

Vers de nouveaux anticoagulants

Pr PIERRE FONTANA, Pre LUCIA MAZZOLAI et Pr MARC RIGHINI

Rev Med Suisse 2022; 18: 2311-2 | DOI: 10.53738/REVMED.2022.18.807.2311



Articles publiés sous la direction de

PIERRE FONTANA

MARC RIGHINI

Service d'angiologie et d'hémostase
Hôpitaux universitaires de Genève

LUCIA MAZZOLAI

Service d'angiologie
Centre hospitalier universitaire vaudois
Lausanne

L'héparine et les antagonistes de la vitamine K ont été les anticoagulants principaux pendant plus de cinquante ans au 20^e siècle. Leur mode d'action vise plusieurs protéines clés de la coagulation, notamment le facteur (F) X et le FII. Au tournant de ce siècle, le développement des antithrombotiques s'est considérablement accéléré. Les anticoagulants oraux directs (ACOD), ciblant spécifiquement soit le FXa, soit le FIIa, sont maintenant les anticoa-

gulants de première intention dans la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire et la fibrillation atriale. Les indications reconnues sont amenées à s'étendre considérablement ces prochaines années, comme le souligne l'un des articles de ce numéro. Cependant, ces molécules ne conviennent pas aux patients avec une insuffisance rénale sévère et les ACOD ne peuvent pas être prescrits chez ceux avec des valves cardiaques mécaniques ou dans certains syndromes des anticorps antiphospholipides. En raison d'un risque hémorragique accru, leur utilisation dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) lors de cancers gastro-intestinaux ou génito-urinaires est déconseillée. Finalement, comme c'est le cas avec tous les anticoagulants actuels, les patients traités par ACOD sont exposés à un risque hémorragique significatif; ceci n'a rien d'étonnant étant donné le rôle central des facteurs Xa et IIa dans l'hémostase.

Ces dernières années, l'attention s'est donc portée sur des cibles dont le rôle est moins direct dans les processus de génération de thrombine et de formation du thrombus, en particulier les facteurs qui sont souvent regroupés sous le terme de facteurs «de la phase de contact», notamment les FXI et FXII. Cibler ces facteurs ne va pas de soi; le

déficit en FXI, même sévère, n'est pas toujours associé à un profil hémorragique et celui en FXII quasiment jamais. Ils ont donc été considérés pendant des années comme n'ayant que peu ou pas de rôle dans la formation d'une thrombose. L'intérêt pour ces nouvelles cibles découle de résultats obtenus avec des modèles murins démontrant que le déficit en FXI^{1,2} ou FXII³ prévenait la formation de la thrombose en limitant le saignement, laissant même entrevoir le Graal de l'antithrombotique sans risque hémorragique associé.

Plusieurs molécules à visée thérapeutique ont été développées afin de faire baisser spécifiquement l'un ou l'autre de ces facteurs. Elles comprennent des inhibiteurs peptidiques, des oligonucléotides

comme des aptamères ou des inhibiteurs de la production de ces protéines, ainsi que des anticorps spécifiques. Le mode d'administration est variable (par voies orale ou sous-cutanée) et leur demi-vie varie également avec une administration quotidienne, hebdomadaire ou mensuelle selon la molécule. Finalement, la plupart ne sont pas affectées par l'insuffisance rénale, même terminale.

De nombreuses études cliniques sont en cours, la plupart concernent des anti-FXI(a) et testent l'efficacité et la sécurité de ces anticoagulants dans la prophylaxie après chirurgie orthopédique lourde, la fibrillation atriale, la prévention de l'AVC d'origine non cardioembolique, la prévention d'événements thromboemboliques chez les patients dialysés et le traitement de la MTEV chez ceux avec un cancer gastro-intestinal ou génito-urinaire.⁴ Les études de phase II déjà publiées sont encourageantes, mais il faudra bien sûr attendre les résultats de celles de plus grande ampleur (les premières probablement en

**CELA LAISSE
ENTREVOIR LE
GRAAL DE L'ANTI-
THROMBOTIQUE
SANS RISQUE
HÉMORRAGIQUE
ASSOCIÉ**

Bibliographie

1

Gailani D, Lasky NM, Broze GJ. A murine model of factor XI deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1997 Mar;8(2):134-44.

2

Rosen ED, Gailani D, Castellino FJ. FXI is essential for thrombus formation following FeCl₃-induced injury of the carotid artery in the mouse. *Thromb Haemost*. 2002 Apr;87(4):774-6.

3

Wilbs J, Kong XD, Middendorp SJ, et al. Cyclic peptide FXII inhibitor provides safe anticoagulation in a thrombosis model and in artificial lungs. *Nat Commun*. 2020 Aug 4;11(1):3890.

4

Kluge KE, Seljeflot I, Arnesen H, et al. Coagulation factors XI and XII as possible targets for anticoagulant therapy. *Thromb Res*. 2022 Jun;214:53-62.

2024 et 2025) pour déterminer la place de ces nouveaux anticoagulants dans l'arsenal antithrombotique actuel. L'arrivée de ces nouvelles molécules sera également associée à de nouveaux challenges, notamment la gestion des hémorragies et la prise en charge périopératoire.

La stratégie de cibler des facteurs qui seraient impliqués surtout dans la thrombose plutôt

que dans l'hémostase est séduisante, mais la concurrence avec l'efficacité et la sécurité des ACOD sera rude. Par ailleurs, le prix des médicaments de type anticorps est souvent élevé et l'administration se fait le plus souvent par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Il est donc probable que ces anticoagulants, s'ils arrivent finalement sur le marché, ne soient d'abord utilisés que lorsque la prescription des ACOD est contre-indiquée.