

## « Make anticoagulation great again »

### Les héparines

Les héparines sont des anticoagulants pour administration intraveineuse très largement utilisés en milieu clinique [1]. On estime qu'environ un milliard de doses d'héparines sont produites chaque année, dans un marché mondial connaissant une croissance rapide nourrie par le vieillissement des populations et l'incidence progressive des maladies cardiovasculaires. Les héparines sont des polysaccharides linéaires polyanioniques constitués d'unités disaccharidiques trisulfatées faites d'acide uronique et de glucosamine (figure 1). Leur activité biologique provient de leur capacité à se lier puis à accélérer la vitesse à laquelle l'antithrombine inhibe les protéases à sérine telles que le facteur Xa et la thrombine. Ces protéases sont impliquées dans une succession d'événements enzymatiques, appelée la cascade de la coagulation, qui permet la transformation du fibrinogène soluble en un réseau de fibrine insoluble.

Des polymères de différentes longueurs sont utilisés à l'hôpital, incluant l'héparine non fractionnée (correspondant à des polymères d'environ 23 unités disaccharidiques), les héparines de bas poids moléculaire (polymères de cinq à dix unités disaccharidiques) et un pentasaccharide nommé fondaparinux. Alors que l'héparine non fractionnée est utilisée pour traiter les événements thrombotiques aigus ou pour maintenir la fluidité du sang dans les circuits pendant les interventions nécessitant une circulation extracorporelle (pontages coronariens, hémodialyses), les héparines plus courtes sont prescrites pour le traitement et/ou la prévention de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire.

### La protamine, antidote des héparines

La protamine est une petite protéine polycationique majoritairement constituée de résidus arginine qui est capable de neutraliser l'activité anticoagulante des héparines. L'arginine est caractérisée par la présence à l'extrémité de sa chaîne latérale d'un groupe guanidine très basique (pKa = 12,1 à 25 °C) en raison de la délocalisation de la charge positive dans sa forme acide. La protamine est donc polycationique à pH physiologique et forme, via des d'interactions électrostatiques, des complexes biologiquement inertes avec l'héparine (figure 1) [2]. Cependant, son utilisation thérapeutique pose un certain nombre de difficultés :

- l'incidence des réactions indésirables, parfois mortelles, à cette protéine peut atteindre 10 % ;
- la protamine a un spectre d'efficacité limité : alors qu'elle neutralise efficacement l'héparine non fractionnée, elle n'est que partiellement

active contre les héparines de bas poids moléculaire et non active contre les fondaparinux ;

- comme cette protéine est extraite de la laitance de saumon, sa production est limitée par la disponibilité des espèces sauvages ou d'élevage. Par exemple, la pollution radioactive à Fukushima au Japon a entraîné une pénurie mondiale de protamine en 2012 ;
- la protamine n'a pas de substitut médicamenteux approuvé et figure donc sur la liste des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la santé.

L'ensemble de ces problèmes ont incité les scientifiques à rechercher de nouveaux antidotes qui soient synthétiques, à large spectre (c'est-à-dire capables de neutraliser l'activité anticoagulante des héparines de toute taille) et non toxiques. Les antagonistes de l'héparine qui satisferaient ces exigences répondraient indiscutablement à un besoin médical.

### À la recherche d'un substitut de la protamine

Le principe de base derrière le développement de nouveaux antidotes pour l'héparine est d'imiter la densité de charges positives portée par la protamine. Au cours de la dernière décennie, un large éventail d'édifices moléculaires a ainsi été proposé dans la littérature, allant des (bio)particules nanométriques aux petites molécules organiques (figure 2) [3]. Les étapes actuelles de leur évaluation vont des essais de laboratoire aux essais cliniques de phase II. Sur l'échelle des tailles, les (bio)polymères synthétiques linéaires ou dendritiques portant de nombreux groupements ammonium – afin d'offrir de larges surfaces cationiques pour former des complexes inertes avec l'anticoagulant via la mise en place d'interactions électrostatiques – sont actuellement la classe des substituts potentiels de la protamine la plus explorée.

Il y a moins d'une décennie, les dendrigrafts de poly-L-lysine (DGL) ont rejoint la famille des macromolécules polycationiques. Les dendrigrafts, ou polymères dendritiques greffés, partagent des caractéristiques structurales avec à la fois les dendrimères et les polymères hyperbranchés [4]. Constitués par l'enchaînement d'un unique acide aminé, la L-lysine, les DGL ressemblent fortement à une petite protéine basique telle que la protamine (figure 3). Dans un contexte biomédical, l'attractivité de ces macromolécules repose principalement sur leur écosynthèse simple et robuste, ainsi que sur leur biodégradabilité et leur non-immunogénicité. Étant donné le succès précédemment rencontré avec les DGL pour la détection et la quantification de l'héparine non fractionnée dans les échantillons

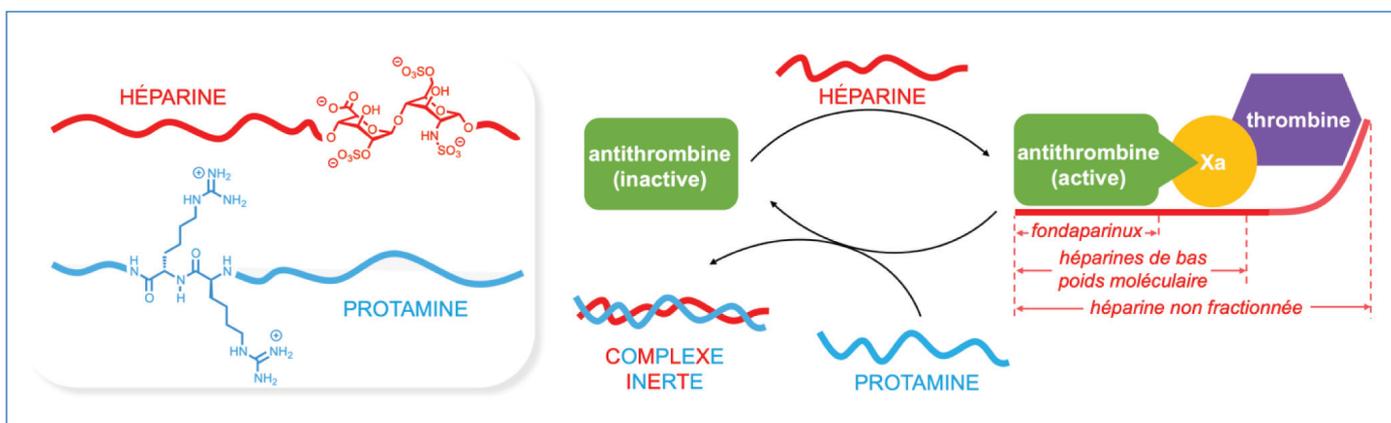


Figure 1 - Représentations schématiques de l'héparine et la protamine et de leur implication dans la cascade de la coagulation. Adaptée avec permission de [3].

