

PERSPECTIVES DES TRAITEMENTS AU LONG COURS DU RISQUE THROMBOTIQUE VASCULAIRE

Par Pierre SIÉ¹

Les thromboses vasculaires représentent, à égalité avec les pathologies cancéreuses, plus de la moitié des causes de mortalité dans les pays développés. Les traitements préventifs et éventuellement curatifs, des thromboses vasculaires sont apparus au milieu du XX^e siècle. Le contrôle des risques thrombotiques relève d'une approche médicale et sociétale très large. La réduction de l'athérosclérose repose sur le contrôle de troubles métaboliques, cardiovasculaires et le comportement (sédentarité, tabagisme et autres addictions). Ces troubles sont majorés par l'âge, qui réduit la tolérance aux médicaments antithrombotiques actuels. Les projections démographiques de vieillissement dans les pays développés justifient la recherche de nouveaux médicaments antithrombotiques.

Définition et épidémiologie des événements thromboemboliques

Les événements thromboemboliques sont l'obstruction d'un vaisseau par un caillot sanguin formé *in situ* ou détaché en amont (« *embol* »). Dans le secteur artériel systémique, le défaut de perfusion (« *ischémie* ») en aval de l'obstacle est responsable d'une souffrance tissulaire, qui conduit à l'incapacité fonctionnelle de la zone concernée, transitoire ou définitive. La mortalité peut être immédiate par perte d'une fonction vitale (arrêt cardiaque, insuffisance respiratoire, hémorragie cérébrale). Si non, une incapacité partielle ou majeure peut résulter de la perte d'une fonction difficilement récupérable (parole, motricité, fonction métabolique, etc.). Dans le secteur veineux, l'obstruction d'une veine profonde s'accompagne de désordres trophiques ou fonctionnels des tissus ou organes mal drainés, avec un risque de détachement du thrombus, emporté en aval *via* le cœur vers la circulation pulmonaire qui peut entraîner le décès ou une insuffisance respiratoire chronique.

Les facteurs de risque des événements thromboemboliques sont multiples et plus ou moins modifiables. On reconnaît des facteurs démographiques (ethnicité, sexe, âge), génétiques (groupes humains, familiaux, individuels, liés à des polymorphismes, mutations ou altérations épigénétiques), anthropomorphiques (obésité), comportementaux (sédentarité, alimentation, addictions, en particulier tabagisme), socio-économiques (environnement, accès aux soins limités), pharmacologiques (traitements hormonaux, chimiothérapies). Toutefois une part majeure de risque revient aux comorbidités dont la fréquence augmente avec l'âge : athérosclérose, insuffisance et troubles du rythme

1. Communication présentée à l'Académie des Sciences, Inscriptions et Belles-Lettres de Toulouse à la séance du 8 février 2024.

cardiaque, cancers, maladies auto-immunes ou inflammatoires chroniques. À tout âge, en particulier pour les thromboses veineuses, l'immobilisation post-traumatique, médicale ou chirurgicale, les cancers actifs ou occultes, les maladies inflammatoires sont des conditions à haut risque.

Les événements thromboemboliques artériels (maladies cardiaques et accidents vasculaires cérébraux ou systémiques) sont responsables d'environ un décès sur quatre dans le monde, d'une dégradation de la qualité de vie ou d'une incapacité, et ils représentent une lourde charge économique et sociale. L'incidence des accidents thromboemboliques veineux en Europe et aux USA est estimée à 1/1000 personnes-années, soit environ un sur douze individus au cours de sa vie, suivi chez un sur cinq de décès directement lié ou lié à la pathologie associée dans l'année qui suit l'événement.

Dans la plupart des pays d'Europe, en particulier de l'Ouest, une baisse continue de la mortalité cardio- ou cérébro-vasculaire est observée depuis 1970. Cette tendance favorable est liée aux progrès de leur prévention et de leur traitement². Toutefois, ces pathologies touchent davantage les sujets âgés et les projections démographiques en Europe indiquent une augmentation de l'ordre de 60% de la population au-delà de 70 ans au cours des trente prochaines années. À incidence égale, sur un bassin de population âgée croissant, le nombre de patients survivant à un accident vasculaire cérébral (AVC) augmentera d'autant (Wafa *et al.*, 2020). Un meilleur traitement à court et long terme réduira la mortalité et le risque de récurrence. Néanmoins le glissement probable de la mortalité vers la morbidité aura comme conséquence une demande croissante de réhabilitation et de soins au long cours, (augmentation estimée à 27% sur 30 ans), contrastant avec la diminution attendue de la population active. Cette projection illustre la nécessité de réduire à la fois la morbi-mortalité à la phase aiguë, et l'incidence par la prévention primaire et secondaire.

Stratégie de prévention des accidents thromboemboliques

La prévention des accidents thromboemboliques se décline en trois temps.

La prévention *primordiale* s'adresse aux facteurs de risque modifiables du comportement individuel (alimentation, addictions, sédentarité) ou collectif, par exemple de l'environnement (pollution, nutrition, reconnus comme inducteurs d'une inflammation systémique chronique de bas grade). La prévention *primaire* s'adresse aux pathologies (athérosclérose, insuffisance cardiaque, troubles du rythme cardiaque, cancers, maladies auto-immunes ou inflammatoires chroniques, etc.) ou aux situations

2. Le traitement des thromboses artérielles constituées fait de plus en plus intervenir la désobstruction vasculaire en urgence, dont le succès est lié à la rapidité de mise en œuvre. L'approche mécanique percutanée, associée ou non à la lyse médicamenteuse du caillot (« *fibrinolyse* »), a transformé le pronostic des accidents aigus. La cardiologie interventionnelle (angioplastie coronaire), la neurologie interventionnelle (thrombectomie intracrânienne), l'embolctomie des vaisseaux pulmonaires ou des membres inférieurs sauvent des vies et réduisent les séquelles. Dans les pays développés, le déploiement des plateformes hospitalières et la logistique permet une prise en charge immédiate (accès au centre spécialisé, à l'imagerie de diagnostic, disponibilité de l'équipe médicale). Il est probable que ces progrès ont été à l'origine de la réduction de mortalité au cours des dernières années, à l'inverse de l'augmentation observée dans les pays en développement (les données sont ici plus incertaines).

temporaires médicales ou chirurgicales à risque thrombotique (immobilisation, traitements hormonaux, etc.). La prévention *secondaire* a pour but d'éviter une récurrence après un premier événement thromboembolique. Préventions primaire et secondaire reposent sur un traitement antithrombotique, qui accompagne celui de la pathologie associée. Ses modalités peuvent varier dans le temps, aussi longtemps que le bénéfice est considéré comme supérieur au risque.

Les médicaments antithrombotiques actuels ont été découverts sur la base d'une analogie entre les mécanismes pathologiques conduisant aux thromboses vasculaires et les mécanismes physiologiques permettant l'arrêt d'un saignement en cas de blessure vasculaire, dite hémostasie « de sauvegarde ».

Qu'est-ce que l'hémostasie de sauvegarde ?

L'hémostasie est un système très ancien, connu chez les poissons et déjà développé chez les plus anciens tétrapodes au cours de la phylogénie. Il a deux fonctions apparemment contraires : 1) assurer la fluidité de la circulation sanguine, des gros vaisseaux aux capillaires, en contact avec la couche luminale formée d'un pavement de cellules « *endothéliales* », qui représente une surface de 4000 à 7000 m² chez un adulte ; 2) empêcher l'extravasation sanguine en cas de brèche vasculaire externe, par exemple lors d'une blessure, ou interne lors d'une rupture vasculaire pathologique, par exemple dans le cerveau. La première fonction prévient les thromboses, la seconde prévient les saignements et constitue l'hémostasie de sauvegarde.

L'hémostasie est assurée par des cellules sanguines anucléées appelées « *plaquettes* », et un ensemble de protéines plasmatiques solubles qui constitue le système de coagulation. L'endothélium sain produit des signaux moléculaires qui maintiennent les plaquettes au repos et contrôlent négativement l'activation des protéines de l'hémostasie. L'abrasion ou l'attaque des cellules endothéliales par des pathogènes (bactéries, virus, complexes immuns) induisent les effets inverses.

Les plaquettes sont des cellules discoïdes de petite taille riches en granules cytoplasmiques. À l'état de repos elles circulent librement dans le sang. Lorsque le collagène sous-endothélial est accessible, il fixe une protéine plasmatique (« *facteur von Willebrand* ») qui, en se déployant, découvre des modules reconnus par des récepteurs membranaires plaquettaires et immobilise les plaquettes à la surface du vaisseau. Simultanément, une protéine du tissu sous-endothélial (appelée « *facteur tissulaire* ») devient accessible aux protéines plasmatiques de la coagulation, ce qui déclenche une cascade enzymatique, dont le produit final est une protéase multifonctionnelle : la « *thrombine* ». La thrombine est le plus puissant agoniste des plaquettes. Les plaquettes activées libèrent leur contenu granulaire, changent de forme, modulent leurs membranes et s'agrègent les unes aux autres dans un entrelac de pseudopodes, en activant le récepteur membranaire d'une protéine plasmatique, le *fibrinogène* qui établit des liens inter-plaquettaires non covalents. Parallèlement, la thrombine clive le fibrinogène, ce qui l'engage, par polymérisation ordonnée, à former un réseau fibrillaire (la *fibrine*) insoluble et solide.

L'hémostasie n'est compatible avec ses objectifs adverses que sous les conditions suivantes : 1) ne pas être déclenchée par des signaux faibles qui ne représentent pas un danger ; 2) agir complètement en quelques secondes ou minutes ; 3) être limitée au site de la blessure vasculaire, en zone pariétale pour ne pas obturer la lumière vasculaire ; 4) le caillot formé doit être mécaniquement solide, au risque d'être emporté par le flux

sanguin et bloqué en aval; 5) le caillot doit disparaître lorsque la paroi du vaisseau retrouve son intégrité; la dégradation enzymatique de la fibrine (« *fibrinolyse* ») se déclenche au bout de sept jours environ. Ces contraintes de proportionnalité, temporalité et de restriction spatiale sont satisfaites par un ensemble complexe de boucles d'amplification ou de rétroactions négatives.

La physiopathologie des thromboses vasculaires héritée du XIX^e siècle

La physiopathologie des thromboses vasculaires reprise dans les ouvrages pédagogiques médicaux fait appel à un concept connu sous le nom de « *Triade de Virchow* », attribué à un médecin allemand, Robert Virchow (1821-1902), qui fut l'un des fondateurs de l'anatomie pathologique³.

La triade conjugue trois éléments : un facteur rhéologique (hémodynamique), une altération de la paroi du vaisseau et un trouble de l'hémostase.

- Le facteur rhéologique est la stase ou la turbulence sanguine, de mécanisme différent dans la circulation veineuse et artérielle. L'incompétence des valvules anti-reflux qui permettent le retour du sang vers le cœur contre la gravité dans les veines de la partie inférieure du corps, est la cause la plus fréquente des thromboses des veines profondes des membres inférieurs (« *phlébites* »). Les compressions veineuses, par une tumeur ou une anomalie anatomique, sont à l'origine de thromboses dans d'autres territoires (membre supérieur, cerveau, etc.). La turbulence et la stase sanguine dans le secteur artériel résultent du rétrécissement de la lumière vasculaire au niveau des plaques d'athérosclérose ou de troubles du rythme cardiaque, le plus souvent secondaire à maladie dégénérative de l'oreillette gauche (fibrillation atriale) qui affecte un sujet sur cinq après 80 ans. La turbulence et la stase dans l'auricule favorise la production de caillots. Les maladies valvulaires et l'insuffisance cardiaque sont également à l'origine de thromboses intra-cardiaques.

- L'altération de la paroi du vaisseau est liée à l'athérosclérose. La plaque d'athérosclérose se développe dans les artères de moyen calibre. Elle est constituée de dépôts lipidiques infiltrés de cellules inflammatoires et de cellules musculaires lisses différenciées. Par son volume, elle réduit la lumière du vaisseau. La turbulence du flux sanguin et l'augmentation des forces tangentielles, dites de cisaillement, induisent un risque de rupture de plaque, mettant le sang au contact direct d'un matériau fortement pro-thrombotique. En dehors de l'athérosclérose, la couche endothéliale elle-même, altérée par des bactéries des virus, une inflammation locale ou le dépôt de complexes immuns circulants, peut perdre ses propriétés antithrombotiques.

- Les troubles de l'hémostase sont le plus souvent liés à un état d'inflammation aiguë ou chronique, augmentant les concentrations de fibrinogène et d'autres facteurs de coagulation, ainsi que le taux de plaquettes circulantes. Plus rarement, un déficit génétique de protéines régulatrices antithrombotiques peut être en cause.

3. L'histoire de la médecine n'est pas exempte de fausses attributions. Bien que Virchow ait réalisé un important travail sur les thromboses veineuses et l'embolie pulmonaire, on ne retrouve pas le terme de triade dans ses publications ni dans la littérature de l'époque. Ce terme apparaît longtemps après la disparition de son auteur supposé et persiste de nos jours.

Bref historique des médicaments antithrombotiques

Le terme « médicaments antithrombotiques » recouvre deux catégories : les anticoagulants (Heesterman *et al.*, 2022) et les antiplaquettaires (Stanger *et al.*, 2023) qui ne relèvent pas des mêmes indications, mais peuvent être prescrits en association.

L'héparine non fractionnée (HNF), premier anticoagulant, fut identifiée de manière empirique sur des extraits de foie de chien par J. McLean. Après purification, elle commença à être utilisée chez l'homme dans les années 1930. Sa structure chimique et son mode d'action furent élucidés dans les années 1970. L'HNF est un mélange hétérogène de chaînes polysaccharidiques non branchées, dont le poids moléculaire varie de 5000 à 25 000 daltons. Au hasard d'un enchaînement uniforme de disaccharides, certaines chaînes contiennent un motif de cinq sucres (pentasaccharide) qui présente une forte affinité pour une protéine plasmatique, l'antithrombine. L'antithrombine liée à ce motif inactive irréversiblement la thrombine et les protéases en amont dans la cascade de la coagulation, dont le facteur X activé (FXa).

Du fait de sa taille hétérogène, l'HNF présente des interactions avec de nombreuses protéines plasmatiques et est éliminée par plusieurs voies métaboliques, ce qui rend son maniement difficile, avec une adaptation quotidienne à l'aide de tests de coagulation. Au cours des années 1960-70, différentes méthodes ont permis de réduire et d'homogénéiser la taille des chaînes autour de 5000 daltons (Héparines dites de Bas Poids Moléculaire, HBPM), rendant plus prédictibles la pharmacocinétique et l'effet anticoagulant. Une dernière étape a été la synthèse chimique du motif pentasaccharide (fondaparinux) par l'équipe française de J. Choay en 1986.

Dans les années 1930, K.P. Link, enquêtant sur la mortalité massive et inexplicée du bétail dans plusieurs fermes de l'Etat du Wisconsin, découvrit la présence d'un composé toxique dans le fourrage. Il identifia le dicoumarol, un antagoniste de la vitamine K (AVK). Le dicoumarol interfère avec le cycle de la vitamine K, indispensable à la synthèse hépatique de plusieurs facteurs de coagulation compétents, expliquant la mort par hémorragie des animaux intoxiqués. Dans les années 1960, plusieurs dérivés du dicoumarol (coumariniques, indanedione) ont été introduits. Contrairement aux héparines, qui ne sont actives que par voie parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée), les AVK sont actifs par voie orale, ce qui permet leur usage pour les traitements de longue durée. Ils sont cependant de manipulation difficile⁴ et ont été largement remplacés par les anticoagulants oraux directs (AOD).

Les anticoagulants oraux directs (AOD), introduits dans les années 2010 sont de petites molécules chimiques ayant pour cible le site actif d'une enzyme de la coagulation, la thrombine (facteur IIa, ...*gatrans*), ou le facteur Xa (...*xabans*). Ces médicaments sont au moins aussi efficaces que les AVK dans la plupart des indications, avec un risque de saignement moindre. Ils ne nécessitent pas de contrôle biologique, sont administrés par voie orale une ou deux fois par jour, à des doses standard ou réduites dans des situations définies dans les essais cliniques.

4. L'effet anticoagulant des AVK nécessite une période de stabilisation d'au moins sept jours et varie selon les individus et dans le temps, selon le régime alimentaire plus ou moins riche en vitamine K, l'absorption digestive, la fonction hépatique, ce qui expose à un risque de saignement en dépit d'un contrôle régulier par un test de laboratoire pour adapter la posologie.

Le premier antiplaquettaire connu fut l'aspirine (Montinari *et al.*, 2019). Les propriétés antalgiques et antipyrétiques de l'écorce de saule sont rapportées dans les papyrus égyptiens et sumériens et les traités de médecine d'Hérodote et Pline le Jeune. Le principe actif n'a été identifié qu'au XIX^e siècle : salicine, acide salicylique, acide acétylsalicylique. Ce dernier, synthétisé par F. Hoffman-Bayer en 1897, devint l'aspirine dont le mode d'action a été élucidé dans les années 1970, ce qui valut à Sir J. Vane, S. Bergström et B. Samuelsson le prix Nobel de médecine en 1982 pour leur travaux sur les prostaglandines. L'aspirine cible une enzyme du métabolisme lipidique (*cyclooxygenase-1*) présente dans les plaquettes sanguines et essentielle à une boucle d'amplification de l'activation plaquettaire. Cette enzyme est ubiquitaire, présente dans de nombreux tissus, dont les cellules endothéliales et la muqueuse gastrique, mais l'effet de l'aspirine à faible dose (300-75 µg/j) est limité aux plaquettes.

À partir des années 1980-90, une seconde cible plaquettaire fut un récepteur purinergique membranaire P2Y₁₂. Le blocage de ce récepteur couplé aux protéines G de signalisation interrompt la boucle d'activation auto- et paracrine liée au relargage de l'adénosine diphosphate (ADP) des granules plaquettaires. Ces médicaments (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor) diffèrent par leur nature chimique, métabolisme, affinité pour P2Y₁₂ et réversibilité. Ils sont utilisés pour la plupart par voie orale, dans des indications différentes suivant le niveau de risque thrombotique.

Le blocage de l'accès du fibrinogène à l'intégrine membranaire $\alpha_{2b}\beta_3$ par l'éptifibatide ou le tirofiban, qui empêche toute agrégation plaquettaire, est réservé aux situations à très haut risque immédiat, en cardiologie interventionnelle lors de syndromes coronariens aigus. D'autres antiplaquettaires sont non-approuvés par les agences de médicaments européennes ou peu utilisés.

À partir des années 2000, l'association de deux médicaments antiplaquettaires (aspirine et antagoniste de P2Y₁₂) s'est imposée après implantation de stent coronarien, pour une durée d'au moins un an, suivie d'une monothérapie définitive selon le contexte. Il est aussi possible d'associer un AOD avec un antiplaquettaire dans des situations où co-existent des indications pour les deux types de médicaments.

Les limites actuelles des traitements antithrombotiques au long cours

Aucun médicament antithrombotique actuellement disponible, anticoagulant ou antiplaquettaire, n'est sans effet sur l'hémostase de sauvegarde. Plus le médicament est puissant comme antithrombotique, plus il s'accompagne d'un risque hémorragique. L'indication du traitement et ses modalités reposent sur les facteurs de risque thrombotique évoqués en prévention primaire et/ou sur les antécédents immédiats.

Concernant le risque de saignement, les AOD ont fait l'objet de nombreuses études sur ce sujet⁵. Le taux de saignements majeurs dans la pratique courante est supérieur à celui observé dans les essais de phase 3, sur lesquels repose l'enregistrement des

5. Il est possible d'établir un score de risque hémorragique sur la base de plusieurs items : l'âge au-delà de 70, *a fortiori* 80 ans, les grandes fonctions (reins, foie), les poids extrêmes, les antécédents hémorragiques et les comorbidités (diabète, cancer actif). Le risque de saignement majeur pour un même traitement peut varier de 1% à 20 % sur une période de deux ans. Doivent être pris en compte en outre les troubles du comportement et les interférences médicamenteuses chez les patients prenant plusieurs médicaments, certains auto-prescrits.

médicaments, mais qui excluent de leur recrutement les patients à risque hémorragique élevé, du fait de leur comparaison avec un groupe recevant des AVK. De fait, après la période initiale hospitalière, pour le traitement au long cours, la prescription des AOD à une dose inférieure à la dose recommandée est de l'ordre de 20% des patients en Europe. Enfin, un effet secondaire mineur, *a fortiori* majeur, réduit l'adhérence du patient à un traitement indéfiniment prescrit ce qui est le cas essentiellement pour les maladies thromboemboliques cardio- et neuro-vasculaires.

Au regard des projections épidémiologiques liées au vieillissement de la population dans les prochaines années, il est impératif de développer des médicaments antithrombotiques au moins aussi efficaces, mais mieux tolérés par les patients âgés.

L'immuno-thrombose, nouveau paradigme physiopathologique

Le concept d'immuno-thrombose (ou thromboinflammation), formalisé au début des années 2010 (Engelmann *et al.*, 2013), est retrouvé dans un nombre croissant de pathologies, en particulier microcirculatoires⁶.

La phylogénie explique la relation entre hémostasie, inflammation et défense innée. Dans la circulation systémique des invertébrés marins, un même type d'élément cellulaire nucléé, l'amoebocyte, assure réponse à l'infection et réparation tissulaire avec un système primitif de coagulation empêchant la fuite de l'hémolymphe. Les vertébrés non mammifères apparus il y a environ 500 millions d'années, poissons, oiseaux, amphibiens et reptiles, possèdent deux types cellulaires distincts : les leucocytes orientés vers la défense antimicrobienne et les thrombocytes, cellules nucléées plus proches des plaquettes. Chez les mammifères, apparus il y a environ 50 millions d'années, cette spécialisation se poursuit vers les différents types de leucocytes chargés de la défense immunitaire innée ou adaptative, et les plaquettes, désormais anucléées, chargées de l'hémostasie, qui s'enrichissent progressivement des outils moléculaires, récepteurs, cytosquelettes, cascades de signalisation, que nous leur connaissons. Ainsi, les plaquettes de mammifères ont des fonctions vestigiales de défense immunitaire et les leucocytes sanguins participent à l'hémostasie (Li *et al.*, 2017) par des mécanismes d'activation paracrine, réciproque et synergique.

Le lien entre leucocytes et coagulation est également important (Yong *et al.*, 2023). La circulation sanguine est une voie de dissémination des microorganismes pathogènes, et de cellules ou débris cellulaires issus des tissus (dont les cellules cancéreuses). La reconnaissance des motifs de ces éléments (*Pathogen/Damage-Associated Molecular Patterns*, PAMPs ou DAMPs) par des récepteurs membranaires déclenche une réponse des polynucléaires sanguins selon deux mécanismes distincts. Le premier, décrit à la fin du XIX^e siècle par Metchnikov (1845-1916), est la *phagocytose* (capture et digestion intracellulaire). Le second, décrit en 2004 sous le nom de « nétose », est l'extravasation d'un réseau de fibres d'acide désoxyribonucléique (ADN), histones et protéines antimicrobiennes produites par décondensation de la chromatine nucléaire. Ces *Nuclear*

6. Sepsis (ex : COVID19 et infarctus pulmonaire), ischémie reperfusion post-accidents vasculaires cérébraux, post-infarctus myocardiques ou lors de transplantations d'organes, d'accidents thromboemboliques veineux, de maladies neuro-dégénératives (maladie d'Alzheimer, sclérose multiple), de prééclampsie, de complications de la drépanocytose, d'hépatites stéatosiques non-alcooliques, de coups de chaleur, etc. (Martinod *et al.*, 2021).

Extracellular Traps (NETs) sont des filets déployés pour immobiliser et éventuellement tuer les microorganismes. La nétose est un mécanisme de défense inné, impliqué aussi dans les pathologies auto-immunes et inflammatoires, le développement des tumeurs primaires et métastatiques et, singulièrement, la thrombose. Les NETs rapidement dégradés dans le sang libèrent leurs composants élémentaires, dont les histones libres, reconnues comme DAMPs, activent les plaquettes sanguines, les polynucléaires et les cellules endothéliales, et l'ADN, surface électronégative, focalise le système contact (fig. 1). Enfin, la membrane des monocytes activés exprime le facteur tissulaire qui déclenche la coagulation.

Cette interrelation entre l'hémostase, l'inflammation et la défense immunitaire ouvre un champ très large pour la recherche de nouveaux médicaments.

Dissocier le risque thrombotique et le risque hémorragique

La plupart des protéines de la cascade enzymatique de la coagulation ont été découvertes chez des patients présentant une maladie hémorragique constitutionnelle (tels les facteurs VIII et IX des hémophilies A et B). Le déficit en facteur XI (FXI) échappe à la règle. Les sujets présentant un taux bas de FXI saignent peu et ont un moindre risque cardiovasculaire et thromboembolique veineux ; à l'inverse un taux élevé de FXI augmente ce dernier. Une étude sur des grands effectifs confirme la relation entre les variants génétiques du FXI et les accidents vasculaires cérébraux ischémiques.

Le FXI est apparu tardivement dans la phylogénie chez les mammifères. Lorsqu'il est activé, il intervient dans deux systèmes focalisés sur des surfaces chargées négativement (chaînes d'acides nucléiques, polyphosphates relargués par les plaquettes sanguines ou les microorganismes) : une voie d'amplification de la coagulation et un ensemble producteur des kinines, dit système contact (fig. 1). Le système contact est particulièrement mis en jeu dans les circulations sur des surfaces artificielles des équipements médicaux : circulations extracorporelles, hémodialyse, cathéters vasculaires, situations mal contrôlées par les anticoagulants actuels.

L'implication du FXI dans le risque thrombotique et son rôle accessoire dans l'hémostase de sauvegarde ont suscité le développement d'anti-FXI : oligonucléotides antisens, petites molécules ou anticorps monoclonaux dirigés contre le site actif enzymatique ou des sites allostériques (Badimon *et al.*, 2022). Ces différentes stratégies se distinguent par leur voie d'administration (orale ou parentérale) et leur pharmacodynamie, permettant une adaptation à la pathologie et à la durée du traitement. Plusieurs agents sont en phase avancée de développement clinique en comparaison avec un AOD ou un placebo⁷.

L'invalidation des gènes de plusieurs protéines plaquettaires (glycoprotéine VI - GPVI -, aquaporine-1, protéine-kinase C α 10) réduit la thrombose artérielle expérimentale sans effets significatifs sur le saignement. Une mutation homozygote invalidant GPVI est présente sans symptômes hémorragiques sévères chez 3% de la population chilienne

7. Les anti-FXI sont susceptibles de répondre à des situations actuellement non ou mal couvertes par les médicaments actuels : grand âge, insuffisance rénale sévère, reprise d'une anticoagulation après un saignement majeur, traitement antiplaquettaire combiné, cancers à risque hémorragique, interférences médicamenteuses, circulations extra-corporelles et équipements médicaux implantés. L'enregistrement éventuel de ces nouveaux médicaments dans ces indications peut être envisagé à la fin de la présente décennie.

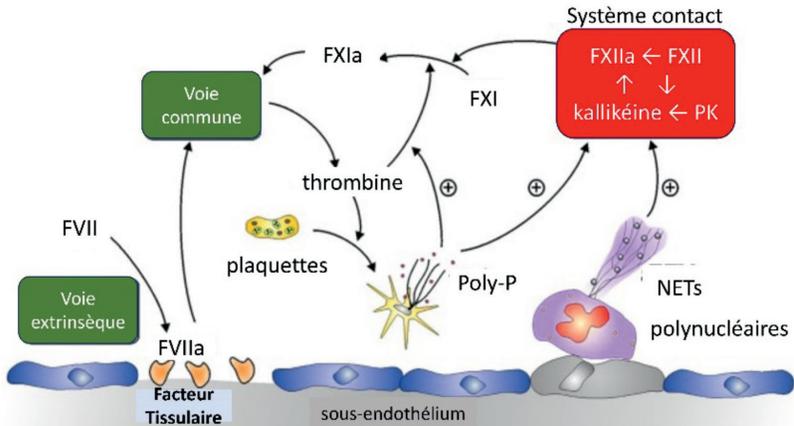


Fig. 1 : le facteur XI dans le système de la coagulation et de la défense immunitaire

La coagulation est initiée par la voie dite extrinsèque lorsque le facteur tissulaire (FT) sous-endothélial accède au FVII plasmatique et l'active. Le complexe FVIIa-FT déclenche une cascade d'étapes protéolytiques (voie commune) qui génère des traces de thrombine, lesquelles activent les plaquettes. Les plaquettes activées focalisent, amplifient et accélèrent à leur surface les réactions de la voie commune. Elles relarguent en outre des polyphosphates (Poly-P) sur lesquels le FXI est activé (FXIa) par la thrombine et le facteur XIa renforce la voie commune de coagulation. Cet ensemble de rétroactions positives relève de l'hémostase de sauvegarde (voies vertes). L'activation de cellules de défense immunitaire, par exemple dans un contexte de sepsis (ici polynucléaires libérant des NETs) va générer de l'ADN libre, surface électronégative qui focalise les protéines du système contact, pour produire des protéines de défenses (kinines) et dans le même temps, activer le FXI (voie rouge).

(Nagy *et al.*, 2020). GPVI est une protéine transmembranaire à motif immuno-récepteur ITAM. La liaison de GPVI au collagène fibrillaire renforce l'activation plaquettaire par une cascade de signalisation cytoplasmique (fig. 2 A, B). Sous l'effet de celle-ci, les plaquettes relarguent dans la circulation des agonistes plaquettaires et leucocytaires et des microvésicules fortement procoagulantes (Agbani *et al.*, 2023). Un fragment d'anticorps monoclonal humanisé (Fab) anti-GPVI (glenzocimab, fig. 2 C) réduit le risque thrombotique, sans affecter l'hémostase ni le système inflammatoire dans différents modèles expérimentaux. Les premiers essais cliniques en association à un thrombolytique à la phase aiguë d'un accident vasculaire cérébral ischémique ont montré un profil favorable, vis-à-vis du risque d'hémorragie intra-cérébrale lors de la revascularisation. Si les essais de phase 3 en cours confirmaient la réduction de mortalité et/ou des séquelles neurologiques, le glenzocimab serait le premier médicament antiplaquettaire utilisables dans les situations à haut risque hémorragique.

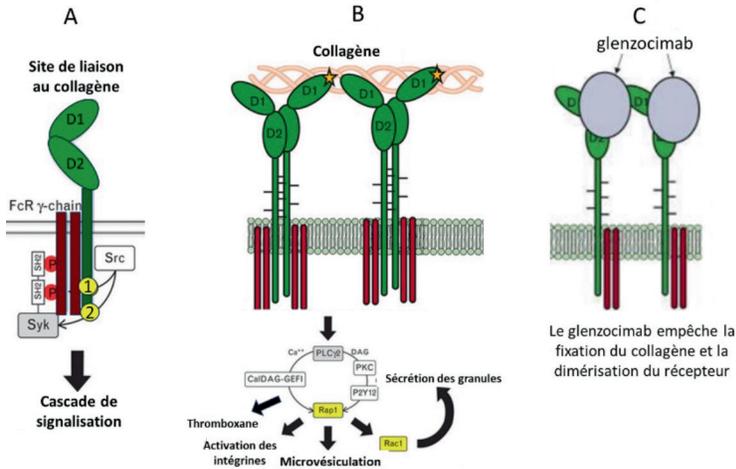


Fig.2 : la GPIIb/IIIa membranaire, récepteur d'activation plaquettaire

A : GPIIb/IIIa est une protéine plaquettaire transmembranaire ITAM (associée à une chaîne Fc γ). La partie extracellulaire porte le récepteur de son ligand principal, le collagène fibrillaire sous-endothélial. Le domaine intracellulaire est couplé à des tyrosine-kinases chargées de transmettre le signal d'activation plaquettaire. B : le regroupement membranaire et la dimérisation de GPIIb/IIIa sous l'effet de la liaison au collagène induisent la transmission d'un signal puissant et déclenche l'activation d'intégrines membranaires, la production d'un second messager lipidique (thromboxane A₂), la sécrétion des granules intra-plaquettaires et une dynamique membranaire qui conduit à une entrée rapide de l'eau et du calcium extracellulaire, à la redistribution des amino-phospholipides membranaires et à l'émission de microvésicules procoagulantes. C : le glanzocimab (CT017, Acticor Biotech) bloque la liaison de GPIIb/IIIa au collagène, son regroupement et sa dimérisation et réduit la réponse plaquettaire, en particulier sur les plaques d'athérosclérose (Alenazy *et al*, 2023).

L'Astronaute et l'Ours (fable)

En 2020, le premier cas de thrombose veineuse dans la station spatiale internationale fut publié (Auñón-Chancellor *et al.*, 2020). Au cours du vol, dans le cadre d'un programme d'étude sur les vols de longue durée, les astronautes devaient enregistrer quotidiennement par échographie-doppler le flux de la veine jugulaire interne gauche, principale voie de retour du sang vers le cœur dans ces conditions⁸. Les images étaient directement transmises à la Terre. À J50, un des passagers a présenté une image évocatrice d'un thrombus occlusif du vaisseau. L'équipe médicale retint le diagnostic, et du fait de l'incertitude, bien que le passager soit asymptomatique, un traitement anticoagulant standard a été entrepris avec les médicaments embarqués (HBPM sous-cutané, puis AOD jusqu'à J90). Le vol s'est poursuivi sans incident en dépit de la persistance de l'image suspecte, jusqu'au retour sur Terre quelques jours après l'arrêt

8. La microgravité dans l'espace induit un basculement des fluides sanguins de la partie basse vers la partie haute du corps, entraînant une distension des chambres cardiaques et des veines de la tête et du cou, sans conséquences majeures jusqu'à ce jour.

du traitement. Cette publication a appelé des réponses mettant en question la réalité d'un thrombus occlusif, mais elle a souligné le besoin de biomarqueurs utilisables en vol et probablement d'une prévention médicamenteuse adaptée pour les vols de très longue durée associés à une exposition aux radiations cosmiques génératrices d'un stress oxydatif pro-inflammatoire (ex : Mars).

Dans le même temps, treize ours bruns (*Ursus arctos*) vivant en liberté en Scandinavie et localisés par GPS dans leurs lieux d'hibernation et leur habitat d'été, ont accepté de donner un peu de sang veineux par ponction jugulaire sous anesthésie apaisante. Il est bien établi chez l'homme que l'immobilisation de courte durée (trauma, chirurgie, accouchement, etc.) se complique d'accidents thrombo-emboliques veineux, à l'inverse de l'immobilisation de longue durée (paralysie) qui ne nécessite pas de prévention médicamenteuse. Aucune espèce hibernante ne présente de thrombose pendant l'immobilité hivernale. La comparaison du protéome plaquettaire analysé par spectrométrie de masse entre les deux périodes de vie des ours a révélé l'effondrement d'une protéine de choc thermique (Hsp47) appartenant à la famille des serpines mais sans effet inhibiteur de sérine protéase (Thienel *et al.*, 2023). L'article est enrichi de résultats complémentaires à l'aide de modèles expérimentaux, étendus à d'autres mammifères et reproduits dans un essai clinique chez l'homme en décubitus dorsal de 27 jours. Les auteurs concluent que la régulation négative de Hsp47 est un mécanisme de protection contre la thrombose dans les situations d'immobilisation, conservé au sein des espèces, et suggèrent que Hsp47 pourrait être une cible thérapeutique lors de situations à risque thrombotiques, incluant les vols spatiaux de longue durée. La manipulation directe de Hsp47 ne serait pas sans risque⁹, mais ces résultats renforcent l'intérêt porté à son ligand plaquettaire GPVI¹⁰.

Conclusion

Après une longue période de découvertes empiriques ou par sérendipité, les traitements antithrombotiques ont été développés dans la seconde moitié du XX^e siècle sur la base des progrès de la biologie, de la génétique et de la clinique. L'émergence des thérapeutiques ciblées, des essais cliniques de méthodologie rigoureuse et de grands effectifs, accompagnés par la mise en place d'agences nationales et internationales d'évaluation des médicaments avant et après leur mise sur le marché (pharmacovigilance), ont conduit à un progrès continu qui a contribué à la réduction de la mortalité par accidents thrombotiques vasculaires.

Le XXI^e siècle voit apparaître de nouveaux paradigmes physiopathologiques, des approches bio-inspirées et des structures permettant de confronter à très large

9. L'expression accrue de Hsp47 et de collagène induit des fibroses pulmonaires, intestinales ou rénales, et les déficits génétiques en Hsp47 (mutations de *SerpinH1*) sont responsables d'une maladie rare, l'ostéogénèse imparfaite (« maladie des os de verre »).

10. Hsp47 est une protéine chaperonne du réticulum endoplasmique des fibroblastes, nécessaire au repliement des fibres de collagène et à leur sécrétion extracellulaire. Hsp47 est présente dans les mégacaryocytes (progéniteurs des plaquettes) et dans le système tubulaire dense des plaquettes. Lors de l'activation des plaquettes, elle est mobilisée à la membrane et permet la dimérisation de GPVI (AlOuaed *et al.*, 2023). Ainsi, Hsp47 est l'agent d'une boucle d'activation plaquettaire pro-coagulante et pro-thrombotique *via* GPVI.

échelle les données médicales (phénotypes), biologiques (protéomes) et génétiques (génomome entier) de populations d'origines diverses, pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. En recherche pharmaceutique, de nouveaux modèles d'évaluation précliniques en laboratoire (cultures cellulaires 3D, micro fluidique) réduisent le recours aux modèles animaux et l'intelligence artificielle devrait accélérer l'étude des relations structure-activité, le design moléculaire *de novo*, la prédiction des étapes de synthèse et du métabolisme du médicament. Les équipes européennes sont particulièrement bien placées pour répondre à ces défis (Akbulut *et al.*, 2023).

Les nouveaux traitements antithrombotiques au long cours, mieux adaptés aux patients fragiles et à ceux en situations actuellement mal contrôlées ou en impasse thérapeutique, contribueront à la réduction de la mortalité et des handicaps des accidents vasculaires au cours des prochaines années.

Bibliographie

Agbani, Ejaife O. *et al.*, « Platelet procoagulant membrane dynamics : a key distinction between thrombosis and hemostasis ? », *Blood Adv.*, 2023, 7:1615-1619.

Akbulut, Asim Cengiz *et al.*, « Blood coagulation and beyond : position paper from the Fourth Maastricht Consensus Conference on Thrombosis », *Thromb Haemost.*, 2023, 123:808-839.

Alenazy, Fawaz O. *et al.*, « Amplified inhibition of atherosclerosis plaque-induced activation by glenzocumab with dual antiplatelet therapy », *J Thromb Haemost.*, 2023, 21:3236-3251.

AlOuda, Sarah K. *et al.*, « Role of heat shock protein 47 in platelet glycoprotein VI dimerization and signaling », *Res Pract Thromb Haemost.*, 2023, 7:e102177.

Auñón-Chancellor, Serena M. *et al.*, « Venous thrombosis during spaceflight », *N Engl J Med.*, 2020, 382:89:90.

Badimon, Juan J. *et al.*, « Factor XI/XIa Inhibition: The Arsenal in development for a new therapeutic target in cardio- and cerebrovascular disease », *J. Cardiovasc. Dev. Dis.*, 2022, 9-437.

Bagot, Catherine N., « Virchow and his triad : a question of attribution », *Br J Haematol.*, 2008, 143:180-90.

Engelmann, Bernd *et al.*, « Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity », *Nat Rev Immunol.*, 2013, 13:34-45.

Heestermans, Marco *et al.*, « Anticoagulants : a short history, their mechanism of action, pharmacology, and indications », *Cells*, 2022, 11:3214.

Li, LiangYao *et al.*, « Platelets as autonomous drones for hemostasis and immune surveillance », *J Exp Med.*, 2017, 214:2193-2204.

Martinod, Kimberly *et al.*, « Immunothrombosis and thromboinflammation in host defense and disease », *Platelets*, 2021, 32:314-324.

Montinari, Maria Rosa *et al.*, « The first 3500 years of aspirin history from its roots. A concise summary », *Vascul Pharmacol.*, 2019, 113 :1-8.

Nagy, Magdolna *et al.*, « Flow studies on human GPVI-deficient blood under coagulating and noncoagulating conditions », *Blood Adv.*, 2020, 4:2953-2961.

Norsk, Peter, « Adaptation of the cardiovascular system to weightlessness : surprises, paradoxes and implication for deep space missions », *Acta Physiologica*, 2020, 228:e13434.

Stanger, Livia *et al.*, « Antiplatelet strategies : past, present, and future », *J Thromb Haemost.*, 2023, 21:3317-3328.

Thienel, Manuela *et al.*, « Immobility-associated thromboprotection is conserved across mammalian species from bears to humans », *Science*, 2023, 380:178-187.

Yong, Jun *et al.*, « Rethinking coagulation : from enzymatic cascade and cell-based reactions to a convergent model involving innate immune activation », *Blood*, 2023, 142:2133-2145.

Wafa, Hatem A. *et al.*, « Burden of stroke in Europe », *Stroke*, 2020, 51:2418–2427.

