



SFTH
SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE THROMBOSE
ET D'HÉMOSTASE

Traitement antithrombotique de la résistance à l'antithrombine dans un modèle murin
Antithrombotic Therapy on Antithrombin Resistance in a Mouse Model

Suzuki N, Suzuki A, Tamura S, Tokumaru S, Notoh H, Takagi A, *et al.*
Arterioscler Thromb Vasc Biol 2026 ; 46 : e324007.

Analyse commentée réalisée par Antoine BABUTY

Date de publication : 11 juin 2026

JUSTIFICATIFS ET OBJECTIFS

La résistance à l'antithrombine (*antithrombin resistance*, ATR) est une thrombophilie congénitale rare liée à des mutations du facteur II (FII ou prothrombine), notamment en position Arg596 (1). Ce résidu se trouve dans la région de liaison au sodium et à la boucle gamma de l'antithrombine (AT). Les mutations sur ce résidu altèrent la génération de thrombine et la formation du complexe thrombine-antithrombine (TAT) ce qui réduit l'inactivation de la thrombine (FIIa). Plusieurs variants ont été décrits, mais les données restent limitées en raison de la rareté de la maladie. Cette étude visait à développer un modèle murin d'ATR et à évaluer l'efficacité de différents traitements anticoagulants.

METHODES

Un modèle murin *knock-in*, permettant l'expression du variant R593L de la prothrombine, a été généré. Ce modèle murin reproduit la présence du variant R596L de la prothrombine humaine à l'origine de l'ATR. L'évaluation des paramètres de coagulation dans ce modèle murin comprenaient : le dosage de l'activité de la prothrombine, des complexes TAT, des D-dimères, de l'activité résiduelle de la thrombine ainsi qu'un test de génération de thrombine (TGT). Le potentiel thrombogène de la présence du variant était étudié *via* l'utilisation d'un modèle de sténose incomplète de la veine cave inférieure (VCI). Le poids des thrombus était comparé selon le traitement anticoagulant administré (héparine non fractionnée (HNF), héparine de bas poids moléculaire (HBPM), fondaparinux, dabigatran, édoxaban).

RÉSULTATS

Chez les souris porteuses de la mutation *R593L*, l'activité et l'antigène du facteur II étaient diminués, surtout chez les homozygotes, tandis que le FIIa résiduel était augmenté par rapport aux souris sauvages. A l'état de base, les complexes TAT étaient à des taux comparables entre les souris *R593L* homozygotes et les souris sauvages tandis que la concentration de D-dimères était significativement plus élevée chez les souris *R593L* homozygotes. Le potentiel de génération de thrombine était réduit chez les souris *R593L*, mais peu sensible à l'ajout d'antithrombine murine, en particulier pour les souris *R593L* homozygotes, contrairement aux souris sauvages. Dans le modèle de thrombose par sténose de la VCI, le poids des thrombus était augmenté chez les souris *R593L* ainsi que chez les souris déficientes en antithrombine. L'HNF et l'HBPM réduisaient le poids des thrombi, sauf en cas de déficit en antithrombine. Le fondaparinux (anti-Xa direct) était efficace uniquement chez les souris sauvages, tandis que le dabigatran (anti-IIa direct) était efficace chez les souris *R593L* homozygotes.

AVIS D'EXPERT

Cette étude décrit les résultats obtenus *via* la génération d'un modèle murin *knock-in* portant la mutation FII *R593L*, équivalente à la mutation humaine *R596L*, associée à une résistance à l'antithrombine. Chez les souris *R593L*, les taux de FII étaient plus faibles que chez les souris sauvages, contrairement aux variants humains comparables où les taux de FII sont généralement normaux ou légèrement diminués. Chez l'homme, la mutation affecte un site de liaison au sodium, altérant la formation et la stabilité du complexe TAT ainsi que la production de thrombine liée au sodium qui a une vitesse de réaction élevée. Même si les souris ne présentent pas de thrombine liée au sodium, il a été montré dans cette étude une diminution plus importante de l'activité mesurée par test chronométrique par rapport au test chromogénique, suggérant un mécanisme distinct encore à élucider et une différence inter-espèce importante. Les analyses biologiques mettent en évidence chez les souris homozygotes *R593L* un taux basal de D-dimères élevé, suggérant une tendance prothrombotique de ce modèle. Une diminution de la thrombomoduline plasmatique était également observée, sans signification claire. Les études *in vitro* réalisées confirment l'altération de la formation de complexes TAT, indiquant un défaut d'inactivation de la thrombine similaire à celui observé dans la résistance à l'antithrombine observée chez l'homme, bien que moins marquée.

Dans le modèle de thrombose par sténose de la VCI, les souris mutées *R593L* et les souris déficientes en antithrombine présentaient une persistance du thrombus accrue et un volume augmenté par rapport aux souris sauvages, confirmant le phénotype prothrombotique. Il est important de rappeler que les conditions expérimentales, notamment le maintien d'un flux sanguin résiduel, influencent fortement la formation et la résolution du thrombus. Concernant le traitement, bien que l'ATR soit supposée conférer une résistance à l'héparine, l'HNF et l'HBPM montraient une bonne efficacité chez les souris mutées. Le dabigatran apparaissait particulièrement efficace à faibles doses. Cette sensibilité accrue pourrait s'expliquer par des niveaux réduits de FII, augmentant le rapport dose/antigène. Les inhibiteurs du FXa présentaient eux une efficacité beaucoup plus limitée. De très rares cas décrits dans la littérature sont également en faveur d'une supériorité d'un traitement par anti-IIa en comparaison à un traitement anti-Xa (2).

Malgré certaines limites méthodologiques, ce modèle murin a permis de reproduire partiellement la résistance à l'antithrombine humaine. Cette étude met en évidence qu'une production faible mais persistante de thrombine suffisait à induire un état d'hypercoagulabilité. Elle suggère également que les anticoagulants ciblant directement la thrombine pourraient constituer une stratégie thérapeutique prometteuse dans ce contexte.

RÉFÉRENCES

1. Miyawaki Y, Suzuki A, Fujita J, Maki A, Okuyama E, Murata M, *et al.* Thrombosis from a prothrombin mutation conveying antithrombin resistance. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 2390-6.
2. Tsuji A, Miyata T, Sekine A, Neki R, Kokame K, Tomita T, *et al.* Three Cases of Unprovoked Venous Thromboembolism with Prothrombin p.Arg596Gln Variant and a Literature Review of Antithrombin Resistance. *Intern Med* 2023 ; 15 ; 62 : 885-8.