de manière adéquate par un traitement antifibrinolytique.

En général, le groupe des troubles fibrinolytiques peut être divisé en patients présentant un excès de stimulateurs de la fibrinolyse et en patients présentant un déficit d'inhibiteurs. Le phénotype clinique le plus sévère est causé par le déficit en  $\alpha_2$ -AP. Il convient de noter que le déficit en PAI-1



s'accompagne de complications obstétricales par un mécanisme sous-jacent encore inexpliqué. En ce qui concerne les autres troubles fibrinolytiques, la survenue de complications obstétricales est encore inconnue et constitue donc un sujet intéressant pour les recherches futures.

En raison du manque de reconnaissance des troubles fibrinolytiques et des difficultés à poser le bon diagnostic, la prévalence de ces troubles est probablement plus élevée que celle décrite jusqu'à présent. Le diagnostic de certitude est entravé par l'absence d'un test sensible et validé de la fibrinolyse. Celui-ci prend en compte l'antigène et le niveau d'activité du PAI-1, mais aussi le temps de lyse du caillot par l'euglobuline. Des résultats normaux de ces tests ne permettent pas d'exclure un trouble hyperfibrinolytique. En outre, ces tests fibrinolytiques actuels ne peuvent être réalisés que dans des laboratoires spécialisés. Les tests globaux peuvent surmonter ce problème car, en général, ces tests sont plus sensibles et capables de mesurer plusieurs voies en un seul test. On peut citer comme exemple les tests qui mesurent la génération de plasmine ou les tests de turbidité basés sur le plasma (160)(161). L'inconvénient est que ces tests ne sont pas largement disponibles. De plus, les techniques de séquençage de nouvelle génération des gènes impliquant l'ensemble du spectre de la coagulation peuvent contribuer à identifier les troubles fibrinolytiques suspectés(149).

Les tests fibrinolytiques effectués chez les patients présentant des hémorragies de cause inconnue ne donnent pas de résultats concluants. Dans l'ensemble, un déséquilibre du système fibrinolytique pourrait être l'explication d'une tendance aux saignements plus souvent qu'on ne le pense actuellement, et il serait bénéfique de poursuivre les recherches dans ce domaine. Enfin, sans un

diagnostic approprié et précis, les complications hémorragiques ne peuvent pas être traitées par une thérapie ciblée, ce qui conduit à l'utilisation inutile de produits sanguins inappropriés et de concentrés de facteurs coûteux. Il serait donc intéressant de développer ou de valider de nouveaux outils diagnostiques pour mieux explorer la fibrinolyse afin de faciliter l'utilisation d'une thérapie adéquate lors d'une hémorragie due à un mauvais fonctionnement de la cascade fibrinolytique.

Recommandations pour la pratique clinique :

- Les troubles de la fibrinolyse ne doivent pas être testés systématiquement chez les patients ayant une tendance à l'hémorragie, car ils sont rares et les diagnostics de laboratoire peu fiables.
- Les tests de fibrinolyse doivent être entrepris dans un laboratoire spécialisé lorsqu'il existe un indice de suspicion élevé, suscité par :
  - \*des saignements anormaux récurrents, principalement des saignements tardifs après un traumatisme ou une intervention chirurgicale et des saignements cutanés.
  - \*des antécédents familiaux d'un trouble hyperfibrinolytique établi
  - \*des sites de saignement inhabituels, par exemple hématomes intramédullaires, saignement du cordon ombilical.
- À l'avenir, le diagnostic pourrait être amélioré par la mise en œuvre de tests de génération de thrombine et de plasmine et de tests génétiques utilisant le séquençage de nouvelle génération.

## ***L'hypofibrinolyse***

## V) L'hypofibrinolyse

### A) Généralités :

L'hypofibrinolyse est une cause reconnue de thrombose dans de nombreux états pathologiques. Les défauts congénitaux restent assez rares ; tandis que les défauts acquis de la fibrinolyse sont omniprésents dans de nombreuses pathologies chroniques et aiguës, et sont encore mal compris. La compréhension des altérations du système fibrinolytique, en particulier dans le cadre de pathologie tumorale, peut améliorer la stratification basée sur le risque et permettre une adaptation plus efficace de la thromboprophylaxie et des thérapies transfusionnelles (162).

### B) Anomalies du plasminogène

#### 1) Déficit congénital en plasminogène :

Le plasminogène est une protéine impliquée dans la fibrinolyse ainsi que dans la cicatrisation des plaies, la migration cellulaire, la formation des tissus, l'angiogenèse et l'embryogenèse. Le déficit en plasminogène de type 1 (hypoplasminogénémie) est défini comme une activité normale du plasminogène mais un niveau d'antigène inférieur à la normale. La déficience en plasminogène de type 2 (dysplasminogénémie) se définit par une activité du plasminogène nettement réduite et un niveau d'antigène déficient ou nul (163).

#### a-Épidémiologie :

L'incidence est considérée comme étant de 1/1 000 000 . Dans la littérature, il faut noter qu'une part importante des patients atteints de déficit en plasminogène est d'origine turque (164). Teft et al. (165) ont rapporté que 21 de leurs 50 patients étaient d'origine turque et qu'il y avait un mariage consanguin

entre les parents de 19 d'entre eux. Le plasminogène est codé par le gène situé sur le chromosome 6, composé de 19 exons et 18 introns (165). L'anomalie génétique la plus fréquente était une mutation faux-sens dans K19E. Les patients porteurs de cette mutation, présentent des symptômes cliniques modérés et leur taux de plasminogène plasmatique était très bas. Le plasminogène perd l'un des résidus de lysine en raison de cette mutation, et sa demi-vie passe de 2 jours à 3-5 h. La littérature fait état de cas de déficit en plasminogène acquis qui se sont développés après une chimiothérapie et une plasmaphérèse (166).

Le déficit en plasminogène (type 1) a été mis en évidence pour la première fois lors de l'étude de l'étiologie de l'hydrocéphalie occlusive et de la conjonctivite ligneuse chez une fillette de 26 mois en 1994 (167). Le taux sanguin et l'activité du plasminogène se sont révélés presque indétectables chez cette patiente. Les mutations homozygotes ou hétérozygotes "composées" du plasminogène ont été mises en évidence chez des patients présentant de faibles taux de plasminogène sanguin au cours des années suivantes (168). Un taux de plasminogène de 1-9 mg/dl et une activité du plasminogène de 1-51% ont été obtenus chez des patients homozygotes. Les frères et sœurs des patients, portent une mutation hétérozygote et sont généralement asymptomatiques. Les symptômes peuvent apparaître plus tard dans la vie. Les taux de plasminogène peuvent être faibles chez les frères et sœurs asymptomatiques (164).

La coexistence d'autres facteurs prédisposant à la thrombose peut augmenter la tendance thrombotique chez les patients hétérozygotes.

La déficience en plasminogène de type 2 ou dysplasminogénémie a été mise en évidence pour la première fois chez un homme japonais de 31 ans en 1978, et cette mutation a été baptisée plasminogène Tochigi (169). À la suite de

cette observation, divers mutants du plasminogène ont été trouvés tels que Nagoya, Osaki, Kanagawa, etc. La relation entre la thrombose et la dysplasminogénémie n'a pas été démontrée ; même lorsque l'activité du plasminogène devient de 1,5 à 4,8 %, la thrombose n'est pas détectée et la conjonctivite ligneuse ne se produit pas. Une faible activité locale du plasminogène est considérée comme suffisante pour la fibrinolyse et la fibrinogénolyse.(168)

### **b-Clinique**

La déficience en plasminogène est une maladie systémique. Elle touche principalement les yeux , le système nerveux central, la peau, la gencive et les voies respiratoires. Les tractus génital féminin, gastro-intestinal et uro-génital peuvent être touchés également. La conjonctivite ligneuse est le symptôme le plus fréquent (80 %), suivie par la gingivite ligneuse et la perte de dents, les infections des voies respiratoires supérieures et inférieures, l'atteinte de l'oreille moyenne, des voies génitales féminines (vagin, col de l'utérus, trompes de Fallope, annexes, etc.), gastro-intestinales, génito-urinaires (calculs rénaux) et de la peau, respectivement.(164)

Bien qu'il y ait une anomalie de fibrinolyse chez ces patients, on ne sait toujours pas pourquoi il n'y a pas de tendance au développement de thrombose. Il est suggéré que la fibrine est lysée par une voie indépendante de celle du plasminogène, ce qui conduit à l'inhibition de la thrombose (mac-1 CD 11b/CD18) ou que d'autres sérines-protéases compensent la fibrinolyse en raison de la diminution des niveaux de plasmine (170). Une thrombo-embolie chez un patient présentant une déficience hétérozygote en plasminogène a été rapportée pour la première fois en 1982, mais aucune tendance à la thrombose n'a été

observée dans les études ultérieures (171). Dans une étude portant sur 265 patients présentant un déficit hétérozygote en plasminogène, 18 patients ont présenté une thrombose (6,8 %), alors que l'incidence de la thrombose était de 6/170 (3,5 %) chez les membres de la famille des patients sans déficit en plasminogène. Un autre fait qui soutient également ce point de vue est qu'il n'y ait pas eu de thrombose chez les patients présentant un déficit en plasminogène homozygote ou hétérozygote "composé" jusqu'à présent (172). Là encore, aucune thrombose n'a été mise en évidence dans les gros vaisseaux de rats présentant un déficit en plasminogène. Il a été suggéré que la fibrinolyse intraveineuse prévient le développement de la thrombose chez ces rats grâce à des mécanismes de fibrinolyse indépendants du plasminogène comme mentionné précédemment (cathepsines, élastase, métalloprotéinases matricielles). Même s'il n'y a pas eu de thrombose dans les gros vaisseaux chez ces rats, il y a eu des thromboses dans les petits vaisseaux et les capillaires ; cependant, des résultats similaires n'ont pas été montrés chez l'homme. Chez les patients présentant une forte suspicion de déficit en plasminogène et des taux normaux de plasminogène, les taux de lipoprotéine A et de PAI-1 doivent être mesurés (168).

## **2) Déficit en plasminogène dans les maladies hépatiques :**

Une étude menée par Davis et al. s'est intéressée à la relation entre les niveaux de plasminogène sérique et les maladies du foie chez les patients sans troubles hémorragiques cliniques . Dans tous les cas, de faibles taux de plasminogène ont été associés à des tests de fonction hépatique anormaux. Inversement, 75 % de tous les patients dont les tests de la fonction hépatique étaient anormaux présentaient également un faible taux de plasminogène. Le mécanisme impliqué dans les faibles valeurs de plasminogène n'a pas été défini.

Il a été démontré que le dosage du plasminogène ne présente aucun avantage en tant que test de la fonction hépatique. La constatation permanente de faibles taux de plasminogène associés à une variété de troubles hépatiques réduit considérablement l'utilité diagnostique du dosage du plasminogène dans l'évaluation des troubles de la coagulation (173).

### **3) Production d'un plasminogène anormal :**

Une étude menée par Jonathan B. Towne et al. entre 1982 et 1984, a porté sur huit patients présentant un plasminogène anormal au Collège médical du Wisconsin (174). Un plasminogène immunoréactif anormal a été identifié chez huit patients qui présentaient une thrombose inexpliquée. Six patients ont présenté une thrombose artérielle ou veineuse spontanée, et deux patients ont développé une occlusion postopératoire d'une reconstruction artérielle. Cinq des six patients présentant une thrombose spontanée ont eu des épisodes récurrents impliquant à la fois le système artériel et veineux, avec des intervalles de temps entre les épisodes thrombotiques variant de 1 mois à plusieurs années. La détection d'un plasminogène anormal a été faite par immunoélectrophorèse du sérum du patient avec un sérum anti plasminogène (174). Chez les patients normaux, le plasminogène migre comme une bande unique vers l'anode. Chez ces huit patients, une bande immuno-réactive séparée, située plus près de l'anode et distincte de la bande normale, a été détectée. L'examen des membres de la famille de deux patients a identifié un plasminogène anormal similaire avec une incidence globale suggérant un modèle de transmission autosomique dominant. Cette étude suggère la présence d'une variante du plasminogène déterminée génétiquement, entraînant une déficience fonctionnelle du système plasminogène qui provoque une réduction de l'activité fibrinolytique et une tendance thrombotique latente (174).



L'électrofocalisation sur gel en couche mince couplée à l'immunofixation a permis de mettre en évidence jusqu'à 10 formes différentes de plasminogène, chaque variante ayant l'acide glutamique comme acide amino-terminal. (175)

La biosynthèse du plasminogène et des inhibiteurs de la fibrinolyse est probablement sous contrôle génétique. En 1978, Aoki et al. (176) ont signalé un patient souffrant de thromboses récurrentes et présentant un défaut moléculaire héréditaire du plasminogène. Ce rapport a été suivi par ceux de Kazama et al. (177) en 1981, et de Soria et al. (178) en 1982. Ces auteurs ont démontré que le plasminogène anormal n'avait pas la capacité fonctionnelle du plasminogène normal, ce qui entraîne une divergence entre l'activité biologique et la quantité de plasminogène détectée dans le sérum par dosage radio-immunologique. Ces patients présentaient des concentrations normales d'antigène du plasminogène avec environ la moitié de l'activité du plasminogène normal. En utilisant des techniques d'électrofocalisation, couplées à l'immunofixation et aux zymogrammes, ils ont pu identifier 10 bandes supplémentaires, chacune d'entre elles étant située du côté basique, à proximité de la bande normale correspondante.

Un seul des huit patients de l'étude menée par Jonathan B. Towne et al. a montré un niveau fonctionnel de plasminogène diminué par rapport aux niveaux antigéniques (174). Cela peut être lié à la technique de dosage de l'activité fonctionnelle utilisée dans cette étude ou qu'il représente une forme d'anomalie différente de celle décrite dans la littérature. Il est intéressant de noter qu'un patient présentant de faibles taux de plasminogène a vu son taux de plasminogène fonctionnel augmenter jusqu'à 70 % de la normale 4 mois après l'instauration d'un traitement à la warfarine, et en 1 an, l'activité de son

plasminogène était normale. Cependant, il a continué à montrer une bande anormale de plasminogène dans le profil électrophorétique (174).

Ikemoto et al. (179) ont rapporté que les caractéristiques génétiques de ce trouble suivent un modèle de transmission autosomique/co-dominant avec des allèles entièrement exprimés. Les résultats de l'étude de deux familles dans la série de Jonathan B. Towne et al. sont en accord avec cela. L'apparition de phlébites récurrentes chez un patient et sa sœur confirme l'aspect génétique de cette maladie. La technique d'immunoélectrophorèse utilisée dans cette étude est plus rapide, plus simple et moins coûteuse que la focalisation isoélectrique et est plus adaptée au dépistage de grands groupes de patients. La signification de ce plasminogène anormal est incertaine. Comme il est présent chez 10 % de la population normale, sa présence ne garantit pas que le patient aura des complications thrombotiques. Il est plus probable que ce plasminogène anormal entraîne un défaut relatif du système fibrinolytique qui expose le patient à un risque accru s'il se trouve dans une situation propice à la thrombose. Toutefois, une fois qu'un " épisode thrombotique " se produit, il est susceptible de se reproduire, ce qui souligne la nécessité d'identifier et de traiter ces patients par un traitement à long terme. (174)

### **C) Diminution des activateurs du plasminogène :**

L'évaluation du tPA chez les patients atteints de thrombose est difficile car le tPA est normalement présent à de faibles concentrations dans le sang, les niveaux de repos dépendent de la concentration de l'activateur du plasminogène 1 (PAI-1), et le tPA n'est libéré que lors d'une stimulation cellulaire appropriée. Ainsi, les niveaux basaux ne représentent pas l'expression du gène et ne peuvent pas être utilisés pour évaluer la fonction du gène (180). L'approche la plus

fréquemment utilisée pour évaluer la contribution du tPA à la fibrinolyse consiste à surveiller la libération du tPA après une stimulation. Grâce à ces techniques, plusieurs auteurs ont identifié des patients présentant une déficience apparente dans la synthèse et/ou la libération du tPA après une stase veineuse, avec dans certains cas la présence d'un trait familial (181). Cependant, il n'est pas clair s'il s'agit d'un trait acquis associé à une histoire de thrombo-embolie ou d'un véritable trait héréditaire. Il n'y a pas eu de rapports de mutations documentées dans le gène du tPA conduisant à une déficience en tPA. Il convient de noter que les souris chez lesquelles les deux gènes du tPA étaient inactivés, entraînant une déficience totale en tPA, étaient asymptomatiques. De même, les souris déficientes en uPA étaient également asymptomatiques, alors que les souris présentant une déficience combinée en tPA et en uPA ont développé des manifestations thrombotiques. (182)

En raison de la difficulté à mesurer de manière fiable la synthèse et la libération du tPA, la plupart des études d'enquête sur l'incidence des anomalies biochimiques associées à la thrombophilie n'ont pas inclus une évaluation du tPA (181). Dans une étude effectuée sur des patients ayant des antécédents de thrombo-embolie, Malm et al. (183) n'ont trouvé aucune preuve d'une diminution de la libération du tPA après une stase veineuse. Crowther et al. (184) ont récemment rapporté les résultats de dosages de composants fibrinolytiques chez des patients ayant des antécédents de premier épisode de thrombo-embolie veineuse ; ils n'ont trouvé aucune preuve d'anomalie dans la synthèse ou la libération du tPA chez ces patients.

Schulman et Wiman (185) ont évalué la relation entre divers paramètres fibrinolytiques et l'incidence des thromboses récurrentes. Il n'y avait pas de différence significative dans les valeurs absolues du tPA entre les patients qui ont eu ou non une thrombose récurrente après l'interruption du traitement anticoagulant. Cependant, un pourcentage plus élevé (50 % contre 36 %) de patients dans le groupe avec thrombose récurrente avait un niveau de tPA supérieur à la limite maximale de la normale (10 ng/mL) que chez les patients sans thrombose récurrente. Bien qu'aucune différence significative n'ait été notée ni dans la concentration de PAI-1 ni dans le pourcentage de patients présentant une valeur de PAI-1 élevée entre les groupes avec et sans thrombose, la concentration moyenne de PAI-1 était légèrement plus élevée (17,5 contre 14,6 unités arbitraires/mL) dans le groupe avec thrombose récurrente. La relation entre les concentrations de PAI-1 et de tPA n'a pas été explorée explicitement, mais il est possible que les concentrations légèrement plus élevées de PAI-1 aient pu contribuer au pourcentage plus élevé de patients présentant une augmentation du tPA dans le groupe avec thrombose récurrente.

Dans une évaluation des déterminants génétiques des phénotypes hémostatiques, Souto et al. (186) ont démontré un lien génétique significatif avec le phénotype tPA, tel que reflété par la concentration d'antigène tPA, l'héritabilité représentant 26,8 % de la variance. Une analyse ultérieure a indiqué qu'il y avait une corrélation génétique relativement élevée avec la thrombose pour les niveaux d'antigène tPA. Il est donc possible que des facteurs génétiques affectant le tPA soient liés à la thrombose. (187)

L'analyse du gène du tPA a révélé un polymorphisme commun d'insertion/délétion Alu (I/D) dans l'intron 8 (188). Bien qu'il n'y ait pas de relation évidente entre le génotype (II, ID, DD) et la concentration systémique du tPA, Jern et al. (189) ont démontré qu'il existe une forte corrélation entre le génotype et la vitesse de libération in vivo du tPA. Il a été constaté que les sujets présentant le phénotype DD avaient une libération spontanée de tPA significativement plus faible. Les trois types de génotype ont montré une augmentation proportionnelle de la libération en réponse à la stimulation, mais le groupe DD a montré la plus faible libération nette. Plus récemment, Ladenvall et al. (190) ont identifié un polymorphisme à nucléotide unique dans la séquence de l'amplificateur du gène du tPA qui est en déséquilibre de liaison avec le polymorphisme I/D. Ces données soutiennent l'hypothèse selon laquelle des facteurs génétiques peuvent affecter la libération du tPA in vivo.

L'hypothèse selon laquelle le génotype Alu I/D du tPA pourrait être associé à une thrombo-embolie artérielle ou veineuse a été évaluée dans plusieurs études cliniques, avec des résultats mitigés. Les participants à l'étude de Rotterdam (191) avec (n=121) ou sans (n=250) antécédents d'infarctus du myocarde ont été évalués pour leur génotype Alu I/D du tPA. Le génotype II était associé à une incidence d'infarctus du myocarde 2 fois plus importante par rapport au génotype DD. Cependant, cette constatation n'a pas été confirmée par d'autres études. Pour le moment, les données cliniques n'appuient pas une relation entre le génotype tPA Alu I/D et la maladie thromboembolique artérielle. Dans une petite étude (n=91) portant sur des Afro-Américains (192), une augmentation significative de la fréquence du génotype DD a été observée chez les patients atteints de thrombo-embolie veineuse par rapport aux témoins. Ceci serait cohérent avec la diminution de la libération du tPA associée au génotype DD.

## **D) Augmentation des inhibiteurs de la fibrinolyse :**

Des niveaux élevés d'activité PAI-1 dans le sang sont associés à une diminution de l'activité du tPA, à une réduction de la fibrinolyse et à un risque accru de thrombose artérielle. Le PAI-1 est un facteur de phase aiguë dont les taux sont élevés en cas d'infection, de cancer et d'autres troubles inflammatoires. Les élévations transitoires acquises du PAI-1 peuvent jouer un rôle dans l'augmentation de la thrombose associée à la septicémie et au cancer. Les augmentations persistantes ou héréditaires du PAI-1 se produisent le plus souvent en association avec le syndrome métabolique/résistance à l'insuline et le diabète de type 2. Dans cette situation, le PAI-1 n'est pas un facteur prédictif indépendant de thrombose artérielle. En raison de la nature hautement variable des taux de PAI-1 et du manque de pouvoir prédictif indépendant, les taux de PAI-1 ne sont généralement pas utilisés en clinique pour évaluer le risque de thrombose artérielle (193).

### **1) Le PAI-1 dans l'inflammation vasculaire et la thrombose :**

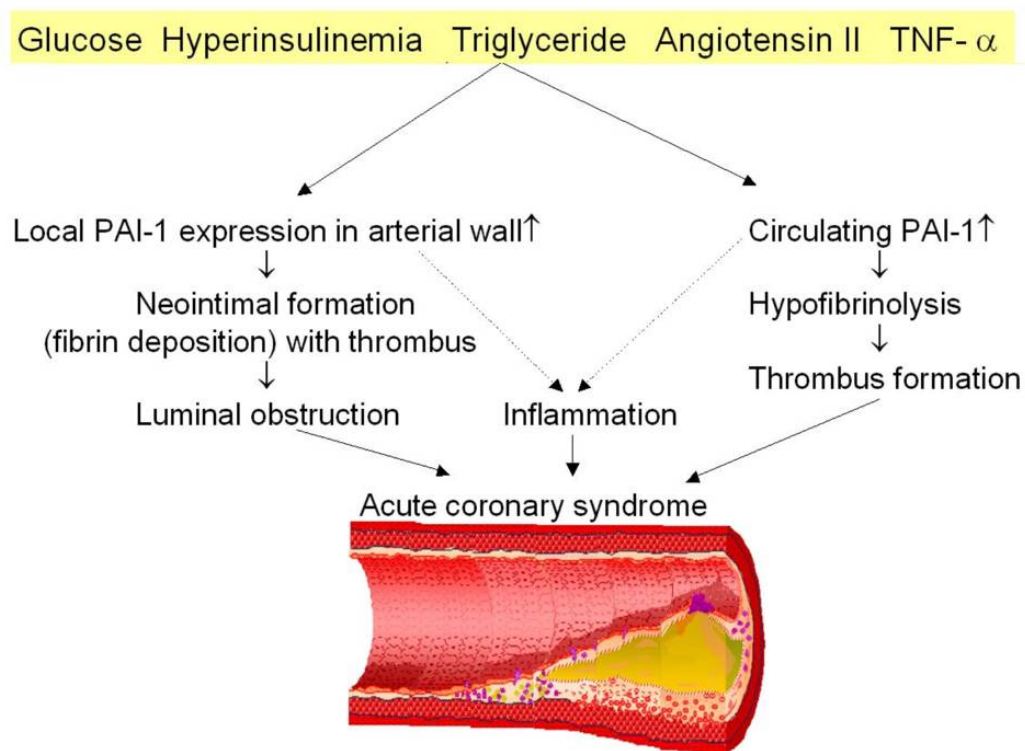
L'hypercoagulabilité et la réduction de la fibrinolyse peuvent être associées au développement de la maladie vasculaire athérothrombotique dans le syndrome métabolique ou le diabète de type 2 (194) . Les concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI)-1, sont élevées chez les patients atteints du syndrome métabolique et du diabète de type 2. Parmi un certain nombre d'anomalies hémostatiques, une augmentation du PAI-1 est considérée comme une caractéristique essentielle du syndrome métabolique (195). Ainsi, en raison d'un taux plasmatique élevé de PAI-1, ces patients ont une tendance bien décrite à l'hypercoagulabilité relative résultant d'une altération de la fibrinolyse. Une fibrinolyse réduite reflétant un PAI-1

plasmatique élevé peut augmenter le risque d'événements athérombotiques dans le syndrome métabolique et le diabète de type 2. En outre, les preuves se sont accumulées récemment que l'augmentation du PAI-1 vasculaire peut elle-même contribuer directement à l'accélération de la formation de l'athérombose.(196)

Le PAI-1 est le principal inhibiteur physiologique du tpa et de l'upa ; il régule ainsi le système de fibrinolyse, Il peut même agir comme une protéine de phase aiguë. Plusieurs études ont démontré que le PAI-1 est produit au site de l'inflammation après une lésion tissulaire, ce qui suggère qu'il joue un rôle dans la régulation du processus inflammatoire local (197). Le rôle du PAI-1 dans l'inflammation vasculaire reste à déterminer chez l'homme. Renckens et al. (198) ont rapporté que les souris déficientes en PAI-1 présentaient une réduction de l'induction précoce de l'IL-6, une cytokine inflammatoire principale, dans le plasma et les tissus, avec par la suite des niveaux de protéines de phase aiguë plus faibles. Ainsi, le PAI-1 pourrait avoir une propriété pro-inflammatoire, participant ainsi à l'inflammation vasculaire.

De manière inattendue, une étude précédente a rapporté que le PAI-1 inhibe l'attachement des cellules à la protéine de la matrice extracellulaire en bloquant les sites adhésifs de la vitronectine (199). Le PAI-1 peut agir comme une molécule antiadhésive plutôt qu'adhésive. En outre, une étude précédente a démontré que le PAI-1 actif inhibe la migration des cellules musculaires lisses en bloquant la liaison de la vitronectine au récepteur  $\alpha v \beta 3$  de l'intégrine. Cependant, d'autres études doivent être menées pour déterminer si le PAI-1 est associé à l'attachement ou au détachement des cellules à la matrice extracellulaire de la paroi artérielle chez l'homme. (200)

Plusieurs études ont démontré une expression accrue du PAI-1 dans les lésions athérosclérotiques humaines. Ainsi, un déséquilibre entre la coagulation et la fibrinolyse peut contribuer à un dépôt excessif de fibrine dans la paroi vasculaire. Ainsi, l'altération de la fibrinolyse due à un taux plasmatique élevé de PAI-1 peut contribuer à la pathogenèse de l'athéromatose, entraînant une coronaropathie, un accident vasculaire cérébral et une artériopathie périphérique dans le diabète de type 2. (201)



**Figure 11:** Rôles suggérés du PAI-1 local et circulant dans le développement de la maladie cardiovasculaire athéromatose (197)



## 2) Le PAI-1 dans l'infection / sepsis :

La fibrinolyse est altérée dans le sepsis, principalement en raison d'une libération exagérée de PAI-1, en particulier par les cellules endothéliales à tous les niveaux du système vasculaire. Des études portant sur des humains et des primates ont établi que l'endotoxémie ou la bactériémie sont associées à une activation précoce et transitoire de la fibrinolyse, détectée par des augmentations de l'antigène et de l'activité du tPA ou du complexe plasmine- $\alpha$ 2-antiplasmine, suivies d'une augmentation des taux de PAI-1, entraînant ainsi une diminution du taux d'activateur du plasminogène dans le plasma. Le résultat net de ces changements dans la fibrinolyse conduit à un arrêt de la fibrinolyse dû au PAI-1.(202)

Les cytokines jouent un rôle important dans la régulation de la fibrinolyse. Des études in vitro et in vivo (203) ont montré que le TNF ( Tumor Necrosis Factor) augmente directement l'ARN messenger du PAI-1 dans les cellules endothéliales en culture et dans un large éventail de tissus de souris, y compris les cellules vasculaires. L'endotoxémie chez l'homme a induit la libération de TNF dérivé des macrophages et la libération subséquente de tPA suivie d'une augmentation des niveaux de PAI-1. De plus, l'administration directe de TNF chez l'homme a induit une activation précoce de la fibrinolyse avec une inhibition rapide par le PAI-1 par la suite et a conduit à une activation durable de la coagulation. Il est important de noter que l'activation de la fibrinolyse par le tPA a été précédée par l'activation de la coagulation après l'injection intraveineuse de lipopolysaccharide, et que la prévention spécifique de l'activation de la coagulation n'a pas influencé l'activation fibrinolytique (204) . Dans l'ensemble, ces résultats indiquent que le TNF joue un rôle central dans la

libération du tPA et du PAI-1, qui sont régulés indépendamment de la coagulation. Des cytokines inflammatoires autres que l'interleukine-6 pourraient également influencer expérimentalement la fibrinolyse au cours de l'endotoxémie. En bref, des études antérieures ont indiqué que le ralentissement de la fibrinolyse induit par les cytokines inflammatoires et dû au PAI-1, est profondément impliqué dans la formation généralisée de microthrombi dans la CIVD associée au sepsis (205).

Chez les patients atteints de sepsis, l'augmentation du taux de PAI-1 et son rôle dans la prédiction du dysfonctionnement des organes et du pronostic de la maladie ont été régulièrement publiés par de nombreux chercheurs. Des résultats similaires ont été observés chez les patients atteints de SIRS ou de CIVD associés à divers troubles sous-jacents, dont le sepsis. Les taux de PAI-1 étaient les plus élevés à l'admission et au moment du diagnostic de septicémie ou de CIVD, puis ils ont diminué ou sont restés élevés de manière persistante chez les patients non survivants et ceux présentant une CIVD, un choc septique ou une hémoculture positive (206). Une augmentation des taux de TNF et de PAI-1 a été observée chez les patients atteints de sepsis, et ces deux taux ont été impliqués dans la pathogenèse du choc septique et de la CIVD. La relation entre des taux élevés de PAI-1 et un pronostic défavorable peut être causale, car les taux de PAI-1 observés chez les patients atteints de sepsis atteignaient des niveaux quantitativement suffisants pour supprimer toute l'activité du tPA et avaient une forte valeur prédictive de la mortalité. L'augmentation réelle des taux de PAI-1 est en corrélation avec la gravité de la CIVD et du sepsis (207). En outre, le score d'évaluation de la défaillance d'organes a augmenté en fonction de l'élévation des taux de PAI-1. Les analyses multivariées et la

méthode Kaplan-Meier ont montré que les taux de PAI-1 au moment du diagnostic de la CIVD étaient des facteurs de risque de décès indépendants chez les patients présentant une CIVD induite par un sepsis (208). Il est important de noter que, malgré des taux élevés de PAI-1, l'activation du tPA et la fibrinolyse qui s'ensuit sont toujours en cours, comme le montrent les augmentations des taux de complexe plasmine- $\alpha$ 2-antiplasmine, de D-dimère et de produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène. Cependant, les activités de la plasmine et la fibrinolyse ne permettent pas de surmonter l'insuffisance élevée de la fibrinolyse induite par le PAI-1 chez les patients atteints de CIVD avec défaillance multiviscérale. Par conséquent, chez les patients atteints de sepsis, en particulier ceux associés à la CIVD, l'insuffisance de la fibrinolyse due au PAI-1 semble être l'une des principales raisons de la thrombose microvasculaire associée à la défaillance multiviscérale et au mauvais pronostic.(209)

### **3) Le PAI-1 et cancers :**

La thrombose a un impact significatif sur la morbidité et la mortalité des patients atteints de cancer . Le risque d'événement thrombotique chez les patients atteints de cancer dépend de plusieurs facteurs, dont le type de cancer, son stade et son grade clinique, les maladies concomitantes et le traitement. Des taux plasmatiques élevés de D-dimères, qui reflètent une activation globale de la coagulation sanguine et de la fibrinolyse, sont couramment observés chez les patients cancéreux et peuvent être un indicateur de mauvais pronostic. La capacité fibrinolytique globale, détectée par la quantité de D-dimère produite par l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA), s'est également avérée être augmentée dans les maladies métastatiques et non métastatiques des patients atteints de cancer colorectal, reflétant une progression vers une CIVD manifeste

(210). Par ailleurs, plusieurs rapports ont mis en évidence une augmentation des taux circulants d'inhibiteurs de la fibrinolyse, entre autres le PAI-1 et le TAFI, chez les patients cancéreux, notamment ceux atteints d'un cancer du poumon ou de l'estomac, ce qui suggère une altération de la fibrinolyse dans la pathologie cancéreuse (211). Des niveaux d'antigènes plus élevés de l'activateur de plasmine de type urokinase (uPA), du récepteur de l'uPA (uPAR), du PAI-1 et de l' $\alpha$ 2AP et de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-2 (PAI-2) ont été trouvés dans les tissus du cancer colorectal (CCR) par rapport aux tissus normaux (212). On sait peu de choses sur les liens entre les concentrations circulantes d'inhibiteurs de la fibrinolyse et le stade du cancer. Langenskiöld et al. (213) ont rapporté une corrélation entre le PAI-1 plasmatique et la maladie métastatique chez les patients atteints de cancer colorectal. Fidan et al. (214) ont trouvé une association positive entre les niveaux plasmatiques du TAFI et l'invasion des ganglions lymphatiques chez les patients atteints de cancer gastrique. On peut supposer que l'altération de la fibrinolyse est plus fréquente chez les patients atteints d'un cancer avancé.

Récemment, il a été démontré que les patients atteints d'un cancer du tube digestif présentent des propriétés de caillot modifiées défavorablement, notamment une formation plus rapide du caillot, une perméabilité réduite de ce dernier et une susceptibilité réduite à la lyse ; évaluées dans le plasma du sang veineux. Les patients atteints de cancers digestifs présentaient, entre autres, un temps de lyse du caillot plus long (+17 %) par rapport aux témoins, ce qui était en partie lié à une augmentation des complexes thrombine-antithrombine, de génération de thrombine, et des taux plasmatiques de PAI-1 (215). Cependant, on ne sait pas si d'autres inhibiteurs de la fibrinolyse pourraient contribuer à

l'hypofibrinolyse observée chez les patients cancéreux. Le rôle de plusieurs protéines libérées par les plaquettes activées et/ou les cellules endothéliales dans l'altération de la fibrinolyse mesurée dans le plasma du sang veineux reste également à élucider (210).

***Altération de la fibrinolyse  
dans la COVID-19 :  
Manifestations cliniques,  
mécanismes moléculaires  
et implications thérapeutiques***

## **VI-Altération de la fibrinolyse dans la COVID-19: Manifestations cliniques, mécanismes moléculaires et implications thérapeutiques**

Le Syndrome Respiratoire Aigu Sévère à Corona virus (SARS-CoV-2) a été découvert dans un groupe de patients atteints de pneumonie d'origine inconnue en décembre 2019 à Wuhan, en Chine. Le virus SARS-CoV-2 a été identifié par la suite comme l'agent pathogène responsable de la COVID-19, avec un syndrome clinique caractérisé initialement par de la fièvre, de la toux et une évolution vers un SDRA (Syndrome de détresse respiratoire aigue). Une maladie grave se développera chez 5 à 16 % des patients, qui nécessiteront un séjour prolongé en unité de soins intensifs, et 50 à 70 % de ces patients auront besoin d'une ventilation mécanique. Le taux de mortalité global pour la COVID-19 est de 1 à 5 % ; cependant, cette incidence augmente de 22 à 64 % chez les patients qui évoluent vers un SDRA.

La COVID-19 a été déclarée pandémie mondiale par l'OMS en mars 2020 et est rapidement devenue la plus grande urgence de santé publique des temps modernes.(216)

Peu après le début de la pandémie COVID-19, il a été démontré que cette maladie était associée à une coagulopathie fréquente et souvent sévère qui était augmentée chez les personnes n'ayant pas survécu à la maladie. En fait, dans la première évaluation importante et complète de la fonction de coagulation chez les patients atteints de la COVID-19, Tang et al. (217) ont constaté que 71 % des personnes n'ayant pas survécu présentaient une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), telle que définie par les normes de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) (218) . Cependant, il est également devenu évident que ces patients présentent un phénotype d'hypercoagulabilité unique de

CIVD avec une tendance à la thrombose plutôt qu'à l'hémorragie. Il est maintenant évident que les patients atteints de la COVID-19 évoluent rarement vers un état de CIVD manifeste, tel que défini par l'ISTH. (219)

La coagulopathie associée à la COVID-19 implique une physiopathologie différente. Par conséquent, l'anticoagulation thérapeutique a été considérée comme un élément phare de la prise en charge globale des patients atteints de la COVID-19 ; bien que cette stratégie soit cliniquement intuitive, des groupes comme le sous-comité de la CIVD de l'ISTH ont publié des directives pragmatiques sur le sujet, étant donné le manque de preuves de haut niveau pour soutenir l'anticoagulation thérapeutique chez tous les patients atteints de la COVID-19. (220)

L'anticoagulation avec l'héparine ne traite qu'un seul composant d'une cascade de coagulation par ailleurs très complexe.

L'altération profonde de la fibrinolyse ou un état hypofibrinolytique relatif sont associés à un mauvais pronostic y compris le SDRA, la défaillance d'organes multisystémique et la mortalité.(221)

Le test viscoélastique, utilisant la thrombelastographie (TEG) et la thromboélastométrie rotationnelle (ROTEM), est un test sur sang total supérieur aux tests de coagulation conventionnels qui permet une évaluation globale de la fonction de coagulation. Récemment, l'état d'hypofibrinolyse a été identifié chez les patients COVID-19 en utilisant à la fois la TEG et la ROTEM et a été associée à de mauvais résultats, notamment la thromboembolie veineuse (TEV) et d'autres événements thrombotiques. (222)



## **A) Complications thrombotiques et hémorragiques dans l'altération de la fibrinolyse associée à la covid-19 :**

Les complications thrombotiques sont désormais reconnues comme les principales causes de morbidité et de mortalité dans l'étude COVID-19. Il s'agit notamment de la thrombo-embolie veineuse (TEV), de l'accident vasculaire cérébral ischémique, de l'infarctus du myocarde, de l'ischémie aiguë des membres et d'autres complications macro et microthrombotiques, telles que la défaillance multiviscérale. Entre 30 et 80 % des patients des soins intensifs atteints de la COVID-19 présentent une complication thrombotique à un moment donné de leur maladie.(223)

La TEV est la complication thrombotique la plus fréquente chez les patients atteints de la COVID-19, elle survient chez 15 à 85 % des patients. Une méta-analyse de 6 études portant sur 678 patients a identifié 5 facteurs de risque pour le développement de la TEV chez les patients atteints de la COVID-19 (224) . Ces facteurs sont l'âge, l'admission en soins intensifs, l'hyperleucocytose, la lymphopénie et un taux élevé de D-dimère. Le taux de D-dimère, constamment élevé chez les patients atteints de COVID-19 sévère, est prédicteur d'un mauvais pronostic (225) . Bien que le taux de D-dimère ait été associé à la fibrinolyse, il représente un biomarqueur de la formation de caillots et, chez un patient atteint de COVID-19 il peut mettre en évidence une formation incontrôlable de caillots. D'autres complications thrombotiques, y compris l'accident vasculaire cérébral et la thrombose du sinus veineux cérébral, l'infarctus du myocarde, l'ischémie aiguë des membres, l'insuffisance rénale aiguë , et la colite ischémique, ont été signalées chez les patients atteints de COVID-19 (226) . Les niveaux nettement élevés de D-dimères chez les patients dont la fibrinolyse est interrompue pourraient signifier une thrombose locale

dans les micro-vaisseaux (par exemple pulmonaires et rénaux), qui ne sont pas systématiquement pris en compte par les analyses de sang total.

Plusieurs groupes ont maintenant étudié l'état d'hypercoagulabilité chez les patients atteints de COVID-19 en utilisant des tests viscoélastiques, y compris la ROTEM et la TEG. Dans une étude rétrospective portant sur 40 patients en soins intensifs, Pavoni et al. (227) ont mis en évidence une diminution du temps de formation du caillot et une résistance élevée du caillot (fermeté maximale du caillot [MCF]) sur ROTEM chez la majorité de leurs patients. La lyse maximale (ML) à 60 minutes était également diminuée de manière significative, indiquant un arrêt de la fibrinolyse. Une deuxième étude menée par ce groupe et comparant 20 patients de l'unité de soins intensifs COVID-19 à 25 patients de l'unité de soins intensifs non COVID atteints de pneumonie ; a confirmé une diminution du temps de formation des caillots et une augmentation de la MCF à l'admission à l'unité de soins intensifs chez les patients COVID-19, ainsi qu'une hypercoagulabilité persistante au cinquième et au dixième jour au niveau de l'unité de soins intensifs. Les patients décédés atteints de COVID-19 présentaient une ML significativement plus faible à 60 minutes, à tous les moments. En outre, parmi les quatre patients répondant aux critères d'arrêt de la fibrinolyse au dixième jour de soins intensifs, trois patients sont décédés d'une embolie pulmonaire et un patient est décédé d'une défaillance multiviscérale, ce qui suggère une association entre l'arrêt de la fibrinolyse et les complications thrombotiques. Dans une étude rétrospective de 52 patients utilisant la TEG, Salem et al. (228) ont rapporté une incidence d'hypercoagulabilité de 31%. La lyse à 30 minutes (LY30) était excessivement faible chez tous les patients atteints de COVID-19, avec un LY30 médian de 0 %, ce dernier était significativement plus faible chez les patients ayant présenté des complications thrombotiques.

Ces résultats ont également été corroborés par d'autres groupes, notamment Collett et al. (229) Dans une étude observationnelle prospective de 19 patients en soins intensifs, Ibañez et al. (230) ont identifié une MCF accrue et une diminution de la lyse du caillot chez les patients atteints de COVID- 19. Une étude a jusqu'à présent identifié une hypercoagulabilité chez les patients atteints de COVID-19 sur la base d'une MCF élevée et de temps de formation de caillots plus court ; cependant, ils n'ont pas trouvé de différence dans la ML. Il a été démontré que l'ajout d'un activateur plasminogène tissulaire (tPA) exogène aux tests viscoélastiques aide à identifier les patients en arrêt de fibrinolyse, et que l'insensibilité au tPA exogène est associée à une mortalité 5 fois plus élevée chez les patients polytraumatisés. (231)

À ce jour, trois études utilisant le tPA exogène dans des échantillons de ROTEM ont démontré un manque de sensibilité au tPA chez les patients atteints de COVID-19. Enfin, il semble que ces états d'hypercoagulabilité soient persistants malgré l'anticoagulation thérapeutique. Tsantes et al. (232) ont constaté une amplitude et une MCF significativement plus élevées à 10 minutes avec un indice de lyse plus faible à 60 minutes chez les patients atteints de COVID-19 admis aux soins intensifs sous anticoagulation thérapeutique par rapport aux patients des soins intensifs sans COVID-19, aux patients non admis aux soins intensifs avec COVID-19 et aux témoins sains. Blasi et al. (233) ont obtenu des résultats similaires, notamment une augmentation significative de la MCF et du temps de lyse des caillots, dans une cohorte de 23 patients de soins intensifs atteints de COVID-19 par rapport à des témoins sains.

Jusqu'à présent, deux études ont porté spécifiquement sur l'évaluation de l'arrêt de la fibrinolyse chez les patients atteints de COVID- 19. En utilisant une  $ML < 3,5 \%$  en EXTEM (la coagulation ici est activée par une petite quantité de thromboplastine (facteur tissulaire)) sur la ROTEM, comme définition de l'arrêt de la fibrinolyse. Creel-Bulos et al. (234) ont identifié une incidence de 44 % d'arrêt de fibrinolyse dans une cohorte de 25 patients des soins intensifs atteints de COVID-19. L'arrêt de la fibrinolyse était associé à une incidence de 73 % de complications thrombotiques, dont 7 thromboses veineuses profondes, 3 embolies pulmonaires et 1 infarctus.

Dans l'ensemble, les données disponibles sur les tests viscoélastiques confirment de manière convaincante l'existence d'un arrêt de la fibrinolyse chez les patients atteints de COVID-19 et son association avec les complications thrombotiques.

Malgré la présence d'un arrêt de la fibrinolyse chez une proportion significative de patients atteints de COVID-19, les complications hémorragiques, y compris l'accident vasculaire cérébral hémorragique et l'hémorragie gastro-intestinale, ne sont pas rares et méritent une attention particulière (235). Une revue systématique et une méta-analyse des patients hospitalisés atteints de COVID-19 ont rapporté une incidence globale groupée de 7,8 % de saignements, dont 3,9 % de complications hémorragiques majeures. Les patients sous anticoagulation à dose intermédiaire ou élevée présentaient l'incidence groupée la plus élevée de complications hémorragiques, soit 21,4 %. D'autres études ont rapporté des résultats similaires (236). Dans une étude rétrospective multicentrique portant sur 400 patients atteints de COVID-19, dont 144 patients en soins intensifs, Al-Samkari al. (237) ont signalé une incidence de

2,3 % de saignements majeurs chez les patients recevant de l'héparine non fractionnée ou de l'héparine de bas poids moléculaire à des doses prophylactiques. Outre les complications hémorragiques plus élevées, il a également été démontré que l'anticoagulation thérapeutique augmentait la mortalité hospitalière. Cependant, étant donné que ces patients ont été convertis à l'anticoagulation thérapeutique sur la base de marqueurs tels que l'élévation des D-dimères, on pourrait avancer que l'utilisation de l'anticoagulation thérapeutique et la mortalité observée plus élevée qui en découle, pourraient être un marqueur de la gravité accrue de la maladie plutôt qu'un effet direct de l'anticoagulation thérapeutique (238).

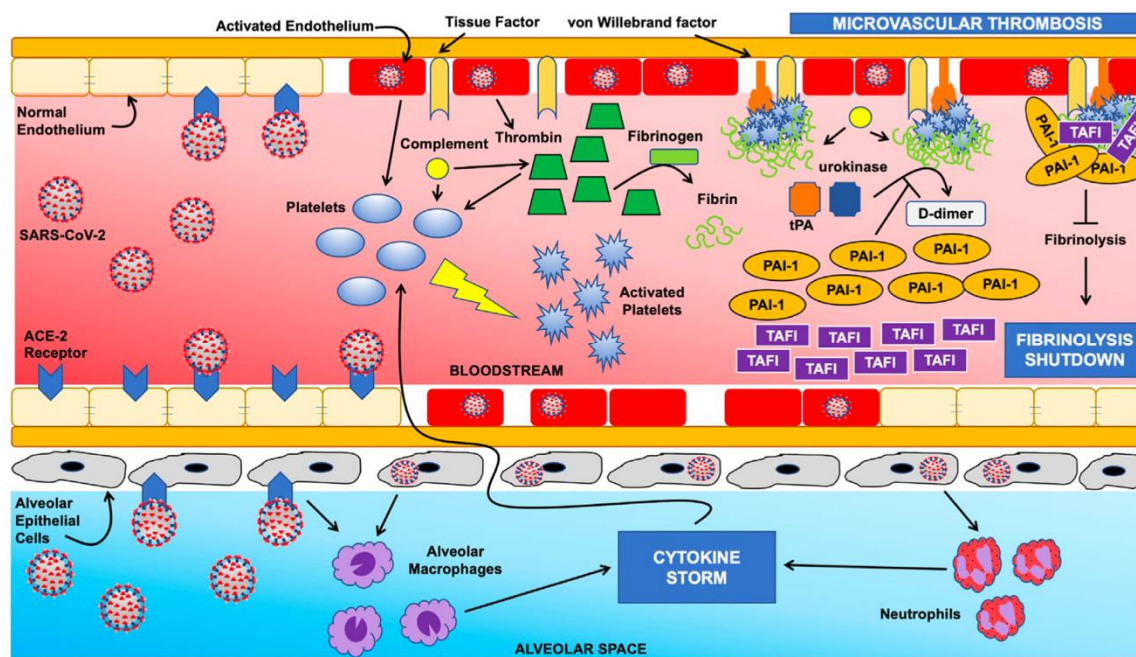
D'autres études de grande envergure ont montré que l'utilisation de l'anticoagulation était associée à des taux plus faibles de mortalité et d'intubation, tout en maintenant des taux similaires de complications hémorragiques (239). Récemment, un essai contrôlé randomisé portant sur plusieurs plateformes et couvrant 4 continents, qui étudiait l'effet de l'anticoagulation thérapeutique chez les patients atteints de COVID-19, a suspendu le recrutement de patients en état grave en raison de sa futilité et de l'augmentation probable des complications hémorragiques dans ce sous-groupe (240). Cela souligne la nécessité d'étudier en profondeur les avantages et les risques potentiels d'une intervention thérapeutique, même pendant une pandémie, car des traitements qui peuvent sembler intuitifs peuvent en fait être nocifs. Ces résultats diamétralement opposés soulignent la nécessité de surveiller l'état de coagulation des patients hospitalisés pour la COVID-19.

Les complications hémorragiques chez les patients dont la fibrinolyse est arrêtée ont été bien décrites dans d'autres populations. Il a été signalé que les patients polytraumatisés dont la fibrinolyse est arrêtée et dont les D-dimères sont élevés ont besoin de plus de transfusions que les patients dont les D-dimères sont faibles (241). Comme pour la coagulopathie induite par un traumatisme ou un sepsis, la coagulopathie causée par COVID-19 est probablement multifactorielle, a des composantes primaires et secondaires, et est affectée par l'intervalle entre le début de l'infection et la prise en charge thérapeutique (242). Bien que les mécanismes spécifiques de la coagulopathie associée à COVID-19 soient actuellement mal compris, ils impliquent probablement plusieurs des caractéristiques communes à d'autres coagulopathies bien décrites. Un mécanisme potentiel qui n'a pas reçu autant d'attention dans le cas de COVID-19 pourrait être lié à l'hyperfibrinogénémie réactionnelle à la réponse systémique aiguë (243). Les maladies virales animales associées à l'hyperfibrinogénémie ont également été associées à des saignements des muqueuses et à des maladies respiratoires. La formation de fibrine possède un mécanisme de rétroaction négative qui réduit la génération de thrombine. De plus, lorsque la thrombine est liée à la fibrine, son activité est modifiée. Plus récemment, il a également été proposé que la thrombine puisse être piégée par les réseaux de fibrine, et que d'autres molécules se liant au fibrinogène puissent entraver la génération de thrombine.(244)

Il n'est donc pas surprenant que les patients puissent présenter un phénotype mixte de thrombose et de saignement en même temps lorsque les systèmes de coagulation et de fibrinolyse ont été poussés à l'extrême. (245)

## B) Thrombose et fibrinolyse : mécanismes moléculaires dans la covid-19

L'équilibre étroitement régulé entre la thrombose et la fibrinolyse est clairement perturbé dans la COVID-19. Cette perturbation de la coagulation est intimement associée à la réponse immunitaire de l'hôte à l'infection virale. Des travaux récents ont montré un dérèglement considérable de la fonction des facteurs de coagulation et une augmentation de l'activité antifibrinolytique en fonction des niveaux élevés d'interleukine-6 (246). Dans ce chapitre nous nous concentrons sur les mécanismes de dysfonctionnement fibrinolytique dans la COVID-19 (Fig. 12).



**Figure 12:** Schéma des mécanismes d'arrêt de la fibrinolyse dans la COVID-19 (247)

Le SDRA est l'une des conséquences les plus dramatiques et dévastatrices de la COVID-19. Il est bien connu que le SDRA dû à d'autres causes est associé à un état d'hypercoagulabilité locale dans les poumons, conduisant à un dépôt anormal de fibrine et au développement de microthrombi comme résultat final. Des résultats anathomopathologiques similaires ont depuis été décrits chez des patients décédés du SDRA secondaire à la COVID-19 (248). Cet état d'hypercoagulabilité est médié, au moins en partie, par les lésions tissulaires et l'inflammation qui entraînent une augmentation de la production de facteur tissulaire par les macrophages alvéolaires et les cellules épithéliales, ce qui conduit à la génération de thrombine et au dépôt de fibrine. Un autre mécanisme important contribuant à l'hypercoagulabilité dans la COVID-19 est l'endothélite. Des analyses post-mortem ont démontré que le SARS-CoV-2 infecte directement les cellules endothéliales vasculaires, probablement par l'intermédiaire du récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II, ce qui entraîne la présence de corps d'inclusion viraux dans les poumons, le foie, les reins et l'intestin grêle. L'invasion endothéliale par le SARS-CoV-2 entraîne une perturbation du glycocalyx endothélial protecteur normal, comme en témoigne l'augmentation de l'excrétion des protéines du glycocalyx et la diminution de l'héparanase-2, ce qui entraîne une transition de l'état normalement anticoagulant pendant l'homéostasie à un état relativement pro-thrombotique. (249) Chez les patients atteints de COVID-19, la plasmine pourrait en fait potentialiser cet état d'hypercoagulabilité en augmentant la virulence du virus, ce qui entraînerait davantage de lésions tissulaires à médiation immunitaire et des niveaux plus élevés de facteur tissulaire circulant et de génération de thrombine (250) . Des études cliniques ont corroboré ces résultats. Bouck et al. (251) ont décrit une augmentation du potentiel de



génération de thrombine et du potentiel de plasmine endogène chez les patients atteints de COVID-19 par rapport à ceux atteints de septicémie secondaires à d'autres étiologies. Une étude distincte a mesuré le potentiel de génération de thrombine et les taux d'anti-Xa chez 48 patients des soins intensifs atteints de COVID-19 sous anticoagulation et a trouvé un potentiel de génération de thrombine dans la plage de référence, malgré des taux d'anti-Xa élevés (231). Comme le soulignent les auteurs, cela suggère soit un état d'hypercoagulabilité non affecté par l'héparinothérapie, soit une résistance à l'héparine ; cependant, ils ont également mesuré les taux d'anti-thrombine et ceux-ci étaient dans la plage de référence, indiquant qu'un état d'hypercoagulabilité malgré l'anticoagulation était plus probable. Des valeurs moyennes élevées de potentiel de thrombine ont été décrites chez des patients atteints de COVID-19 jusqu'à une semaine après leur admission en soins intensifs.(252)

L'état d'hypercoagulabilité locale dans les alvéoles pulmonaires du SDRA est encore exacerbé par une altération de la fibrinolyse.

Bien que le PAI-1 soit probablement le médiateur antifibrinolytique le plus puissant, des données provenant de patients atteints de pneumopathie interstitielle ont également identifié des taux élevés de TAFI et d'inhibiteur de la protéine C dans les espaces alvéolaires (253). Ces constatations ont également été faites lors de l'épidémie de SARS-CoV en 2002 (254). Des taux de PAI-1 nettement élevés ont maintenant été signalés chez les patients atteints de COVID-19 également, certains rapports décrivant des taux plus élevés jusqu'à 4 fois chez les patients atteints de COVID-19 par rapport aux témoins. Cette élévation des taux de PAI-1 dans la COVID-19 peut être exacerbée par des taux élevés d'angiotensine II circulante (233). On sait maintenant que le virus du

SARS-CoV-2 exerce son pouvoir infectieux via le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II, ce qui entraîne des taux élevés d'angiotensine II circulante, compte tenu de la saturation de son récepteur endogène. Ces niveaux élevés d'angiotensine II peuvent ensuite augmenter la stimulation de la production de PAI-1 par les cellules endothéliales (254). En plus des niveaux plus élevés de PAI-1, Nougier et al. (231) ont trouvé des niveaux nettement élevés de tPA et de TAFI circulants chez les patients atteints de COVID-19. Malgré des taux élevés de tPA, ces patients étaient hypofibrinolytiques, ce qui suggère que les taux plus élevés de PAI-1 et de TAFI dépassent probablement les capacités du tPA, entraînant ainsi un dépôt de fibrine microvasculaire.

En résumé, il est clair que l'état d'hypercoagulabilité observé chez les patients atteints de COVID-19 est multifactoriel et complexe. L'augmentation du potentiel de génération de thrombine médiée par les lésions tissulaires induites par le virus et l'expression du facteur tissulaire conduit à une hypercoagulabilité profonde, qui est exacerbée par un état significatif d'arrêt de la fibrinolyse, médié par la surexpression du PAI-1 et du TAFI. Cette surexpression surpasse les capacités locales du tPA et de l'uPA, malgré des taux circulants élevés de tPA et un potentiel de génération de plasmine accru (254). L'équilibre entre la coagulation et la fibrinolyse est perdu chez les patients atteints de COVID-19. Cependant, la connaissance de ces mécanismes permet de développer des stratégies de traitement ciblant cette réponse inadaptée afin d'améliorer potentiellement le pronostic des patients.

### **C) Implications thérapeutiques de l'arrêt de la fibrinolyse dans la covid-19**

Comme indiqué précédemment, il existe plusieurs voies thérapeutiques potentielles au sein du système de coagulation chez les patients atteints de COVID-19. En fait, il existe actuellement plus de 50 études évaluant les effets de l'arrêt de la fibrinolyse chez les patients atteints de COVID-19.

L'utilisation d'antifibrinolytiques pour le SDRA n'est pas un concept nouveau. En fait, Hardaway et al. ont fait état de l'utilisation de la streptokinase chez des patients atteints de SDRA sévère en 2001 (255). Dans cet essai clinique de phase I, ils ont constaté des améliorations spectaculaires des besoins en oxygène chez les patients atteints de SDRA sévère sans événements hémorragiques significatifs. Bien que ces résultats soient prometteurs, ils doivent être interprétés avec prudence, étant donné la taille modeste de l'échantillon de seulement 20 patients dans une cohorte mixte de traumatismes et de sepsis, ce qui explique pourquoi l'utilisation d'agents antifibrinolytiques n'est pas actuellement la norme de soins dans la gestion du SDRA. Cependant, plusieurs modèles expérimentaux suggèrent également un bénéfice du traitement fibrinolytique dans le SDRA.(256)

L'utilisation du tPA a depuis été proposée pour les patients atteints d'un SDRA sévère secondaire à la COVID-19. A ce jour, les résultats préliminaires montrent une amélioration des ratios  $PaO_2/FiO_2$ , bien que ces réponses aient été transitoires chez certains, ce qui suggère la nécessité potentielle d'un nouveau dosage, d'un dosage plus élevé ou de l'ajout d'un traitement anticoagulant en plus du tPA. Le protocole de l'étude a depuis été modifié pour inclure certains de ces changements et est actuellement en cours. Bien qu'un impact significatif sur

les résultats des patients puisse être envisagé sur la base des données préliminaires, il est à nouveau essentiel d'étudier rigoureusement ces interventions dans le cadre d'essais randomisés à grande échelle avant de les mettre en œuvre dans le domaine clinique afin de s'assurer qu'elles présentent des avantages et, surtout, qu'elles ne sont pas nuisibles.(257)

Plusieurs autres thérapies potentielles ciblant la fibrinolyse et le dysfonctionnement endothélial chez les patients atteints de COVID-19 ont été proposées ou sont actuellement en cours ; cependant, les interventions suggérées comprennent l'atorvastatine, L-arginine, acide folique, nicorandil et nébivolol; acide tranexamique ; les inhibiteurs du facteur tissulaire ; et la tenecteplase. En plus d'un SDRA sévère, la COVID-19 est associée à de multiples autres événements liés à l'hypercoagulabilité, dont la TEV, l'accident vasculaire cérébral, l'infarctus du myocarde et la défaillance d'organes multisystémique. Les données cliniques ont mis en évidence un état d'hypercoagulabilité significatif dont l'arrêt de la fibrinolyse est un élément central, médié par des taux circulants élevés de facteurs antifibrinolytiques comme le PAI-1 et le TAFI. Des stratégies thérapeutiques tirant parti de ces découvertes, notamment l'utilisation d'agents fibrinolytiques, sont actuellement à l'étude et semblent prometteuses pour améliorer les résultats des patients.(258)

# ***Conclusion***

## VII- Conclusion :

Le système fibrinolytique est aussi complexe et multiforme que la cascade de la coagulation, et il est tout aussi important pour les maladies thrombotiques et hémorragiques. La dérégulation du système fibrinolytique est associée à des phénotypes cliniques divers et imprévisibles.

Jusqu'à présent, les tests globaux de fibrinolyse se sont révélés prometteurs pour prédire le risque de thrombose, mais pas de saignement, et des recherches supplémentaires sont nécessaires dans ce domaine.

Dans ce domaine. En outre, le rôle potentiel du système fibrinolytique dans les voies de signalisation cellulaire, l'inflammation et les tumeurs malignes reste à explorer. Le système fibrinolytique représente une véritable frontière dans la compréhension des interactions complexes des systèmes biologiques ; et au fur et à mesure que nous comprenons mieux son rôle en biologie, nous pourrons améliorer la prise en charge des patients atteints de diverses pathologies.

# ***Résumés***

## VIII- Résumé

**Titre :** Pathologies de la fibrinolyse

**Auteur :** BERRADA Zineb

**Rapporteur :** Pr. MASRAR Azlarab

**Mots clés :** fibrinolyse – hypofibrinolyse – hyperfibrinolyse – COVID-19.

La fibrinolyse est un phénomène complexe qui constitue la 3<sup>ème</sup> et dernière étape de l'hémostase, son but est de permettre la dissolution des caillots sanguins afin de garantir une reperméabilisation des vaisseaux.

Une fibrinolyse excessive entraînera ainsi une symptomatologie hémorragique, tandis qu'une fibrinolyse insuffisante sera à l'origine d'une tendance thrombotique.

Les conditions physiopathologiques corrélées à un risque accru de troubles hémorragiques sont soit une diminution de l'inhibition de la fibrinolyse due à une déficience de l'un des principaux inhibiteurs ( $\alpha$ 2-AP et PAI-1), soit une augmentation de l'activation du plasminogène due à un excès de tPA ou d'uPA. L'hyperfibrinolyse peut aussi être acquise et accompagner certaines pathologies comme la LAM, la cirrhose, les cancers...

L'hypofibrinolyse est une cause reconnue de thrombose dans de nombreux états pathologiques. Les défauts congénitaux restent assez rares comme le déficit congénital en plasminogène ou la production d'un plasminogène anormal ; tandis que les défauts acquis de la fibrinolyse sont omniprésents dans de nombreuses pathologies chroniques et aiguës, comme le syndrome métabolique, les états infectieux et inflammatoires, la pathologie tumorale...

Peu après le début de la pandémie COVID-19, il a été démontré que cette maladie était associée à une coagulopathie fréquente et souvent sévère secondaire à une altération profonde de la fibrinolyse. Cet état hypofibrinolytique est associé à un mauvais pronostic chez les patients atteints de COVID-19.

Le système fibrinolytique est aussi complexe et multiforme que la cascade de la coagulation; et au fur et à mesure que nous comprenons mieux son rôle en biologie, nous pourrions améliorer la prise en charge des patients atteints de diverses pathologies.



## Abstract

**Title:** Pathologies of fibrinolysis

**Author :** BERRADA Zineb

**Reporter :** Pr. MASRAR Azlarab

**Key words:** fibrinolysis - hypofibrinolysis - hyperfibrinolysis - COVID-19.

Fibrinolysis is a complex process that constitutes the third and last step of hemostasis. Its purpose is to allow the dissolution of blood clots in order to guarantee a repermeabilization of the vessels.

Excessive fibrinolysis will therefore lead to hemorrhagic symptoms, while insufficient fibrinolysis will lead to thrombotic tendencies.

The pathophysiological conditions correlated with an increased risk of bleeding disorders are either a decrease in fibrinolysis inhibition due to a deficiency of one of the major inhibitors ( $\alpha$ 2-AP and PAI-1) or an increase in plasminogen activation due to excess tPA or uPA. Hyperfibrinolysis can also be acquired and occur in certain pathologies such as AML, cirrhosis, cancers...

Hypofibrinolysis is a known cause of thrombosis in many pathological conditions. Congenital defects remain quite rare, such as congenital plasminogen deficiency or production of abnormal plasminogen; whereas acquired defects in fibrinolysis are ubiquitous in many chronic and acute pathologies, like the metabolic syndrome, infectious and inflammatory states, tumor pathology...

Shortly after the beginning of the COVID-19 pandemic, it was demonstrated that this disease was associated with a frequent and frequently severe coagulopathy due to a severe impairment of fibrinolysis. This hypofibrinolytic state is associated with a poor outcome in patients with COVID-19.

The fibrinolytic system is as complex and multidimensional as the coagulation cascade; and as we gain a better understanding of its role in biology, we will be able to improve the treatment of patients with various pathologies.

## ملخص

**العنوان:** أمراض انحلال الفبرين

**المؤلف:** زينب برادة

**المشرف على الأطروحة:** الأستاذ عز العرب مسرار

**الكلمات الأساسية:** انحلال الفبرين - نقص انحلال الفبرين - انحلال الفبرين المفرط - فيروس كورونا المستجد

انحلال الفبرين هو ظاهرة معقدة تشكل المرحلة الثالثة والأخيرة من الإرقاء ، والغرض منها هو حل الجلطات الدموية من أجل ضمان إعادة نفاذية الأوعية الدموية وبالتالي ، فإن انحلال الفبرين المفرط سيؤدي إلى النزيف ، بينما يؤدي انحلال الفبرين غير الكافي إلى ميل للتخثر

إن الحالات الفيزيولوجية المرضية المرتبطة بخطر حدوث أعراض النزيف هي إما انخفاض في منع انحلال الفبرين بسبب نقص أحد الموانع الرئيسية  $\alpha 2$ -AP و PAI-1 ، أو زيادة في تنشيط البلازمينوجين بسبب زيادة منشط البلازمينوجين النسيجي (tpa) أو uPA. يمكن أيضًا أن يرافق انحلال الفبرين بعض الأمراض مثل اللوكيميا النخاعية الحادة وتليف الكبد والسرطانات...

نقص انحلال الفبرين هو سبب معروف لتجلط الدم في العديد من الحالات المرضية. تظل العيوب الخلقية نادرة جدًا ، مثل نقص البلازمينوجين الخلقي أو إنتاج البلازمينوجين غير الطبيعي ؛ في حين أن عيوب انحلال الفبرين المكتسبة موجودة في العديد من الأمراض المزمنة والحادة ، مثل المتلازمة الأيضية ، والحالات المعدية والالتهابية ، و الأورام ، إلخ.

بعد وقت قصير من بداية جائحة فيروس كورونا ، تبين أن هذا المرض مرتبط باعتلال خثري في كثير من الأحيان نتيجة لنقص حاد في انحلال الفبرين. هذه الحالة مرتبطة بمآل خطير لدى مرضى فيروس كورونا المستجد.

نظام تحلل الفبرين نظام معقد ومتعدد الأوجه ؛ وكلما فهمنا دوره في علم الأحياء بشكل أفضل ، سنتمكن من تحسين علاج المرضى الذين يعانون من حالات مرضية متعددة.

# ***Références***

## IX-Références :

- [1] P. Gaussem E. Anglés-Cano. Physiologie et exploration de la fibrinolyse. 2014;
- [2] M. SAMAMA. La physiopathologie de la fibrinolyse Ct ses applications cliniques et thfirapeutiques. 1964;
- [3] Plawinski, Laurent & Dejouvencel, Tiphaine & Anglés-Cano, Eduardo. (2011). Fibrinolyse, nouveaux concepts : vésicules et cross-talk fibrinolytiques. Hematologie. 17. 10.1684/hma.2011.0656.
- [4] Lippi G, Favaloro EJ. Laboratory hemostasis: milestones in clinical chemistry and laboratory medicine. Clin Chem Lab Med 2013;51:91–7.
- [5] Bonar RA, Lippi G, Favaloro EJ. Overview of hemostasis and thrombosis and contribution of laboratory testing to diagnosis and management of hemostasis and thrombosis disorders. Methods Mol Biol 2017;1646:3–27.
- [6] Gale AJ. Continuing education course #2: current understanding of hemostasis. Toxicol Pathol 2011;39:273–80.
- [7] Broos K, Feys HB, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H. Platelets at work in primary hemostasis. Blood Rev 2011;25: 155–67.
- [8] Lippi G, Franchini M, Targher G. Arterial thrombus formation in cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol 2011;8:502–12.

- [9] Lippi, Giuseppe and Favaloro, Emmanuel J.. « Laboratory hemostasis: from biology to the bench » *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, vol. 56, no. 7, 2018, pp. 1035-1045. <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-1205>.
- [10] Versteeg HH, Heemskerk JW, Levi M, Reitsma PH. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev* 2013;93:327–58.
- [11] Lippi G, Franchini M, Guidi GC. Diagnostic approach to inherited bleeding disorders. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:2–12.
- [12] McVey JH. The role of the tissue factor pathway in haemostasis and beyond. *Curr Opin Hematol* 2016;23:453–61.
- [13] Schroeder V, Kohler HP. Factor XIII: structure and function. *Semin Thromb Hemost* 2016;42:422–8.
- [14] Favaloro EJ. Optimizing the verification of mean normal prothrombin time (MNPT) and international sensitivity index (ISI) for accurate conversion of prothrombin time (PT) to international normalized ratio (INR). *Methods Mol Biol* 2017;1646:59–74.
- [15] Leiderman K, Chang WC, Ovanesov M, Fogelson AL. Synergy between tissue factor and exogenous factor XIa in initiating coagulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36:2334–45.
- [16] Mohammed BM, Matafonov A, Ivanov I, Sun MF, Cheng Q, Dickerson SK, et al. An update on factor XI structure and function. *Thromb Res* 2017;161:94–105.

- [17] Smith SA, Travers RJ, Morrissey JH. How it all starts: Initiation of the clotting cascade. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2015;50: 326–36.
- [18] Kershaw G. Performance of activated partial thromboplastin time (APTT): determining reagent sensitivity to factor deficiencies, heparin, and lupus anticoagulants. *Methods Mol Biol* 2017;1646:75–83.
- [19] Danese E, Montagnana M, Lippi G. Factor XII in hemostasis and thrombosis: active player or (Innocent) bystander? *Semin Thromb Hemost* 2016;42:682–8.
- [20] Lippi G, Franchini M, Brazzarola P, Manzato F. Preoperative screening: the rationale of measuring APTT in risk assessment. *Haematologica* 2001;86:328.
- [21] Undas A. Determination of fibrinogen and thrombin time (TT). *Methods Mol Biol* 2017;1646:105–10.
- [22] Undas A. How to assess fibrinogen levels and fibrin clot properties in clinical practice? *Semin Thromb Hemost* 2016;42:381–8.
- [23] Montagnana M, Lippi G, Danese E. An overview of thrombophilia and associated laboratory testing. *Methods Mol Biol* 2017;1646:113–35.
- [24] Quinsey NS, Greedy AL, Bottomley SP, Whisstock JC, Pike RN. Antithrombin: in control of coagulation. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36:386–9.

- [25] Marlar RA, Gausman JN. Assessment of hereditary thrombophilia: performance of protein C (PC) testing. *Methods Mol Biol* 2017;1646:145–51.
- [26] Marlar RA, Gausman JN. Assessment of hereditary thrombophilia: performance of protein S (PS) testing. *Methods Mol Biol* 2017;1646:153–60.
- [27] Mohammed S, Favaloro EJ. Laboratory testing for activated protein C resistance (APCR). *Methods Mol Biol* 2017;1646:137–43.
- [28] Wood JP, Ellery PE, Maroney SA, Mast AE. Biology of tissue factor pathway inhibitor. *Blood* 2014;123:2934–43.
- [29] Lippi G, Pasalic L, Favaloro EJ. Detection of mild inherited disorders of blood coagulation: current options and personal recommendations. *Expert Rev Hematol* 2015;8:527–42.
- [30] Takada A, Takada Y, Urano T: The physiological aspects of fibrinolysis. *Thromb Res*, 1994; 76(1): 1-31.
- [31] Amal S. Elhasade, Agnieszka Perkowska-Francka, Jacek Szmidt, Zbigniew Gaciong. *Physiology of fibrinolysis*. 1998;
- [32] Tulinsky A: The structure of blood protein domains. *Thromb Haemost*, 1991; 66: 16-31.
- [33] Sottrup-Jensen L, Petersen TE, Magnusson S: *Atlas of protein sequence and structure*. National Biochemical Research Foundation, 1978; 5(suppl. 3): 91.

- [34] Pennica D, Holmes WE, Kohr WJ, Harkins RN, Gvehar A, Ward DA et al: Cloning and expression of human tPA cDNA in E. Coli. *Nature*, 1983; 301: 214-221.
- [35] Plow EF, Felez J, Miles LA: Cellular regulation of fibrinolysis. *Thromb Haemost*, 1991; 66(1): 32-36.
- [36] Ny T, Backman A, Algh F, Enguist K, Fredikson C, Jarvienen S: Isolation and characterization of the genomic region carrying the human tPA gene. *Haemostasis*, 1984; 14: 65.
- [37] Bres, Ewa & Faissner, Andreas. (2019). Low Density Receptor-Related Protein 1 Interactions With the Extracellular Matrix: More Than Meets the Eye. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 7. 10.3389/fcell.2019.00031.
- [38] Petersen LC, Lund LR, Nielsen LS, Dano K, Skriver L: Single-chain uPA from human sarcoma cells is a proenzyme with little or no intrinsic activity. *J Biol Chem*, 1988; 263: 11189-11195.
- [39] Stump DC, Lijnen HR, Collen D: Purification and characterization of single chain uPA (sc uPA) from human cell cultures. *Biol Chem*, 1986; 261: 1274-1278.
- [40] Holmes WE, Pennica D, Blaber H, Rey MW, Gunzler AW, Steffens GJ, Heyneker HL: Cloning and expression of the gene for pro-urokinase in E. Coli. *Biotechnology*, 1985; 3: 923-929.



- [41] Vassalli JD, Sappino AP, Belin D: The plasminogen activator/plasmin system. *J Clin Invest*, 1991; 88: 1067-1072.
- [42] Andrade-Gordon P, Strickland S: Interaction of heparin with plasminogen activators and plasminogen: effects on the activation of plasminogen. *Biochemistry*, 1986; 25: 4033-4040.
- [43] Saksela O: Plasminogen activation and regulation of pericellular proteolysis. *Biochemica et Biophysica Acta*, 1985; 823: 35-65.
- [44] Quigley JP, Berkenpas MB, Aimes RT, Chen JM: Serine protease and metalloprotease cascade systems involved in pericellular proteolysis. *Cell Differ Dev*, 1990; 32: 263-276.
- [45] Rifkin DB, Moscatelli D, Bizik J, Quarto N, Blei F, Dennis P et al: Growth factor control of extracellular proteolysis. *Cell Differ Dev*, 1990; 32: 313-318.
- [46] Ny T, Peng XR, Ohlsson M: Hormonal regulation of the fibrinolytic components in the ovary. *Thromb Res*, 1993; 71: 1-45.
- [47] Shimada H, Takashima E, Soma M, Murakami M, Maeda Y, Kasakura S: Source of increased levels of plasminogen activators during pregnancy and puerperium. *Thromb Res*, 1989; 54: 91-98.
- [48] Smokovitis A, Kokolis N, Taitzoglou I: Sex-related differences in plasminogen activator activity and plasminogen activator inhibition of human and animal kidneys: effect of orchidectomy or ovariectomy. *Haemostasis*, 1991; 21: 305-312.

- [49] Miles LA, Dahlberg CM, Plescia J, Felez J, Kato K, Plow F: Role of cell-surface lysines in plasminogen binding to cells: identification of alpha-enolase as a candidate plasminogen receptor. *Biochemistry*, 1991; 30: 1682-1691.
- [50] Plow EF, Miles LA: Plasmonogen receptors in the mediation of pericellular proteolysis. *Cell Differ Dev*, 1990; 32: 293-298.
- [51] Levin EG, Santell L: Association of a plasminogen activator inhibitor (PAI-1) with the growth substratum and membrane of human endothelial cells. *J Cell Biol*, 1987; 105: 2543-2549.
- [52] Seiffert D, Mimuro J, Schleef RR, Loskutoff DJ: Interactions between type 1 plasminogen activator inhibitor, extracellular matrix and vitronectin. *Cell Differ Dev*, 1990; 32: 287-292.
- [53] Kruithof EKO: Plasminogen activator type 2: biochemical and biological aspects. In: Takada A et al (eds): *Protease Inhibitors*. Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division), 1990; 15-22.
- [54] Olson D, Pollanen J, Hoyer-Hansen G, Ronne E, Sakaguchi K, Wun TC et al: Internalization of the uPA/PAI-1 complex is mediated by the urokinase receptor. *J Biol Chem*, 1992; 267: 9129.
- [55] Levi M, Roem D, Kamp AM, de Boer JP, Hack CE, Cate JW: Assessment of the relative contribution of different protease inhibitors to the inhibition of plasmin in vivo. *Thromb Haemost*, 1993; 69(2): 141-146.

- [56] Longstaff C, Gaffney PJ: Serpin-serine protease binding kinetics: alpha 2-antiplasmin as a model inhibitor. *Biochemistry*, 1991; 30: 979-986.
- [57] Leurs, J.; Hendriks, D. Carboxypeptidase U (TAFIa): A metallocarboxypeptidase with a distinct role in haemostasis and a possible risk factor for thrombotic disease. *Thromb. Haemost.* 2005, 94, 471–487.
- [58] Mosnier, L.O.; Buijtenhuijs, P.; Marx, P.F.; Meijers, J.C.; Bouma, B.N. Identification of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in human platelets. *Blood* 2003, 101, 4844–4846.
- [59] Suzuki, Y.; Sano, H.; Mochizuki, L.; Honkura, N.; Urano, T. Activated platelet-based inhibition of fibrinolysis via thrombin- activatable fibrinolysis inhibitor activation system. *Blood Adv.* 2020, 4, 5501–5511.
- [60] Marx, P.F.; Brondijk, T.H.; Plug, T.; Romijn, R.A.; Hemrika, W.; Meijers, J.C.; Huizinga, E.G. Crystal structures of TAFI elucidate the inactivation mechanism of activated TAFI: A novel mechanism for enzyme autoregulation. *Blood* 2008, 112, 2803–2809.
- [61] Sanglas, L.; Arolas, J.L.; Valnickova, Z.; Aviles, F.X.; Enghild, J.J.; Gomis-Rüth, F.X. Insights into the molecular inactivation mechanism of human activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *J. Thromb. Haemost.* 2010, 8, 1056–1065.

- [62] Wang, W.; Nagashima, M.; Schneider, M.; Morser, J.; Nesheim, M. Elements of the primary structure of thrombomodulin required for efficient thrombin-activable fibrinolysis inhibitor activation. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 22942–22947.
- [63] Sillen M, Declerck PJ. Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI): An Updated Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. MDPI AG; 2021 Apr 1;22(7):3670.
- [64] Flores-Delgado G, Hornebeck W, Legrand Y, Menashi S: Fibrinolysis potentiating activity following endothelial cells-platelet interaction. *Thromb Res*, 1994; 76(3): 245-252.
- [65] Levin EG, Marzec U, Anderson J, Harker LA: Thrombin stimulates the plasminogen activators release from cultured human endothelial cells. *J Clin Invest*, 1984; 74: 1988-1995.
- [66] Fazioli F, Blasi F: uPA and its receptor: new targets for anti-metastatic therapy. *Trends Pharmacol Sci*, 1994; 15: 25-29.
- [67] Guojun B, Warshawsky I, Schwartz AL: Cellular receptor for plasminogen activators. *Blood*, 1994; 83: 3427-3436.
- [68] Ellis V, Wun TC, Behreendt N, Ronne E, Dano K: Inhibition of receptor-bound urokinase by plasminogen activator inhibitors. *J Biol Chem*, 1990; 265: 9904.
- [69] Iodonato SP, Bu G, Maksymovitch EA, Schwartz AL: Interaction of a 39 kDa protein with a low density lipoprotein receptor-related protein on rat hepatoma cells. *Biochem J*, 1993; 296: 867.

- [70] Orth K, Madison EL, Gething MJ, Sambrook JF, Herz J: Complexes of tissue-type plasminogen activator and its serpin inhibitor plasminogen-activator inhibitor type 1 are internalized by means of the low density lipoprotein receptor-related to the protein/alpha2-macroglobulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992; 89: 7422-7426.
- [71] Aher TJ, Morris GE, Barone KM, Horgan PG, Timony GA, Angus LB et al: Site-directed mutagenesis in human tPA. Distinguishing sites in the amino-terminal region required for full fibrinolytic activity and rapid clearance from the circulation. *J Biol Chem*, 1990; 265: 5540.
- [72] Bu G, Morton PA, Schwartz AL: Identification and partial characterization by chemical crosslinking of a binding protein for tPA on rat hepatoma cells. *J Biol Chem*, 1992; 267: 15595.
- [73] Bu G, Maksymovitch EA, Schwartz AL: Receptor-mediated endocytosis of tPA by a low density lipoprotein receptor-related protein on human hepatoma HepG2 cells. *J Biol Chem*, 1993; 268: 13002.
- [74] Smedsrod B, Einarsson M: Clearance of tPA by mannose and galactose receptors in the liver. *Thromb Haemost*, 1990; 63: 60.
- [75] Kluft C, Jie AF, Rijken DC, Verheijen JH: Daytime fluctuations in blood of tissue-type plasminogen activator (tPA) and its fast-acting inhibitor (PAI-1). *Thromb Haemost*, 1988; 59: 329-332.
- [76] Marckmann P, Sandstrom B, Jespersen J: Dietary effects on circadian fluctuation in human blood coagulation factor VII and fibrinolysis. *1003. Atherosclerosis* 101: 225-234.

- [77] Smokovitis A, Kokolis N, Tsandarliotou M: Circadian variation of plasminogen activator activity, plasminogen activator inhibition and plasmin inhibition in aorta, heart, brain and lungs of the rat. Sex-related differences. *Thromb Res*, 1993; 69: 425-433.
- [78] Gebara OC, Mittleman MA, Sutherland P, Lipinska I, Matheney T, Xu P et al: Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study. *Circulation*, 1995; 91: 1952-8.
- [79] Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA: Circadian variation in vascular tone and its relation to alfa-sympathetic vasoconstrictor activity. *N Engl J Med*, 1991; 325: 986-990.
- [80] Szymanski CM, Pate RR: Effect of exercise intensity, duration and time of day on fibrinolytic activity in physically active men. *Med Sci Sports Exerc*, 1994; 26(9): 1102-1109.
- [81] Wang DL, Pan YT, Wang JJ, Cheng CH, Liv CY: Demonstration of a functionally active tPA-like plasminogen activator in human platelets. *Thromb Haemost*, 1994; 71(4): 493-498.
- [82] Morser J, Gabazza EC, Myles T, Leung LL. What has been learnt from the thrombin- activatable fibrinolysis inhibitor-deficient mouse? *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8:868-76.
- [83] Gebhart J, Kepa S, Hofer S, Koder S, Kaider A, Wolberg AS, Haslachner H, Quehenberger P, Eigenbauer E, Panzer S, Mannhalter C, Pabinger I. Fibrinolysis in patients with a mild-to-moderate bleeding tendency of unknown cause. *Annals of hematology*. 2017;96:489-95.

- [84] Mosnier LO, Lisman T, van den Berg HM, Nieuwenhuis HK, Meijers JC, Bouma BN. The defective down regulation of fibrinolysis in haemophilia A can be restored by increasing the TAFI plasma concentration. *Thrombosis and haemostasis*. 2001;86:1035-9.
- [85] Colucci M, Incampo F, Cannavo A, Menegatti M, Siboni SM, Zaccaria F, Semeraro N, Peyvandi F. Reduced fibrinolytic resistance in patients with factor XI deficiency. Evidence of a thrombin- independent impairment of the thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor pathway. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2016;14:1603-14.
- [86] Ilich A, Key NS. Global assays of fibrinolysis. *International journal of laboratory hematology*. 2017;39:e142-e3.
- [87] Meltzer ME, Lisman T, de Groot PG, Meijers JC, le Cessie S, Doggen CJ, Rosendaal FR. Venous thrombosis risk associated with plasma hypofibrinolysis is explained by elevated plasma levels of TAFI and PAI-1. *Blood*. 2010;116:113-21.
- [88] Rijken DC, Hoegge-de Nobel E, Jie AF, Atsma DE, Schaliij MJ, Nieuwenhuizen W. Development of a new test for the global fibrinolytic capacity in whole blood. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2008;6:151-7.
- [89] Favier R, Aoki N, de Moerloose P. Congenital alpha(2)-plasmin inhibitor deficiencies: a review. *British journal of haematology*. 2001;114:4-10.
- [90] Lijnen HR. Elements of the fibrinolytic system. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001;936:226-36.

- [91] Koie K, Kamiya T, Ogata K, Takamatsu J. Alpha2-plasmin-inhibitor deficiency (Miyasato disease). *Lancet* (London, England). 1978;2:1334-6.
- [92] Saes JL, Schols SEM, van Heerde WL, Nijziel MR. Hemorrhagic disorders of fibrinolysis: a clinical review. *J Thromb Haemost*. 2018 May 30. doi: 10.1111/jth.14160. Epub ahead of print. PMID: 29847021.
- [93] Morimoto Y, Yoshioka A, Imai Y, Takahashi Y, Minowa H, Kirita T. Haemostatic management of intraoral bleeding in patients with congenital deficiency of alpha2-plasmin inhibitor or plasminogen activator inhibitor-1. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2004;10:669-74.
- [94] Miles LA, Plow EF, Donnelly KJ, Hougie C, Griffin JH. A bleeding disorder due to deficiency of alpha 2-antiplasmin. *Blood*. 1982;59:1246-51.
- [95] Zarnovicanova M, Mocikova K. [A homozygous quantitative defect of alpha 2-antiplasmin in a family from central Slovakia]. *Bratislavske lekarske listy*. 2000;101:28-30.
- [96] Maino A, Garagiola I, Artoni A, Al-Humood S, Peyvandi F. A novel mutation of alpha2-plasmin inhibitor gene causes an inherited deficiency and a bleeding tendency. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2008;14:166.



- [97] Devaussenet VM, Ducou-le-Pointe HA, Doco AM, Mary PM, Montagne JR, Favier R. A case of intramedullary haematoma associated with congenital alpha<sub>2</sub>-plasmin inhibitor deficiency. *Pediatric radiology*. 1998;28:978-80.
- [98] Takahashi Y, Tanaka T, Nakajima N, Yoshioka A, Fukui H, Miyauchi Y, Mii Y, Tamai S. Intramedullary multiple hematomas in siblings with congenital alpha-2-plasmin inhibitor deficiency: orthopedic surgery with protection by tranexamic acid. *Haemostasis*. 1991;21:321-7.
- [99] Kluft C, Nieuwenhuis HK, Rijken DC, Groeneveld E, Wijngaards G, van Berkel W, Dooijewaard G, Sixma JJ. alpha 2-Antiplasmin Enschede: dysfunctional alpha 2-antiplasmin molecule associated with an autosomal recessive hemorrhagic disorder. *The Journal of clinical investigation*. 1987;80:1391-400.
- [100] Paqueron X, Favier R, Richard P, Maillet J, Murat I. Severe postadenoidectomy bleeding revealing congenital alpha 2 antiplasmin deficiency in a child. *Anesthesia and analgesia*. 1997;84:1147-9.
- [101] Aoki N, Saito H, Kamiya T, Koie K, Sakata Y, Kobakura M. Congenital deficiency of alpha 2- plasmin inhibitor associated with severe hemorrhagic tendency. *The Journal of clinical investigation*. 1979;63:877-84.
- [102] Cucuianu M, Crisnic I, Knauer O, Roman S. Severe bleeding in heterozygous alpha<sup>2</sup> plasmin inhibitor deficiency. *Revue Roumaine de Biochimie*. 1989;26(4):273-7.

- [103] Kordich L, Feldman L, Porterie P, Lago O. Severe hemorrhagic tendency in heterozygous alpha 2-antiplasmin deficiency. *Thrombosis research*. 1985;40:645-51.
- [104] Griffin GC, Mammen EF, Sokol RJ, Perrotta AL, Stoyanovich A, Abildgaard CF. Alpha 2- antiplasmin deficiency. An overlooked cause of hemorrhage. *The American journal of pediatric hematology/oncology*. 1993;15:328-30.
- [105] Dawley B. Alpha II Antiplasmin Deficiency Complicating Pregnancy: A Case Report. *Obstetrics and gynecology international*. 2011;2011:698648.
- [106] Leebeek FW, Stibbe J, Knot EA, Kluft C, Gomes MJ, Beudeker M. Mild haemostatic problems associated with congenital heterozygous alpha 2-antiplasmin deficiency. *Thrombosis and haemostasis*. 1988;59:96-100.
- [107] Vijapurkar M, Mota L, Shetty S, Ghosh K. Menorrhagia and reproductive health in rare bleeding disorders: a study from the Indian subcontinent. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2009;15:199-202.
- [108] Lind B, Thorsen S. A novel missense mutation in the human plasmin inhibitor (alpha2- antiplasmin) gene associated with a bleeding tendency. *British journal of haematology*. 1999;107:317-22.
- [109] Okajima K, Kohno I, Soe G, Okabe H, Takatsuki K, Binder BR. Direct evidence for systemic fibrinogenolysis in patients with acquired alpha 2-plasmin inhibitor deficiency. *Am J Hematol*. 1994;45:16-24.

- [110] Guermazi S, Khelif A, Conrad J, Ennabli S, Dellagi K. [Hemorrhagic syndrome and isolated alpha 2-antiplasmin deficiency. Apropos of a case]. *Pathologie-biologie*. 1997;45:483-6.
- [111] Hanss MM, Farcis M, Ffrench PO, de Mazancourt P, Dechavanne M. A splicing donor site point mutation in intron 6 of the plasmin inhibitor (alpha2 antiplasmin) gene with heterozygous deficiency and a bleeding tendency. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2003;14:107-11.
- [112] Smith AA, Jacobson LJ, Miller BI, Hathaway WE, Manco-Johnson MJ. A new euglobulin clot lysis assay for global fibrinolysis. *Thrombosis research*. 2003;112:329-37.
- [113] Carpenter SL, Mathew P. Alpha2-antiplasmin and its deficiency: fibrinolysis out of balance. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2008;14:1250-4.
- [114] Shahian DM, Levine JD. Open-heart surgery in a patient with heterozygous alpha 2- antiplasmin deficiency. Perioperative strategies in the first reported case. *Chest*. 1990;97:1488-90.
- [115] Iwaki T, Urano T, Umemura K. PAI-1, progress in understanding the clinical problem and its aetiology. *Br J Haematol*. 2012;157:291-8.
- [116] Heiman M, Gupta S, Shapiro AD. The obstetric, gynaecological and fertility implications of homozygous PAI-1 deficiency: single-centre experience. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2014;20:407-12.

- [117] Mehta R, Shapiro AD. Plasminogen activator inhibitor type 1 deficiency. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2008;14:1255-60.
- [118] Dieval J, Nguyen G, Gross S, Delobel J, Kruithof EK. A lifelong bleeding disorder associated with a deficiency of plasminogen activator inhibitor type 1. *Blood*. 1991;77:528-32.
- [119] Fay WP, Shapiro AD, Shih JL, Schleef RR, Ginsburg D. Brief report: complete deficiency of plasminogen-activator inhibitor type 1 due to a frame-shift mutation. *N Engl J Med*. 1992;327:1729- 33.
- [120] Rughani AI, Holmes CE, Penar PL. A novel association between a chronic subdural hematoma and a fibrinolytic pathway defect: case report. *Neurosurgery*. 2009;64:E1192; discussion E.
- [121] Goddeau RP, Jr., Caplan LR, Alhazzani AA. Intraparenchymal hemorrhage in a patient with osteogenesis imperfecta and plasminogen activator inhibitor-1 deficiency. *Archives of neurology*. 2010;67:236-8.
- [122] Bowkley CW, Dubel GJ, Haas RA, Soares GM, Ahn SH. Uterine artery embolization for control of life-threatening hemorrhage at menarche: brief report. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2007;18:127-31.
- [123] Bajou K, Herkenne S, Thijssen VL, D'Amico S, Nguyen NQ, Bouche A, Tabruyn S, Srahna M, Carabin JY, Nivelles O, Paques C, Cornelissen I, Lion M, Noel A, Gils A, Vinckier S, Declerck PJ, Griffioen AW, Dewerchin M, Martial JA, et al. PAI-1 mediates the antiangiogenic and profibrinolytic effects of 16K prolactin. *Nature medicine*. 2014;20:741-7.

- [124] Lee MH, Vosburgh E, Anderson K, McDonagh J. Deficiency of plasma plasminogen activator inhibitor 1 results in hyperfibrinolytic bleeding. *Blood*. 1993;81:2357-62.
- [125] Fay WP, Parker AC, Condrey LR, Shapiro AD. Human plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) deficiency: characterization of a large kindred with a null mutation in the PAI-1 gene. *Blood*. 1997;90:204-8.
- [126] Zhang ZY, Wang ZY, Dong NZ, Bai X, Zhang W, Ruan CG. A case of deficiency of plasma plasminogen activator inhibitor-1 related to Ala15Thr mutation in its signal peptide. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2005;16:79-84.
- [127] Iwaki T, Tanaka A, Miyawaki Y, Suzuki A, Kobayashi T, Takamatsu J, Matsushita T, Umemura K, Urano T, Kojima T, Terao T, Kanayama N. Life-threatening hemorrhage and prolonged wound healing are remarkable phenotypes manifested by complete plasminogen activator inhibitor-1 deficiency in humans. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2011;9:1200-6.
- [128] Del Rosario M TH. The Case of a Late Bleeder Plasminogen Activator Inhibitor 1 Deficiency. *Ann Hematolo Oncol*. 2015;2:1068.
- [129] Angleton P, Chandler WL, Schmer G. Diurnal variation of tissue-type plasminogen activator and its rapid inhibitor (PAI-1). *Circulation*. 1989;79:101-6.

- [130] Schleef RR, Higgins DL, Pillemer E, Levitt LJ. Bleeding diathesis due to decreased functional activity of type 1 plasminogen activator inhibitor. *The Journal of clinical investigation*. 1989;83:1747- 52.
- [131] Matsui H, Takahashi Y, Matsunaga T, Tanaka-Horie T, Minowa H, Sugimoto M, Tsukino R, Mii Y, Giddings J, Yoshioka A. Successful arthroscopic treatment of pigmented villonodular synovitis of the knee in a patient with congenital deficiency of plasminogen activator inhibitor-1 and recurrent haemarthrosis. *Haemostasis*. 2001;31:106-12.
- [132] Stankiewicz AJ, Crowley JP, Steiner M. Increased levels of tissue plasminogen activator with a low plasminogen activator inhibitor-1 in a patient with postoperative bleeding. *American journal of hematology*. 1991;38:226-9.
- [133] Repine T, Osswald M. Menorrhagia due to a qualitative deficiency of plasminogen activator inhibitor-1: case report and literature review. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2004;10:293-6.
- [134] Hayward CP, Rivard GE. Quebec platelet disorder. *Expert review of hematology*. 2011;4:137- 41.
- [135] Kahr WH, Zheng S, Sheth PM, Pai M, Cowie A, Bouchard M, Podor TJ, Rivard GE, Hayward CP. Platelets from patients with the Quebec platelet disorder contain and secrete abnormal amounts of urokinase-type plasminogen activator. *Blood*. 2001;98:257-65.

- [136] Diamandis M, Paterson AD, Rommens JM, Veljkovic DK, Blavignac J, Bulman DE, Waye JS, Derome F, Rivard GE, Hayward CP. Quebec platelet disorder is linked to the urokinase plasminogen activator gene (PLAU) and increases expression of the linked allele in megakaryocytes. *Blood*. 2009;113:1543-6.
- [137] Tracy PB, Giles AR, Mann KG, Eide LL, Hoogendoorn H, Rivard GE. Factor V (Quebec): a bleeding diathesis associated with a qualitative platelet Factor V deficiency. *The Journal of clinical investigation*. 1984;74:1221-8.
- [138] Blavignac J, Bunimov N, Rivard GE, Hayward CP. Quebec platelet disorder: update on pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2011;37:713-20.
- [139] McKay H, Derome F, Haq MA, Whittaker S, Arnold E, Adam F, Heddle NM, Rivard GE, Hayward CP. Bleeding risks associated with inheritance of the Quebec platelet disorder. *Blood*. 2004;104:159-65.
- [140] Abbasi AH, Shaikh Q, Hussain SA. Quebec platelet disorder. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP*. 2010;20:549-50.
- [141] Hayward CP, Cina CS, Staunton M, Jurriaans E. Bleeding and thrombotic problems in a patient with alpha2 plasmin inhibitor deficiency. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2005;3(2):399-401.

- [142] Diamandis M, Veljkovic DK, Derome F, Rivard GE, Hayward CPM. Evaluation of urokinase plasminogen activator in urine from individuals with Quebec platelet disorder. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2008;19:463-4.
- [143] Paterson AD, Rommens JM, Bharaj B, Blavignac J, Wong I, Diamandis M, Waye JS, Rivard GE, Hayward CP. Persons with Quebec platelet disorder have a tandem duplication of PLAUI, the urokinase plasminogen activator gene. *Blood*. 2010;115:1264-6.
- [144] Diamandis M, Veljkovic DK, Maurer-Spurej E, Rivard GE, Hayward CP. Quebec platelet disorder: features, pathogenesis and treatment. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2008;19:109-19.
- [145] Booth NA, Bennett B, Wijngaards G, Grieve JH. A new life-long hemorrhagic disorder due to excess plasminogen activator. *Blood*. 1983;61:267-75.
- [146] Humphries JE, Gonias SL, Pizzo SV, Williams ME. Life-long bleeding diathesis: effect of orthotopic liver transplantation. *American journal of clinical pathology*. 1994;102:816-20.
- [147] Aznar J, Estelles A, Vila V, Reganon E, Espana F, Villa P. Inherited fibrinolytic disorder due to an enhanced plasminogen activator level. *Thrombosis and haemostasis*. 1984;52:196-200.



- [148] Hampton JW OF, Bannerjee D, Klamaz E, Delaney R. Plasma Activator of Plasminogen: Cause of a Familial Bleeding Diathesis. The Journal of clinical investigation. 1972;51:42A.
- [149] Meijers JC, Oudijk EJ, Mosnier LO, Bos R, Bouma BN, Nieuwenhuis HK, Fijnheer R. Reduced activity of TAFI (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor) in acute promyelocytic leukaemia. British journal of haematology. 2000;108:518-23.
- [150] Bennett B, Booth NA, Croll A, Dawson AA. The bleeding disorder in acute promyelocytic leukaemia: fibrinolysis due to u-PA rather than defibrination. British journal of haematology. 1989;71:511-7.
- [151] Menell JS, Cesarman GM, Jacovina AT, McLaughlin MA, Lev EA, Hajjar KA. Annexin II and bleeding in acute promyelocytic leukemia. The New England journal of medicine. 1999;340:994- 1004.
- [152] Leebeek FW, Rijken DC. The Fibrinolytic Status in Liver Diseases. Seminars in thrombosis and hemostasis. 2015;41:474-80.
- [153] Lisman TPRJ, Porte RJ. Pathogenesis, prevention, and management of bleeding and thrombosis in patients with liver diseases. Res Pract Thromb Haemost. 2017;1:150-61.
- [154] Raza I, Davenport R, Rourke C, Platton S, Manson J, Spoors C, Khan S, De'Ath HD, Allard S, Hart DP, Pasi KJ, Hunt BJ, Stanworth S, MacCallum PK, Brohi K. The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2013;11:307- 14.

- [155] Yavari M, Becker RC. Coagulation and fibrinolytic protein kinetics in cardiopulmonary bypass. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2009;27:95-104.
- [156] Daley MJ, Murthy MS, Peterson EJ. Bleeding risk with systemic thrombolytic therapy for pulmonary embolism: scope of the problem. *Therapeutic advances in drug safety*. 2015;6:57-66.
- [157] Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, Goldstein JN, Gonzales NR, Khatri P, Kim LJ, Mayer SA, Sheth KN, Schwamm LH. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(:e343-e61.
- [158] Ozolina A, Strike E, Jaunalksne I, Krumina A, Bjertnaes LJ, Vanags I. PAI-1 and t-PA/PAI-1 complex potential markers of fibrinolytic bleeding after cardiac surgery employing cardiopulmonary bypass. *BMC Anesthesiology*. 2012;12.
- [159] Agren A, Wiman B, Stiller V, Lindmarker P, Sten-Linder M, Carlsson A, Holmstrom M, Odeberg J, Schulman S. Evaluation of low PAI-1 activity as a risk factor for hemorrhagic diathesis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2006;4:201-8.

- [160] Van Geffen M, Loof A, Lap P, Boezeman J, Laros-van Gorkom BA, Brons P, Verbruggen B, van Kraaij M, van Heerde WL. A novel hemostasis assay for the simultaneous measurement of coagulation and fibrinolysis. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2011;16:327-36.
- 110. Lisman T. Decreased Plasma Fibrinolytic Potential As a Risk for Venous and Arterial Thrombosis. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2017;43:178-84.
- [161] Lisman T. Decreased Plasma Fibrinolytic Potential As a Risk for Venous and Arterial Thrombosis. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2017;43:178-84.
- [162] JEFFREY H. LAWSON and ELISABETH T. TRACY. Coagulopathy and Hemorrhage.
- [163] Celkan, T. Plasminogen deficiency. *J Thromb Thrombolysis* 43, 132–138 (2017).
- [164] Schuster V, Seregard S (2003) Ligneous conjunctivitis. Major review. *Surv Ophtalmol* 48:369–388.
- [165] Tefs K, Gueorguieva M, Klammt J et al (2006) Molecular and clinical spectrum of type I plasminogen deficiency: a series of 50 patients. *Blood* 108:3021–3026.
- [166] Lotan TL, Tefs K, Schuster V et al (2007) Inherited plasminogen deficiency presenting as ligneous vaginitis: a case report with molecular correlation and review of the literature. *Hum Pathol* 38:1569–1575.

- [167] Mehta R, Shapiro AD (2008) Plasminogen deficiency. *Haemophilia* 14:1261–1268.
- [168] Schuster V, Hügler B, Tefs K (2007) Plasminogen deficiency. *J Thromb Haemost* 5:2315–2322.
- [169] Aoki N, Moroi M, Sakata Y, Yoshida N, Matsuda M (1978) Abnormal plasminogen: a hereditary molecular abnormality found in a patient with recurrent thrombosis. *J Clin Invest* 61:1186–1195.
- [170] Simon DI, Ezratty AM, Francis SA, Rennke H, Loscalzo J (1993) Fibrin(ogen) is internalized and degraded by activated human monocytoïd cells via Mac-1 (CD11b/CD18): a nonplasmin fibrinolytic pathway. *Blood* 82:2414–2422.
- [171] Brandt JT (2002) Plasminogen and tissue-type plasminogen activator deficiency as risk factors for thromboembolic disease. *Arch Pathol Lab Med* 126:1376–1381.
- [172] Drew AF, Kaufman AH, Kombrinck KW et al (1998) Ligneous conjunctivitis in plasminogen deficient mice. *Blood* 91:1616–1624.
- [173] ROBERT D. DAVIS, M.D., AND RONALD C. PICOFF, M.D. LOW PLASMINOGEN LEVELS AND LIVER DISEASE.
- [174] Towne JB, Bandyk DF, Hussey CV, Tollack VT. Abnormal plasminogen: a genetically determined cause of hypercoagulability. *J Vasc Surg*. 1984 Nov;1(6):896-902. PMID: 6208389.

- [175] Wallen P, Wiman B. Characterization of human plasminogen. *Biochem Biophys Acta* 1972; 257:122-34.
- [176] Aoki N, Moroi M, Sakata Y, Yoshida N, Mutsuda M. Abnormal plasminogen. A hereditary molecular abnormality found in a patient with recurrent thrombosis. *J Clin Invest* 1978; 61:1186-95.
- [177] Kazama M, Tahara C, Suzuki Z, Gohchi K, Abe T. Abnormal plasminogen, a case of recurrent thrombosis. *Thromb Res* 1981; 21:517-22.
- [178] Soria J, Soria C, Bertrand O, Dunn F, Drouet L, Caen JP. Plasminogen Paris I: Congenital abnormal plasminogen and its incidence in thrombosis. *Thromb Res* 1983; 32:229-38.
- [179] Ikemoto S, Sakata Y, Aoki N. Genetic polymorphism of human plasminogen in a human population. *Hum Hered* 1982; 32:296-7.
- [180] Nilsson IM, Ljungner H, Tengborn L. Two different mechanisms in patients with venous thrombosis and defective fibrinolysis: low concentration of plasminogen activator or increased concentration of plasminogen activator inhibitor. *BMJ*. 1985;290:1453–1456.
- [181] Patrassi GM, Sartori MT, Viero ML, Boscaro M, Boeri G, Girolami A. Venous thrombosis and tissue plasminogen activator release deficiency: a family study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1991;2:231–235.

- [182] Stead NW, Bauer KA, Kinney TR, et al. Venous thrombosis in a family with defective release of vascular plasminogen activator and elevated plasma factor VIII/von Willebrand's factor. *Am J Med.* 1983;74:33–39.
- [183] Malm J, Laurell M, Nilsson IM, Dahlback B. Thromboembolic disease— critical evaluation of laboratory investigation. *Thromb Haemost.* 1992;68:7–13.
- [184] Crowther MA, Roberts J, Roberts R, et al. Fibrinolytic variables in patients with recurrent venous thrombosis: a prospective cohort study. *Thromb Haemost.* 2001;85:390–394.
- [185] Schulman S, Wiman B. The significance of hypofibrinolysis for the risk of recurrence of venous thromboembolism: duration of Anticoagulation (DURAC) Trial Study Group. *Thromb Haemost.* 1996;75:607–611.
- [186] Souto JC, Almasy L, Borrell M, et al. Genetic determinants of hemostasis phenotypes in Spanish families. *Circulation.* 2000;101:1546–1551.
- [187] Souto JC, Almasy L, Borrell M, et al. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: the GAIT study (Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia). *Am J Hum Genet.* 2000;67:1452–1459.
- [188] Ludwig M, Wohn KD, Schleuning WD, Olek K. Allelic dimorphism in the human tissue-type plasminogen activator (TPA) gene as a result of an Alu insertion/deletion event. *Hum Genet.* 1992;88:388–392.

- [189] Jern C, Ladenvall P, Wall U, Jern S. Gene polymorphism of t-PA is associated with forearm vascular release rate of t-PA. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:454–459.
- [190] Ladenvall P, Wall U, Jern S, Jern C. Identification of eight novel single-nucleotide polymorphisms at human tissue-type plasminogen activator (t-PA) locus: association with vascular t-PA release in vivo. *Thromb Haemost.* 2000;84: 150–155.
- [191] Van der Bom JG, de Knijff P, Haverkate F, et al. Tissue plasminogen activator and risk of myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation.* 1997; 95:2623–2627.
- [192] Hooper WC, Lally C, Austin H, et al. The role of the t-PA I/D and PAI-1 4G/5G polymorphisms in African-American adults with a diagnosis of myocardial infarction or venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2000;99:223–230.
- [193] Tjärnlund-Wolf A, Brogren H, Lo EH, Wang X. Plasminogen activator inhibitor-1 and thrombotic cerebrovascular diseases. *Stroke.* 2012 Oct;43(10):2833-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.622217. Epub 2012 Aug 9. PMID: 22879095; PMCID: PMC3712849.
- [194] Sobel BE. Fibrinolysis and diabetes. *Front Biosci.* 8:1085-92 (2003).
- [195] Skurk T, Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 28:1357-64 (2004).

- [196] Dellas C, Loskutoff DJ. Historical analysis of PAI-1 from its discovery to its potential role in cell motility and disease. *Thromb Haemost.* 93:631-40 (2005).
- [197] Aso Y. Plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 in vascular inflammation and thrombosis. *Front Biosci.* 2007 May 1;12:2957-66. doi: 10.2741/2285. PMID: 17485272.
- [198] Renckens R, Roelofs JJ, de Waard V, Florquin S, Lijnen HR, Carmeliet P, van der Poll T. The role of plasminogen activator inhibitor type 1 in the inflammatory response to local tissue injury. *J Thromb Haemost.* 3:1018-25 (2005).
- [199] Juhan-Vague I, Moerman B, De Cock F, Aillaud MF, Collen D. Plasma levels of a specific inhibitor of tissue-type plasminogen activator (and urokinase) in normal and pathological conditions. *Thromb Res.* 33:523-30 (1984).
- [200] Czekay RP, Aertgeerts K, Curriden SA, Loskutoff DJ. Plasminogen activator inhibitor-1 detaches cells from extracellular matrices by inactivating integrins. *J Cell Biol.* 160:781-91 (2003).
- [201] Stefansson S, Lawrence DA. The serpin PAI-1 inhibits cell migration by blocking integrin alpha V beta 3 binding to vitronectin. *Nature.* 383:441-3 (1996).
- [202] Suffredini AF, Harpel PC, Parrillo JE. Promotion and subsequent inhibition of plasminogen activation after administration of intravenous endotoxin to normal subjects. *N Engl J Med* 1989;320(18): 1165–1172.



- [203] Biemond BJ, Levi M, Ten Cate H, et al. Plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor I release during experimental endotoxaemia in chimpanzees: effect of interventions in the cytokine and coagulation cascades. *Clin Sci (Lond)* 1995; 88(5):587–594.
- [204] Sawdey MS, Podor TJ, Loskutoff DJ. Regulation of type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in cultured bovine aortic endothelial cells. Induction by transforming growth factor-beta, lipopolysaccharide, and tumor necrosis factor-alpha. *J Biol Chem* 1989;264(18):10396–10401.
- [205] Van der Poll T, de Jonge E, Levi M. Regulatory role of cytokines in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2001;27(6):639–651.
- [206] Gando S, Kameue T, Nanzaki S, Nakanishi Y. Disseminated intravascular coagulation is a frequent complication of systemic inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost* 1996;75 (2):224–228.
- [207] Mesters RM, Flörke N, Ostermann H, Kienast J. Increase of plasminogen activator inhibitor levels predicts outcome of leukocytopenic patients with sepsis. *Thromb Haemost* 1996;75(6): 902–907.
- [208] Hesselvik JF, Blombäck M, Brodin B, Maller R. Coagulation, fibrinolysis, and kallikrein systems in sepsis: relation to outcome. *Crit Care Med* 1989;17(8):724–733.

- [209] Levi M, de Jonge E, van der Poll T. Sepsis and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Thrombolysis* 2003;16(1–2): 43–47.
- [210] Gronostaj K, Richter P, Nowak W, Undas A. Determinants of hypofibrinolysis in patients with digestive tract cancer. *Prz Gastroenterol.* 2016;11(2):104-10. doi: 10.5114/pg.2016.57619. Epub 2016 Feb 2. PMID: 27350837; PMCID: PMC4916237.
- [211] Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol* 2005; 129: 307-21.
- [212] Abe J, Urano T, Konno H, et al. Larger and more invasive colorectal carcinoma contains larger amounts of plasminogen activator inhibitor type 1 and its relative ratio over urokinase receptor correlates well with tumor size. *Cancer* 1999; 15: 2602-11.
- [213] Langenskiöld M, Holmdahl L, Angenete E, et al. Differential prognostic impact of uPA and PAI-1 in colon and rectal cancer. *Tumor Biology* 2009; 30: 210-20.
- [214] Fidan E, Kavgaci H, Orem A, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and thrombin-antithrombin-III-complex levels in patients with gastric cancer. *Tumour Biol* 2012; 33: 1519-25.
- [215] Gronostaj K, Richter P, Nowak W, Undas A. Altered plasma fibrin clot properties in patients with digestive tract cancers: links with the increased thrombin generation. *Thromb Res* 2013; 131: 262-7.

- [216] Johns Hopkins University. Coronavirus COVID-19 global cases. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed December 5, 2020.
- [217] Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18:844e847.
- [218] Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86:1327e1330.
- [219] Great Lakes Hemophilia Foundation. COVID-19 and coagulopathy: frequently asked questions. Available at: <https://glhf.org/covid-19-and-coagulopathy-frequently-asked-questions/>. Accessed February 9, 2021.
- [220] Thachil J, Juffermans NP, Ranucci M, et al. ISTH DIC subcommittee communication on anticoagulation in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:2138e2144.
- [221] Macfarlane RG, Biggs R. Fibrinolysis; its mechanism and significance. *Blood* 1948;3:1167e1187.
- [222] Wright FL, Vogler TO, Moore EE, et al. Fibrinolysis shutdown correlation with thromboembolic events in severe COVID-19 infection. *J Am Coll Surg* 2020;231:193e203 e1.

- [223] Loomba RS, Aggarwal G, Villarreal EG, et al. Factors associated with deep venous thrombosis in patients infected with coronavirus disease 2019: a meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2021;32:23e28.
- [224] Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multi-center prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46:1089e1098.
- [225] Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 2009;113:2878e2887.
- [226] Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int* 2020;98: 209e218.
- [227] Pavoni V, Giansello L, Pazzi M, et al. Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50:281e286.
- [228] Salem N, Atallah B, El Nekidy WS, et al. Thromboelastography findings in critically ill COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis* 2020 Oct 4:1e5.
- [229] Collett LW, Gluck S, Strickland RM, Reddi BJ. Evaluation of coagulation status using viscoelastic testing in intensive care patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): an observational point prevalence cohort study. *Aust Crit Care* 2021;34:155e159.

- [230] Ibañez C, Perdomo J, Calvo A, et al. High D dimers and low global fibrinolysis coexist in COVID19 patients: what is going on in there? *J Thromb Thrombolysis* 2021;51: 308e312.
- [231] Nougier C, Benoit R, Simon M, et al. Hypofibrinolytic state and high thrombin generation may play a major role in SARS-COV2 associated thrombosis. *J Thromb Haemost* 2020;18:2215e2219.
- [232] Tsantes AE, Frantzeskaki F, Tsantes AG, et al. The haemo- static profile in critically ill COVID-19 patients receiving therapeutic anticoagulant therapy: an observational study. *Medicine (Baltimore)* 2020;99[47]:e23365.
- [233] Blasi A, von Meijenfeldt FA, Adelmeijer J, et al. In vitro hypercoagulability and ongoing in vivo activation of coagulation and fibrinolysis in COVID-19 patients on anticoagulation. *J Thromb Haemost* 2020;18:2646e2653.
- [234] Creel-Bulos C, Auld SC, Caridi-Scheible M, et al. Fibrinolysis shutdown and thrombosis in a COVID-19 ICU. *Shock* 2021;55:316e320.
- [235] Mauro A, De Grazia F, Lenti MV, et al. Upper gastrointestinal bleeding in COVID-19 inpatients: Incidence and management in a multicenter experience from Northern Italy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020 Aug 14 [Epub ahead of print].

- [236] Jiménez D, Garcia-Sanchez A, Rali P, et al. Incidence of VTE and bleeding among hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2021;159:1182e1196.
- [237] Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood* 2020;136:489e500.
- [238] Musoke N, Lo KB, Albano J, et al. Anticoagulation and bleeding risk in patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;196:227e230.
- [239] Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, et al. Anticoagulation, bleeding, mortality, and pathology in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1815e1826.
- [240] National Institutes of Health. NIH ACTIV trial of blood thinners pauses enrollment of critically ill COVID-19 patients. Available at: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-activ-trial-blood-thinners-pauses-enrollment-critically-ill-covid-19-patients>. Accessed February 9, 2021.
- [241] Gomez-Builes JC, Acuna SA, Nascimento B, et al. Harmful or physiologic: diagnosing fibrinolysis shutdown in a trauma cohort with rotational thromboelastometry. *Anesth Analg* 2018;127:840e849.
- [242] Moore HB, Gando S, Iba T, et al. Defining trauma-induced coagulopathy with respect to future implications for patient management: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2020;18:740e747.

- [243] Van Cott EM, Smith EY, Galanakis DK. Elevated fibrinogen in an acute phase reaction prolongs the reptilase time but typically not the thrombin time. *Am J Clin Pathol* 2002; 118:263e268.
- [244] Vu TT, Stafford AR, Leslie BA, et al. Histidine-rich glyco- protein binds fibrin(ogen) with high affinity and competes with thrombin for binding to the gamma'-chain. *J Biol Chem* 2011;286:30314e30323.
- [245] Wolberg AS, Campbell RA. Thrombin generation, fibrin clot formation and hemostasis. *Transfus Apher Sci* 2008;38:15e23.
- [246] D'Alessandro A, Thomas T, Dzieciatkowska M, et al. Serum proteomics in COVID-19 patients: altered coagulation and complement status as a function of IL-6 level. *J Proteome Res* 2020;19:4417e4427.
- [247] Meizoso JP, Moore HB, Moore EE. Fibrinolysis Shutdown in COVID-19: Clinical Manifestations, Molecular Mechanisms, and Therapeutic Implications. *J Am Coll Surg.* 2021 Jun;232(6):995-1003. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2021.02.019. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33766727; PMCID: PMC7982779.
- [248] Libby P, Luscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J* 2020;41:3038e3044.
- [249] Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395 [10234]:1417e1418.

- [250] Ji HL, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated plasmin(-ogen) as a common risk factor for COVID-19 susceptibility. *Physiol Rev* 2020;100:1065e1075.
- [251] Bouck EG, Denorme F, Holle LA, et al. COVID-19 and sepsis are associated with different abnormalities in plasma procoagulant and fibrinolytic activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021;41:401e414.
- [252] Hardy M, Michaux I, Lessire S, et al. Prothrombotic disturbances of hemostasis of patients with severe COVID-19: a prospective longitudinal observational study. *Thromb Res* 2020;197:20e23.
- [253] MacLaren R, Stringer KA. Emerging role of anticoagulants and fibrinolytics in the treatment of acute respiratory distress syndrome. *Pharmacotherapy* 2007;27:860e873.
- [254] Whyte CS, Morrow GB, Mitchell JL, et al. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1548e1555.
- [255] Hardaway RM, Harke H, Tyroch AH, et al. Treatment of severe acute respiratory distress syndrome: a final report on a phase I study. *Am Surg* 2001;67:377e382.
- [256] Liu C, Ma Y, Su Z, et al. Meta-analysis of preclinical studies of fibrinolytic therapy for acute lung injury. *Front Immunol* 2018;9:1898.



- [257] Goyal A, Saigal S, Niwariya Y, et al. Successful use of tPA for thrombolysis in COVID related ARDS: a case series. J Thromb Thrombolysis 2021;51:293e296.
- [258] Choudhury R, Barrett CD, Moore HB, et al. Salvage use of tissue plasminogen activator (tPA) in the setting of acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to COVID-19 in the USA: a Markov decision analysis. World J Emerg Surg 2020; 15:29.

# Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

## قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 405

سنة : 2021

# أمراض انحلال الفبرين

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

**السيدة زينب برادة**

المردادة في 12 غشت 1994 بالرباط

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة

**دكتور في الطب**

الكلمات الأساسية : انحلال الفبرين؛ نقص انحلال الفبرين؛ انحلال الفبرين المفرط؛  
فيروس كورونا المستجد

### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة

السيدة سعاد بنكيران

مشرف

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد عز العرب مسرار

عضوة

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيدة ليلى بنشقرون

عضو

أستاذة في الكيمياء الحيوية والسريية

السيد عبد الله دامي

أستاذة في الكيمياء الحيوية والكيمياء