



Commentaires

Anticoagulants et antithrombotiques : du passé au présent et à l'avenir.

Anticoagulant and antithrombotic: from past to present and future.

Samama M.M.

- Roskam a été l'un des premiers chercheurs à découvrir le **rôle essentiel des plaquettes dans l'hémostase primaire**.

Il a, en particulier, étudié les fonctions d'**adhésion des plaquettes à l'endothélium vasculaire**, « **primum movens** » de l'hémostase.

- Plusieurs années plus tard, la découverte de glycoprotéines récepteurs plaquettaires à l'ADP, par exemple, a conduit à une meilleure compréhension de l'agrégation plaquettaire d'une part, et à la mise au point d'agents antiagrégants plaquettaires depuis l'**aspirine** jusqu'au **clpidogrel** ou **Plavix®**, aux inhibiteurs de la glycoprotéine IIb-IIIa (**Reopro**, **tirofiban**, **eptifibatide**) et à ceux du récepteurs PY12 de l'ADP (**ticlopidine**, **clopidogrel**, **prasugrel**).
- La recherche d'antiplaquettaires actifs par voie orale avec un bon rapport bénéfice-risque se poursuit activement.
- La découverte par « **serendipity** » de l'héparine par **Jay MacLean en 1916** a rendu possible la chirurgie cardiovasculaire, une fois réussie la purification des préparations d'héparine, initialement très faiblement actives.
- L'emploi de l'héparine non purifiée des premières préparations explique les résultats négatifs des premières expérimentations et les réussites expérimentales obtenues parallèlement à l'obtention de préparations de **Liquemine®** utilisée par Roskam.

Ce spécialiste belge a montré les étapes successives de l'hémostase *in vivo* au niveau d'une brèche vasculaire avec la formation dans une première étape d'un **thrombus blanc** appelé le « **clou hémostatique** » en plaquettes agrégées entre elles.

- **L'injection intraveineuse d'héparine prolonge le temps de saignement.**

Notion intéressante, ces travaux ont précédé la découverte de l'**antithrombine** ou **AT** (anciennement appelée **AT III**), anticoagulant physiologique à action lente qui devient immédiate, en présence d'héparine.

- Après les premiers cas d'utilisation avec succès de l'héparine IV dans le traitement de la thrombose veineuse et la prévention de sa complication l'embolie pulmonaire, l'**héparine calcique**, **Calciparine®** prend une place importante dans la prophylaxie des accidents postopératoires avec les travaux remarquables de *V. Kakkar*.
- Un peu plus tard, l'avènement des **héparines de bas poids moléculaire (HBPM)** est une date cruciale dans l'histoire des héparines.
- Elle est parallèle à la découverte des **activités anti-FXa et anti-FIIa ou thrombine des HBPMs**.

Ainsi, bien longtemps après la découverte de l'héparine, son mode d'action allait être découvert aboutissant au paradoxe que l'héparine n'est pas une substance anticoagulante *stricto sensu* puisqu'elle le devient en présence de l'AT, et que la partie de la molécule qui se lie ainsi, est un pentasaccharide.

L'équipe *Choay* allait réussir à préparer bien difficilement par synthèse chimique cette substance devenue un médicament le **Fondaparinux** ou **Arixtra®**.

L'**activité anti-Xa exclusive** de ce composé a mis un point final à la discussion entre les chercheurs qui attribuent l'activité anti-thrombotique des héparines à l'action anti-IIa, négligeant le rôle de l'activité anti-Xa jugée accessoire.

Ainsi, le fondaparinux à activité exclusivement anti-Xa est indiscutablement doué de propriétés anti-thrombotiques chez l'animal et chez l'homme.