

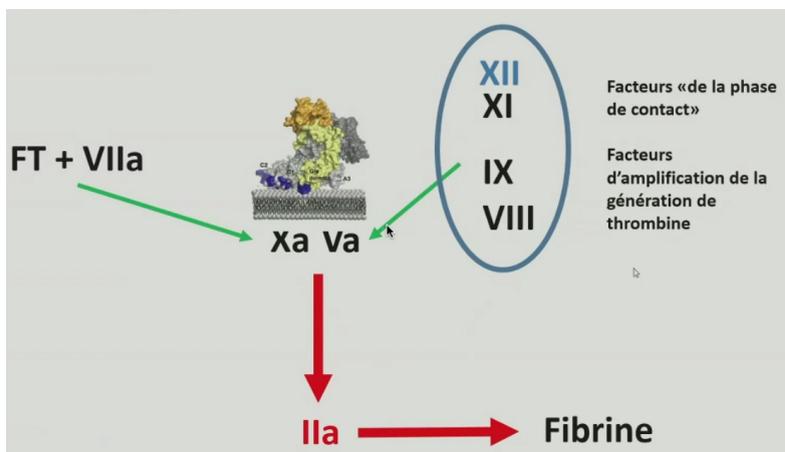
Vers de nouveaux anticoagulants

Prof. P. Fontana

On parle bien aujourd'hui de nouveaux "nouveaux anticoagulants".

Les anticoagulants c'est un siècle d'histoire, avec l'héparine il y a plus de 100 ans, suivie des anti-vitamine K 25 ans plus tard. La saga des anticoagulants oraux directs ACODs, commence elle dans les années 2000.

Un rappel sur l'hémostase est nécessaire pour expliquer ces anticoagulants à venir. Il s'agit d'un changement de phase liquide en solide, en restant à la même température.



Au niveau de la brèche vasculaire, le facteur tissulaire FT active VIIA, qui active Xa. Cela permet de faire un peu de IIa (thrombine). C'est insuffisant, mais cela permet d'activer les facteurs d'amplifications de la génération de IIa: XI, IX et VIII, → Va activé, qui va se lier à Xa (prothrombinase) et permettre une plus grande génération de IIa.

Ces facteurs de la phase de contact, XI et XII, régulent l'activation de VIII et IX. Travailleurs de l'ombre, ils ont été ignorés dans la recherche de régulation de la coagulation, au profit des facteurs directement impliqués dans la génération de thrombine.

Les anticoagulants actuels présentent de nombreux inconvénients: risque de saignements majeurs (~3%/an), thrombopénie induite par l'héparine...le choix est limité dans certaines maladies: insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère, les valves mécaniques..

Dans la nature, le déficit en facteur XII n'est pas associé à un risque hémorragique et ne semble pas protéger des thromboses, alors que le déficit en facteur XI présente un risque hémorragique hétérogène avec moins de thromboses veineuses.

Au vu du rôle de FXI dans la progression du thrombus plutôt que dans l'hémostase initiale, il pourrait être un élément intéressant à utiliser pour l'anticoagulation.

Dans l'évolution de la coagulation, les facteurs XI et XII sont bien les derniers à arriver dans la cascade, mais c'était tout de même il y a 55 millions d'années. Il faut rester critique sur les conséquences potentielles que pourrait avoir leur inhibition.

Des souris avec une thrombose de la veine cave ont un profil dose-réponse similaire entre la warfarin et l'anti-XI, pour la dissolution du thrombus. Par contre le saignement est beaucoup plus faible sous anti-XI comparé à la warfarin.

Mécanismes d'action potentiels

Oligonucléotides antisens empêche la traduction en protéine en se fixant sur l'ARNm.	Les anticorps (xxmab)	Les molécules (Milvexian, Asundexian), inhibent le FXIa
- administration IV ou SC - Plusieurs semaines nécessaires pour une efficacité optimale - Peut être donné 1x/sem ou 1x/mois - pas d'élimination rénale ni d'interaction alimentaire ou médicamenteuse	- Administration IV ou SC 1x/mois - Efficacité rapide (heures) - Demie-vie de plusieurs mois - Pas d'élimination rénale - Pas d'interactions alimentaires ni médicamenteuses	- Administration orale, 1-2x/jour - Efficacité rapide (minutes/heures) - Demie-vie 12-15h - Peu d'élimination rénale (<20%) - Interactions possibles (CYP)

La plupart des études sorties sont de phase 2 et de nombreuses études de phase 3 sont en cours. Ces anticoagulants sont donc utilisés depuis des années.

Plusieurs études se concentrent sur des niches de patients pour lesquels les anticoagulants actuels fonctionnent moins bien: hémodialyse, thromboses veineuses sur cancer intestinal ou urinaire, thromboses sur cathéter de chimiothérapie.

L'orateur a choisi deux études pour exemple.

1. [l'Abelacimab en prévention de la thrombose lors de pose de prothèse du genou.](#)

C'est une étude de non-infériorité sur 412 patients, âgés de 18 à 80ans, qui sont répartis en 4 groupes: 3 dosage d'abelacimab (Ac anti-XI) et un groupe contrôle enoxaparin 40mg.

Les patients n'ont pas d'insuffisance rénale, reçoivent 1 dose à 4-8h post-op, et sont suivis 110 jours.

A 3 jours de l'injection, tous les dosages provoquent une inhibition complète du FXI. A 10 jours, le plus bas dosage montre une récupération partielle du FXIa. A 30 jours, l'effet s'estompe pour tous les dosages.

L'abelacimab (>75mg) se montre supérieur à l'énoxaparine pour la prévention de thrombose après prothèse du genou. Les évènements retrouvés sont principalement des thromboses distales asymptomatiques, considérées comme une procuration correcte pour les thromboses symptomatiques. .

Peu d'hémorragies sont présentes dans tous les groupes. (0 enoxaparine, 0 à 150mg abela)

2. [Asundexian après un infarctus du myocarde](#), en plus du traitement standard

C'est une étude courageuse, car nombre d'études combinant un anticoagulant avec un anti-plaquettaire se sont cassées la figure...

Ils testent 3 dosages (10/20/50mg) contre un placebo, sur 1600 patients répartis 1:1:1:1, en plus du traitement post-infarctus

Patients: 51% STEMI, 99% stent, 80% aspirine + ticagrelor ou prasugrel, IR \geq 30ml/min

L'étude est basée sur la sécurité, avec comme issue primaire les hémorragies cliniquement significatives et les hémorragies majeures. Il y a 9% d'événements au cours de l'étude.

L'issue secondaire d'efficacité est composite: Mort vasculaire + infarctus + AVC + thrombose du stent. Il y a 6% d'événements au cours de l'étude.

Pas de différence majeure dans le risque de saignement majeur par rapport au placebo, ni de différence majeure dans la prévention de la thrombose.

Même avec des antiplaquettaires puissants, l'utilisation de cet anticoagulant semble sûre, bien que d'autres études avec plus de patients soient nécessaires (n=400).

Asundexian est recherché dans d'autres maladies : FA, thrombose post-op et liée au cancer, thrombose liée à l'insuffisance rénale chronique, AVC non cardioembolique, COVID...

Les sociétés savantes se préoccupent des actions à prendre lors de procédure invasive urgente ou lors d'une hémorragie, puisque certains de ces médicaments ont des demi-vies très longues. Quelques solutions sont proposées

- Acide tranexamique: stabilisation du thrombus, bonne idée
- Facteur XI: Peu accessible (\emptyset CH), thrombogène +++, difficile à manier, complexe
- Plasma frais congelé: contient peu de facteur XI, même problème.
- rFVIIa: pourrait être efficace combiné à l'A tranexamique...(études sur le lapin)
- Antidotes spécifiques: anticorps anti milibexian pourrait fonctionner (étude en cours)
- Le "secret": on nous en parle dans la partie b de ce colloque

Conclusion

Ces nouveaux anticoagulants ont un profil de risque prometteur, avec un pharmacocinétique permettant le traitement des insuffisants rénaux sévères. Ils semblent efficaces en tout cas dans la prévention de la MTEV, bien qu'il reste de nombreuses questions.

La mise sur le marché commencera probablement pour les patients en insuffisance rénale et autres maladies complexes à anticoaguler actuellement, après mise en place de protocoles.



Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch