

INHIBITEUR DE L'ACTIVATEUR DU PLASMINOGENE

DEFINITION

L'inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1) est une glycoprotéine, inhibiteur principal du t-PA (activateur tissulaire du plasminogène) et de l'urokinase bicaténaire (*Two-chains urokinase Plasminogen activator* ou t-PA). Il joue ainsi un rôle essentiel de contrôle de toute activation excessive de la fibrinolyse.

Le PAI-1 est principalement synthétisé par les cellules endothéliales vasculaires, ainsi que par les cellules du stroma du tissu adipeux, les hépatocytes, les cellules musculaires lisses et les fibroblastes. Il est présent dans le plasma, lié à une protéine de transport (la vitronectine), et dans les granules alpha des plaquettes.

Le PAI-1 circule dans le plasma sous trois formes : une forme active liée à la vitronectine, une forme libre latente (la forme active perd spontanément son activité, avec une demi-vie voisine de 90 minutes pour se transformer en cette forme) et une forme inactive, liée au t-PA. En outre, le PAI-1 contenu dans les plaquettes (90 % du PAI-1 total, pour la plupart sous une forme latente) est libéré dans le plasma au cours d'une activation plaquettaire, donc au moment de la formation d'une thrombose dont il préviendrait la lyse prématurée.

En pratique, le dosage du « PAI-1 antigène » reflète plutôt le PAI-1 libre ou complexé aux activateurs du plasminogène, tandis que le dosage du « PAI-1 activité » évalue exclusivement le PAI-1 complexé à la vitronectine (« actif »).

Synonyme : *Plasminogen activator inhibitor1.*

Remarque : il existe également un 2^e inhibiteur d'origine placentaire appelé PAI-2, dont le taux augmente au 3^e trimestre de la grossesse et un 3^e inhibiteur PAI-3, qui est en réalité l'inhibiteur de la protéine C activée. Il inhibe également l'urokinase, la thrombine, le complexe thrombine-thrombomoduline, les facteurs Xa, XIa, la kallitréine, la trypsine et la chymotrypsine.

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 l'urokinase. En inhibant le t-PA et l'urokinase, le PAI-1 limite l'activation du plasminogène et contrôle la dégradation du thrombus fibrineux. En outre, il joue un rôle dans la régulation des mécanismes d'adhésion cellulaire et de remodelage tissulaire.

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 entraîne des hémorragies.

INDICATIONS DU DOSAGE

- Ce dosage peut être indiqué devant un syndrome hémorragique inexpliqué, chez l'enfant ou l'adulte jeune, à la recherche d'une hyperfibrinolyse. Dans ce contexte, il doit être réalisé dans le plasma et éventuellement dans les plaquettes et couplé à un temps de lyse des euglobulines et à un dosage de t-PA antigène. Ces dosages sont des analyses de seconde intention réservées à quelques laboratoires spécialisés.

- Une augmentation des concentrations plasmatiques de PAI-1 à l'origine d'une hypofibrinolyse a été rapportée dans un grand nombre de cas d'états prothrombotiques ou thrombotiques artériels et veineux. Toutefois, le PAI-1 ne semble pas être un facteur de risque de thromboses veineuses profondes et son dosage n'est pas indiqué dans le bilan étiologique de ces affections. En revanche, le dosage du PAI-1 a été très 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. Ses concentrations plasmatiques étant élevées dans différentes situations pathologiques comme l'infarctus du myocarde, l'obésité, l'hypertriglycéridémie, l'insulinorésistance et les états inflammatoires, son dosage peut être utile à l'évaluation du risque vasculaire. Toutefois, il n'existe pas de recommandations à l'heure actuelle pour ce dosage à l'échelon individuel.

- Le dosage du PAI-1 a également été proposé comme marqueur pronostique dans les septicémies à méningocoques.

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 ? Le gemfibrozil (Lipur®) et le clofibrate (retiré du marché en France) diminuent de 40 à 50 % en 24 heures, la synthèse de PAI-1 par les hépatocytes.

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

METHODES DE DOSAGE

PAI-1 antigène : dosage immunoenzymatique de type ELISA.

PAI-1 activité : technique chromogénique (amidolytique), technique ELISA.

VALEURS DE REFERENCE

PAI-1 antigène : à titre indicatif, les concentrations plasmatiques normales chez un sujet sain non-obèse sont de quelques ng/ml (< 10, 30 ou 100 ng/ml selon la technique utilisée).

PAI-1 activité : 0 à 50 U/ml ou < 5 ng/ml (ELISA).

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

Il existe un rythme nyctéméral : concentrations plasmatiques plus élevées en début de matinée.

Augmentation des concentrations plasmatiques de PAI-1 au cours de la grossesse.

■ VARIATIONS PATHOLOGIQUES

■ **Conditions pré-analytiques non respectées** : contamination et ou activation plaquettaire.

■ **Augmentation des concentrations plasmatiques** de PAI-1 observée dans les situations suivantes :

- contexte inflammatoire (notamment période postopératoire),
- hypertriglycémies,
- obésité de type androïde,
- diabète de type 2 et insulino-résistance,

- infarctus du myocarde (IDM). L'étude ECAT a montré qu'une augmentation des concentrations plasmatiques de PAI-1 antigène et activité était associée à la survenue d'un IDM. Toutefois, en analyse multivariée, le PAI-1 n'est plus un facteur de risque indépendant d'IDM, mais est lié à l'insulino-résistance. D'autres auteurs ont montré que l'augmentation du PAI-1 activité était prédictive de la survenue d'un IDM chez des patients ayant un angor ou un antécédent d'IDM récent. Il n'existe toutefois pas aujourd'hui de prise en charge thérapeutique spécifique de cette anomalie.

Au cours des septicémies à méningocoques, l'élévation des concentrations plasmatiques de PAI-1 est associée à une augmentation de la mortalité.

De la même manière, l'augmentation des concentrations plasmatiques de PAI-1 est associée à un pronostic péjoratif au cours des grossesses avec complications.

■ **Diminution des concentrations plasmatiques de PAI-1**

Quelques cas de déficit héréditaire en PAI-1 ont été

décrits dans la littérature, à l'origine de syndromes hémorragiques modérés, notamment de saignements spontanés à la suite d'interventions chirurgicales. Dans ces cas, le temps de lyse des euglobulines est raccourci (témoignant de l'hyperfibrinolyse) et le t-PA antigène est normal.

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., *PAI-1 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.