

# Activateur tissulaire du plasminogène (t-PA)

L'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) transforme le plasminogène en plasmine, enzyme majeure du système fibrinolytique.

## Structure

Le t-PA est une sérine protéase de 68 kDa. La protéine mature existe sous deux formes :

- une forme native monocaténaire composée de 527 acides aminés ;
- une forme bicaténaire obtenue après clivage de la forme native par la plasmine au niveau de la liaison Arg275-Ile276.

La forme bicaténaire a une activité catalytique supérieure à celle de la forme monocaténaire, mais elle est inactivée plus rapidement par les inhibiteurs.

La molécule de t-PA est formée de cinq domaines, dont quatre sont situés sur la chaîne A (sites responsables de la liaison à la fibrine notamment) et un sur la chaîne B (site catalytique) à l'extrémité C-terminale.

Le t-PA est synthétisé principalement par les cellules endothéliales, mais il est également produit par d'autres cellules comme les macrophages, les mégacaryocytes, les cellules mésothéliales, les mastocytes, les fibroblastes cardiaques et les neurones.

Le t-PA stocké dans les cellules endothéliales et neuroendocrines est libéré par deux voies :

- une voie constitutive : les concentrations de t-PA varient énormément au cours des 24 heures. L'activité est faible le matin, puis augmente d'environ 3 fois pendant la journée. On observe une stimulation modérée de cette activité par les stéroïdes anabolisants ;
- une voie régulée : le t-PA peut être libéré en quelques minutes sous l'action de différents stimuli extracellulaires (bradykinine, histamine, adrénaline...). L'exercice physique intense, le stress et l'anxiété provoquent une augmentation du t-PA par des stimulations  $\alpha$ - et  $\beta$ -adrénergiques et par la vasopressine.

Le t-PA circulant est en grande partie inactif, complexé au PAI-1 (inhibiteur de type 1 des activateurs du plasminogène). Libre ou complexé, il se fixe sur des récepteurs membranaires des cellules endothéliales et des hépatocytes qui interviennent dans son élimination. Le t-PA est ainsi rapidement éliminé de la circulation en 3 à 5 minutes.

## Rôle

Le t-PA libre agit sur le plasminogène en clivant la liaison Arg561-Val562.

Il est peu actif sur le plasminogène circulant et exerce son activité en agissant sur le plasminogène lié au caillot de fibrine. En effet, le t-PA présente une très forte affinité pour la fibrine : il forme avec cette dernière et le plasminogène un complexe ternaire fibrine-plasminogène-t-PA. La présence de fibrine induit vraisemblablement un changement conformationnel du t-PA monocaténaire, dont la configuration se rapproche alors du t-PA bicaténaire. L'activité catalytique du t-PA est accélérée de 300 fois en présence de fibrine. Son activité est également potentialisée à la surface de la fibrine par sa liaison au plasminogène : en présence de plasminogène, l'affinité du t-PA pour la fibrine est augmentée d'environ 20 fois.

## Gène

Le gène du t-PA est localisé sur le chromosome 8. Il existe une assez grande similitude dans l'organisation des gènes du t-PA et de l'u-PA (urokinase).

Plusieurs polymorphismes génétiques ont été mis en évidence sur le gène du t-PA. Les résultats de trois études épidémiologiques sur l'association de ces polymorphismes avec le risque d'accident cardiovasculaire ont été contradictoires.

## Dosage

Le dosage du t-PA nécessite des règles de prélèvement strictes, notamment en l'absence de garrot, pour éviter une libération artéfactuelle par l'endothélium. Il peut être réalisé par deux types d'approche :

- le dosage fonctionnel, par mesure de la plasmine formée en présence d'un excès de plasminogène et de fibrine, évalue principalement le t-PA libre actif. Les taux mesurés sont faibles, de l'ordre de 1 ng/ml ;
- le dosage antigénique ne distingue pas le t-PA libre, actif, du t-PA complexé aux inhibiteurs. Il est réalisé au moyen de techniques immunoenzymatiques qui utilisent deux anticorps monoclonaux capables de reconnaître le t-PA humain mono- et bicaténaire, que celui-ci soit libre ou lié au PAI-1. Par cette technique, les valeurs usuelles sont également faibles et varient de 1 à 12 ng/ml.

Les taux mesurés varient au cours de la journée : ils sont faibles le matin et augmentent d'environ 3 fois pendant la journée. Ils augmentent également sous l'effet du stress et de l'exercice physique.

À l'inverse, ils sont plus faibles chez les sujets âgés et en fin de grossesse.

Les variations du t-PA sont largement influencées par le syndrome métabolique et l'inflammation.

L'application d'une occlusion veineuse au niveau de l'avant-bras, à une pression intermédiaire entre la pression sanguine systolique et diastolique, provoque une sécrétion locale de t-PA. La quantité libérée varie entre 0,5 et 1,1 ng/ml. Après une occlusion au niveau de la jambe, la quantité de t-PA libérée est beaucoup plus faible, ce qui contribuerait à l'incidence élevée des thromboses veineuses profondes au niveau des membres inférieurs.

### **Déficit en t-PA**

Aucun déficit congénital en t-PA n'a été décrit dans la littérature. Chez les souris, l'inactivation du gène du t-PA ne provoque aucune anomalie et celles-ci se développent normalement.

### **Augmentation des taux de t-PA**

Pendant de longues années, on a considéré que l'hypofibrinolyse par anomalie de libération du t-PA pouvait favoriser la survenue de thrombose. À la lumière de travaux plus récents, il apparaît qu'à l'inverse, ce sont les

augmentations de la concentration plasmatique du t-PA (qui reflètent en fait les augmentations de concentrations du complexe PAI-1-t-PA) qui sont des marqueurs de risque coronarien.

### **t-PA : agent fibrinolytique**

Le t-PA est utilisé comme agent fibrinolytique. Il existe différents mutants obtenus par génie génétique et destinés à améliorer l'activité et la demi-vie du t-PA. Ces agents fibrinolytiques sont indiqués dans le traitement de l'infarctus du myocarde récent (< 3 heures), l'embolie pulmonaire et les thromboses veineuses, ainsi que certains accidents vasculaires cérébraux ischémiques aigus. Ils sont administrés par voie intraveineuse générale ou locale (intracoronaire ou intra-artérielle). L'aspirine et/ou l'héparine sont généralement associées au traitement.

 *Hémostase (exploration de l'), PAI-1, Plasminogène*



Alhenc-Gelas M, Aiach M.  
Mutations et polymorphismes génétiques associés aux thromboses.  
EMC – Hématologie 2001 ; 13-022-B-60, 11-001-G-20, 13 p.  
Lebrazi J, Samama MM, Bachmann F.  
Système du plasminogène et son exploration.  
EMC – Hématologie 2003 ; 13-019-A-30, 18 p.