

ACTIVATEUR TISSULAIRE DU PLASMINOGENE

DEFINITION

L'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) est une sérine estérase jouant un rôle-clé dans le système de la fibrinolyse. Il est présent dans le plasma, lié à 95 % à l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1), dans les plaquettes, ainsi que dans de nombreux autres tissus (utérus, poumons, glandes salivaires...). Le t-PA est principalement synthétisé par les cellules endothéliales vasculaires, mais aussi par les mégacaryocytes, les monocytes-macrophages, les fibroblastes cardiaques ou les neurones. Il est libéré dans la circulation sous l'effet de différents stimuli: l'histamine, l'acétylcholine, l'adrénaline, la bradykinine ainsi que par le stress, l'activité physique, la stase veineuse ou des médicaments comme le DDAVP (Minirin®), le stanozolol (un stéroïde anabolisant), ou la phényléphrine (un alpha-adrénergique).

Enfin, le t-PA est synthétisé par génie génétique et utilisé en thérapeutique humaine comme agent thrombolytique (Actilyse®). Des variants, ténecteplase (Métalyse®) et réteplase (Rapilysin®), sont également utilisés en thérapeutique.

Synonyme : *tissue plasminogen activator* (t-PA).

BIOPATHOLOGIE

La fibrinolyse est un phénomène physiologique correspondant à la solubilisation du thrombus fibrineux par la plasmine, enzyme générée à partir du plasminogène lié et adsorbé à la fibrine. Les principales voies d'activation du plasminogène en plasmine, font intervenir le t-PA et la pro-urokinase.

Dans le plasma, l'activité enzymatique du t-PA sur le plasminogène est très faible; elle est augmentée de 200 à 400 fois lorsque le t-PA et le plasminogène sont adsorbés sur la fibrine. Ainsi l'activation du plasminogène survient-elle à la surface du caillot de fibrine; la plasmine formée peut alors dégrader la fibrine insoluble en produits de dégradation de la fibrine. Par ailleurs, il a récemment été montré que le t-PA pouvait activer le facteur VII, exerçant par ce biais, une action pro-coagulante. Enfin, le t-PA stimule la prolifération des cellules endothéliales et possède un effet anti-inflammatoire.

Un équilibre entre fibrinolyse et coagulation est nécessaire à l'hémostase physiologique. Une diminution de l'activité fibrinolytique favorise la survenue de thromboses, tandis qu'une fibrinolyse excessive peut entraîner des hémorragies.

INDICATIONS DU DOSAGE

Ce dosage a été proposé comme élément diagnostique d'une hyperfibrinolyse, pouvant être à l'origine d'un syndrome hémorragique (de rares cas familiaux ont été décrits), ou d'une hypofibrinolyse associée à une augmentation du risque de thrombose veineuse ou artérielle (un petit nombre de familles présentant un défaut d'activation de la fibrinolyse par libération insuffisante de t-PA a été rapporté).

Dans les années 1980 à 1990, le DDAVP a été utilisé pour évaluer l'activité fibrinolytique générée par la libération de t-PA chez des patients ayant fait une ou plusieurs thromboses veineuses profondes (TVP) idiopathiques. Dans le même objectif, des dosages de t-PA ont été réalisés avant et après épreuve de stase veineuse, conjointement au dosage de PAI-1. Ces tests n'ont pas d'intérêt démontré actuellement.

Par ailleurs, le dosage de t-PA a été beaucoup utilisé dans des études épidémiologiques d'appréciation du risque cardiovasculaire, soulignant l'implication du système de la fibrinolyse dans la survenue de complications aiguës de l'athérosclérose.

En l'absence d'indication consensuelle formelle, il s'agit à l'heure actuelle, d'un dosage de seconde intention, réservé à des laboratoires spécialisés, devant un syndrome hémorragique inexpliqué.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT - CONSERVATION - TRANSPORT

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

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Prenez-vous un traitement médicamenteux ? Les médicaments suivants peuvent entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de t-PA : DDAVP (Minirin®), le stanozolol, la phényléphrine (Néosynéphrine®, Boroclarine®, Hexapneumine®...).

Avez-vous des antécédents de thrombose veineuse ou artérielle ou des symptômes hémorragiques ?

METHODE DE DOSAGE

Dosage immunoenzymatique de type ELISA.

VALEURS DE REFERENCE

A titre indicatif, les concentrations plasmatiques usuelles sont comprises entre 3 et 10 ng/ml. Elles varient selon le kit de dosage utilisé.

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

Il existe un rythme nycthéméral : l'activité du t-PA est faible la nuit et au petit matin ; elle peut tripler au cours de la journée.

Augmentation des concentrations plasmatiques de t-PA avec le stress, l'exercice physique intense, l'anxiété.

■ INTERPRÉTATION ET VARIATIONS PATHOLOGIQUES

- Conditions pré-analytiques non respectées : garrot trop serré ou laissé posé trop longtemps, exercice physique intense ou stress avant le prélèvement, prélèvement non conforme en particulier pour le t-PA activité qui est très labile.

- Interférences de dosage avec le test ELISA : en présence de facteur rhumatoïde dans le plasma.

- L'augmentation des concentrations plasmatiques de t-PA est principalement observée dans un contexte inflammatoire. Elle est décrite au cours de syndromes de détresse respiratoire, de l'infarctus du myocarde, de septicémies, de cirrhoses hépatiques, ainsi qu'au cours de syndromes d'hyperfibrinolyse primaire ou secondaire (coagulation intra-vasculaire disséminée). De rares cas de syndrome hémorragique familial ont également été attribués à un excès de t-PA.

Dans la littérature, l'élévation du t-PA est souvent associée à une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire, mais ce marqueur n'est pas actuellement utilisé pour prédire ce risque à l'échelon individuel.

Enfin, une hypofibrinolyse est retrouvée chez 10 à 30 % des patients ayant des antécédents thrombo-emboliques veineux. La diminution de l'activité fibrinolytique serait due à un excès d'inhibition par le PAI-1, voire à une anomalie du fibrinogène ou du plasminogène. Dans certains cas, elle pourrait résulter d'un défaut de libération du t-PA. La diminution des concentrations plasmatiques de t-PA serait alors un facteur de risque (controversé) de TVP.

biomnis – biomnis

POUR EN SAVOIR PLUS

■ Lebrazi J., Samama M.M., Bachmann F., *Système du plasminogène et son exploration*, Encycl Méd Chir (Éditions scientifiques et médicales Elsevier, Paris), Hématologie, 13019-A-30, 2003: 18p.

■ Alessi M.C., *t-PA antigène*, Encycl Méd Biol (Elsevier, Paris), 2003.

■ Boneu B., Cazenave J.-P., *Introduction à l'étude de l'hémostase et de la thrombose*, 2^e Ed. Boehringer Ingelheim, Reims, 1997.