

Les anticoagulants de synthèse

MAURICE PETITOU • JEAN-MARC HERBERT

Les médicaments anticoagulants sont essentiels pour combattre la maladie thromboembolique veineuse. Se fondant sur l'analyse d'anticoagulants naturels, les chimistes ont synthétisé de nouveaux médicaments.

Le désordre le plus fréquent du système circulatoire est la maladie thromboembolique veineuse : elle se manifeste initialement par une phlébite localisée dans les veines profondes des jambes, puis se complique parfois par une occlusion des vaisseaux sanguins, ou thrombose, qui évolue, dans un à deux pour cent des cas, vers une embolie pulmonaire fatale. En outre, chez un tiers de malades, il en résulte un syndrome post-thrombotique, souvent très handicapant. Un individu sur 1 000 est atteint dans les pays industrialisés, et la maladie grève lourdement les ressources du système de santé.

La cause ? Une coagulabilité excessive du sang. Normalement, celui-ci est maintenu dans un état de fluidité optimale grâce au « système de la coagulation », un ensemble de réactions biochimiques où des enzymes (la thrombine et d'autres « facteurs ») produites à partir de précurseurs inactifs (la prothrombine et divers autres facteurs) s'activent en cascade. Ces réactions aboutissent à la modification d'une protéine du plasma, le fibrinogène, qui est transformé en fibrine, élément essentiel du caillot sanguin. Normalement le système de la coagulation est finement réglé par d'autres protéines, parmi lesquelles l'antithrombine ; la régulation limite à la fois les hémorragies et la coagulation.

La coagulation du sang étant la cause de la thrombose, les médecins ont naturellement utilisé des composés anticoagulants comme antithrombotiques. On inhibe la coagulation du sang de deux façons.

La première consiste à réduire la concentration du sang en facteurs de coagulation, en limitant l'action de la vitamine K, qui assure leur biosynthèse : les médicaments utilisés sont les antivitamines K.

Ces produits sont administrés par voie orale, mais ils agissent très longtemps, de sorte que les médecins évitent difficilement les surdosages qui provoqueraient des hémorragies : tout au long du traitement, c'est-à-dire parfois à vie, les médecins adaptent les doses de chaque patient et suivent minutieusement (par des dosages sanguins réguliers) l'efficacité anticoagulante et le risque hémorragique. De surcroît, l'utilisation des antivitamines K est parfois compliquée par de nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires.

La seconde façon de réduire la coagulation consiste à bloquer les facteurs de la coagulation. Soit un inhibiteur direct se fixe sur le site actif d'une enzyme et inhibe cette dernière, soit un inhibiteur indirect active l'inhibiteur normal de la coagulation : l'antithrombine.

L'hirudine est le seul inhibiteur direct de la thrombine qui soit utilisé aujourd'hui : la molécule est une petite protéine (un enchaînement de 65 acides aminés) qui fut initialement extraite des glandes salivaires de la sangsue et qui est aujourd'hui produite par génie génétique. En raison de sa nature chimique, cette molécule est seulement administrable par injection. Divers laboratoires pharmaceutiques explorent d'autres inhibiteurs directs, inspirés de pep-

tides (des enchaînements d'acides aminés encore plus courts) présents dans l'estomac des moustiques ou des tiques, ou dans la salive des chauves-souris.

Nous nous sommes davantage intéressés aux inhibiteurs indirects, qui, nous l'avons vu, sont ainsi nommés parce qu'ils agissent par l'intermédiaire de l'antithrombine. Présente dans le sang en concentration relativement élevée, l'antithrombine a la propriété remarquable d'être activable par une déformation : elle limite alors la coagulation. Dans l'organisme, ce « changement de conformation » est provoqué par des molécules de la famille des glucides nommées héparane sulfate, présentes à la surface des vaisseaux sanguins (voir la figure 6).

Les inhibiteurs indirects de la classe des héparines activent l'antithrombine à la manière de l'héparane sulfate. Ils ont été introduits vers la fin des années 1930, bien avant que l'on élucide le mécanisme de leur action anticoagulante (ce travail eut lieu seulement au cours des années 1970).

Des molécules perfectibles

Initialement extraites des poumons de bovins et aujourd'hui récupérées à partir d'intestins de porc, les héparines ont un effet immédiat ou à très court terme, ce qui évite les surdosages. En revanche, leur emploi fait courir un risque de thrombopénie (chute du nombre de plaquettes sanguines circulantes), un effet secondaire plus difficilement acceptable que le faible

risque hémorragique lié à leur mécanisme d'action direct.

Bien que très largement utilisée, l'héparine n'est donc pas l'antithrombotique parfait. Examinons sa structure pour comprendre l'origine de ses défauts. La molécule est ce que l'on nomme communément un glucide ou un sucre.

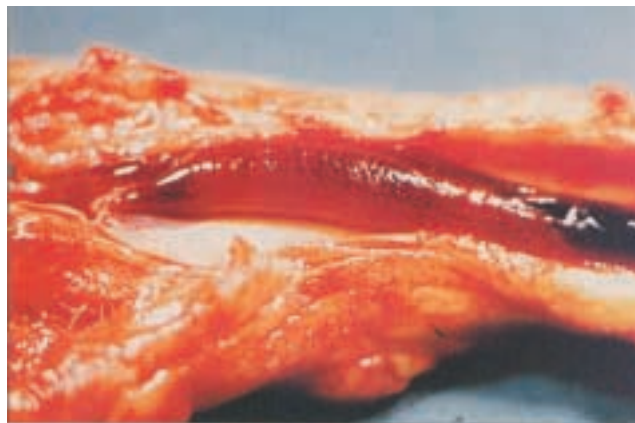
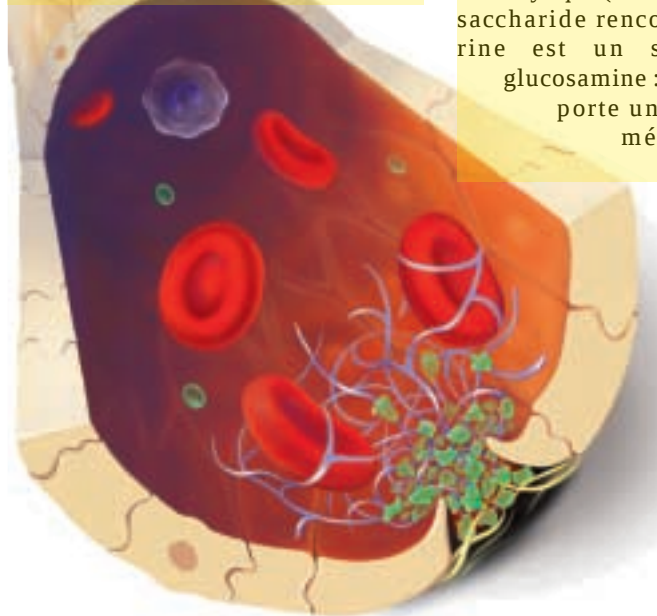
Pour les chimistes, c'est un polysaccharide, c'est-à-dire un enchaînement de sous-unités : les mono-

saccharides. Ces derniers sont des molécules dont le squelette comprend trois à neuf atomes de carbone qui sont liés à des groupes hydroxyle ($-OH$), et aussi, très souvent, à des groupes chimiques variés (voir la figure 6).

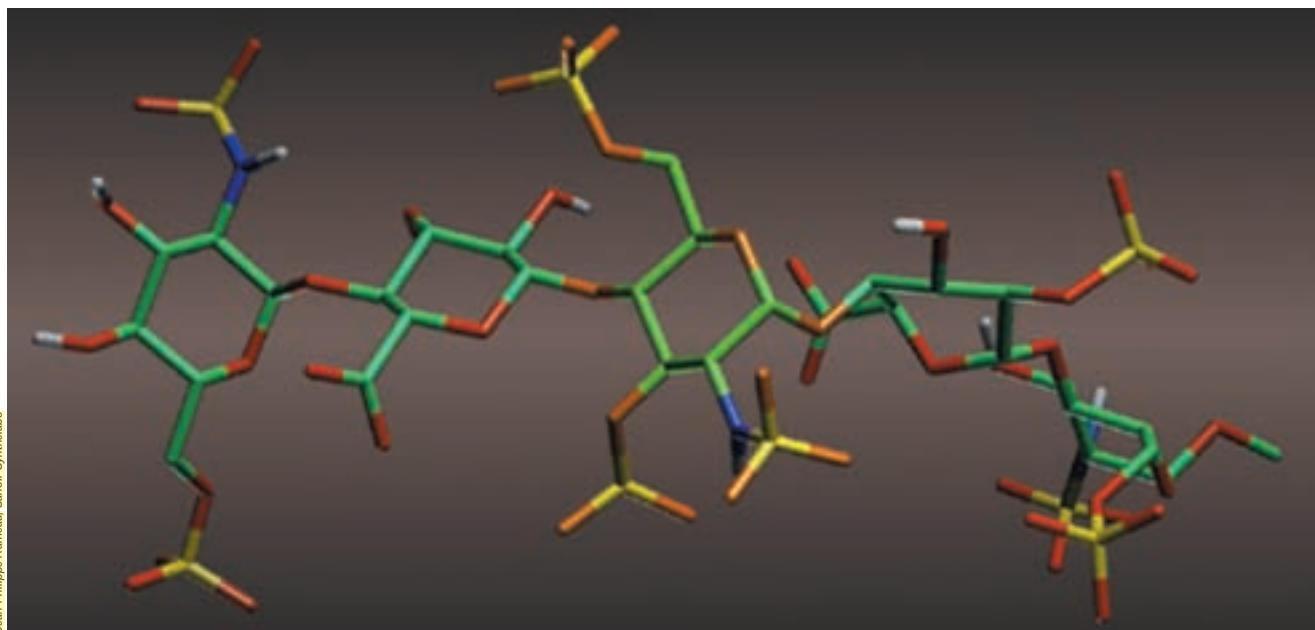
Par exemple, un monosaccharide sur deux, dans l'héparine, est un «acide uronique», où un atome d'oxygène et cinq atomes de carbone sont liés en un cycle hexagonal, qui porte, en plus d'atomes d'hydrogène, deux groupes hydroxyle et un groupe acide carboxylique ($-COOH$). L'autre monosaccharide rencontré dans l'héparine est un sucre aminé, la glucosamine : le cycle hexagonal porte un groupe hydroxyméthyl ($-CH_2OH$) et un groupe amine

($-NH_2$). En raison des divers groupes portés par les monosaccharides, tels les groupes sulfonate ($-SO_3^-$), l'héparine est fortement chargée négativement et, de ce fait, interagit par des forces électrostatiques avec de nombreuses protéines qui ont, dans l'organisme, une charge électrique positive.

Comme la thrombine était une des protéines auxquelles se liait l'héparine, on a longtemps cru que l'activité anticoagulante de cette dernière était due à ses charges électriques. Au point, même, que des chimistes ont cherché de nouvelles molécules d'action analogue à celle de l'héparine en ajoutant des groupes sulfonate à divers polymères naturels ou synthétiques. Non seulement ils ont échoué, mais on



Sano/Synthelabo



Jean-Philippe Rameau, Sano/Synthelabo

1. UN THROMBUS se forme quand la paroi vasculaire est lésée (*en haut à gauche*). Des cellules nommées plaquettes se fixent alors à la lésion, formant la base d'un caillot qui est consolidé par une protéine, la fibrine. La figure en haut à droite montre un thrombus qui s'est formé dans la veine poplitée humaine (derrière le genou), à la suite d'une phlébite grave. Pour éviter celle-ci et ses complications, on administre des médicaments anticoagulants, qui réduisent la coagulabilité du sang. En bas,

on a ainsi représenté une molécule de synthèse qui active l'antithrombine, une protéine qui inhibe la coagulation du sang. Cette molécule, synthétisée récemment, est un pentasaccharide, c'est-à-dire un glucide composé de cinq sous-unités (*la sous-unité centrale est d'une couleur plus vive*). Elle a été mise au point à partir d'analyses de l'héparine, médicament couramment administré comme anticoagulant et que l'on extrait aujourd'hui de l'intestin du porc.