

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

**Les inhibiteurs du facteur XI : prochaine révolution thérapeutique :
medical need, mécanismes d'action, études cliniques et suivi biologique**

FIGULA, Célestine

Award date:
2024

Awarding institution:
Universite de Namur

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

Les inhibiteurs du facteur XI: prochaine révolution
thérapeutique: medical need, mécanismes d'action,
études cliniques et suivi biologique

Auteur : Figula Célestine
Promoteur : Mullier François
Année académique 2023-2024
Master en sciences pharmaceutiques à finalité spécialisée

ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussignée

Figula Célestine

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

Les inhibiteurs du facteur XI: prochaine révolution thérapeutique: medical need, mécanismes d'action, études cliniques et suivi biologique

Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à Rivière, le 13/02/2024

Signature de l'étudiant,



Remerciement

Je tiens à remercier mon promoteur, le Prof. François Mullier, de m'avoir encadrée durant la rédaction de ce mémoire. Je vous remercie pour votre disponibilité et vos conseils qui ont été essentiels à cette rédaction.

Je souhaite également remercier Julie Vassart, doctorante au département de pharmacie de l'UNamur, d'avoir pris le temps nécessaire pour lire mon mémoire ainsi que de m'avoir donné les clés pour l'améliorer.

Table des matières

1. Abréviations	6
2. Méthodologie utilisée	7
3. Contextualisation	8
4. Introduction	8
5. Physiologie du facteur XI.....	9
6. Le déficit en facteur XI	12
7. Les traitements anticoagulants sur le marché.....	13
7.1. Les anticoagulants injectables.....	14
7.2. Les anticoagulants oraux.....	14
8. Medical need.....	15
9. Intérêt thérapeutique des inhibiteurs du facteur XI.....	17
10. Études cliniques.....	18
10.1. Les anticorps monoclonaux.....	18
10.1.1. Abelacimab	18
10.1.2. Osocimab	21
10.2. Les petites molécules	26
10.2.1. Asundexian.....	26
10.2.2. Milvexian	30
10.3. Oligonucélotide antisens	34
10.3.1. IONIS-FXI _{rx}	34
10.3.2. Fésomersen.....	37
10.4. Les inhibiteurs naturels	37
10.5. Les aptamères.....	38
10.6. Résumé.....	38
11. Suivi biologique	39
12. Discussion.....	40
13. Conclusion	42
14. Annexe.....	43
14.1. Annexe 1 : CHA2DS2-VASc s.....	43
15. Bibliographie	44

1. Abréviations

Accident vasculaire cérébral	AVC
Accident ischémique transitoire	AIT
Antagoniste de la vitamine K	AVK
Anticoagulant oral direct	AOD
Chromatographie liquide couplée à une spectrométrie de masse en tandem	LC-MS/MS
Facteur XI	FXI
Facteur XI activé	FXIa
Facteur XII	FXII
Facteur XII activé	FXIIa
Fibrillation auriculaire	FA
Héparine de bas poids moléculaire	HBPM
Héparine non fractionnée	HNF
International normalized ratio	INR
Milligramme	mg
Neutrophil extracellular trap	NET
Rapport de hasard	HR
Temps de céphaline activé	TCA
Thromboembolie veineuse	TEV
Tissue factor pathway inhibitor	TFPI
Vitamine K époxyde réductase	VKORC1

2. Méthodologie utilisée

Afin de mener mes recherches de la meilleure façon, j'ai commencé par comprendre la physiologie du facteur XI. Pour ce faire, je me suis rendue sur pubmed, science direct et google scholar. J'ai utilisé des mots clefs tels que : factor XI, inhibitor, coagulation, anticoagulation, deficiency, thrombosis etc. L'utilisation d'opérateurs booléens (AND/OR) m'a permis de préciser ma recherche.

Ensuite, il a fallu que je définisse quelles molécules en cours de développement j'allais cibler. J'ai donc parcouru la littérature de façon plus globale afin de déterminer quelles molécules en voie de développement me semblaient les plus importantes. L'utilisation de drugbank et clinicaltrials m'a été très utile pour savoir les différentes molécules impliquées dans les essais cliniques. J'ai sélectionné les molécules qui étaient impliquées dans des études de phases 2 (et 3) et pour lesquelles il y a suffisamment de documentation dans la littérature.

Enfin, les articles concernant mon sujet apparaissant fréquemment, il a fallu que je suive de près les nouveaux articles publiés afin de compléter mon travail. Ma période de recherche s'étend de 2000 à janvier 2024.

3. Contextualisation

Selon l’OMS, les maladies cardiovasculaires représentent à elles seules 17,9 millions de décès chaque année ce qui en fait la première cause de décès dans le monde. (WHO, 2023) Les facteurs de risques majeurs sont le manque d’activité physique et le surpoids, la consommation excessive d’alcool et de tabac ainsi que l’alimentation non équilibrée et le diabète. (V, 2012) Il est possible de diminuer le risque de maladie cardiovasculaire en ayant une bonne hygiène de vie, mais également en suivant un traitement adapté. (WHO, 2023)

L’utilisation d’anticoagulant est très fréquente étant donné que la fréquence d’apparition de thrombo-embolie veineuse (TEV) est de 1 à 2 cas pour 1000 personnes par an et que la fibrillation auriculaire (FA) est l’arythmie cardiaque la plus courante chez les adultes. (Hindricks et al., 2021) C’est pourquoi il est essentiel de continuer la recherche afin d’améliorer la prise en charge de ces patients.

4. Introduction

Les inhibiteurs du facteur XI sont en cours de développement en tant que nouvelle thérapie anticoagulante. Ces derniers sont étudiés car le facteur XI (FXI) possède une physiologie intéressante. En effet, les patients qui en présentent un déficit ne développent que rarement des saignements spontanés car le facteur XI n’a pas un rôle central dans l’hémostase bien qu’il soit impliqué dans la thrombose. Il se montre dès lors capable de faire la différence entre ces 2 phénomènes. (Chan & Weitz, 2023)

Il existe 2 types différents de thrombus à bien différencier. D’une part, il y a les thrombus rouges qui se développent dans les artères et qui donnent lieu à des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques ou des infarctus du myocarde. D’autre part, il y a les thrombus blancs, riches en plaquettes, qui se forment dans les veines et engendrent des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires. Il est bien prouvé que le facteur XI est impliqué dans les thromboses veineuses, mais son rôle dans les thromboses artérielles est moins clair. (Doux fils Jonathan, 2022) (Salomon et al., 2011)

L’objectif de ce mémoire est de décrire la physiologie du facteur XI ainsi que les conséquences engendrées par son déficit. Ceci afin de comprendre pourquoi les inhibiteurs du facteur XI sont étudiés à l’heure actuelle et ce qu’ils peuvent apporter à la pratique médicale. Une mise au point sur les études cliniques des molécules les plus pertinentes (cfr méthodologie) est réalisée.

5. Physiologie du facteur XI

Le facteur XI, également appelé facteur Rosenthal, est une glycoprotéine dont la synthèse est réalisée par le foie et dont la demi-vie est comprise entre 40 et 80h. (Salomon et al., 2011)

Le FXI fait partie de la voie intrinsèque, également appelée voie de contact. Cette dernière est activée en présence de substances chargées négativement ou de surfaces artificielles et engendre la transformation du facteur XII (FXII) en facteur XII activé (FXIIa) ainsi que la transformation de la prékallikréine en alpha-kallikréine. Ceci est réalisé en présence de kininogène de haut poids moléculaire. Ensuite, le facteur XI est transformé en FXIa par le FXIIa et l'alpha-kallikréine libère la bradykinine, un peptide pro-inflammatoire. Le FXIa peut à son tour activer le facteur IX en présence d'ions calcium et de phospholipides. Le FIX activé peut dès lors permettre la transformation du facteur X en facteur X activé en présence de facteur VIIIa, calcium et phospholipides. Finalement, le facteur X activé suit la voie commune de la coagulation qui aboutit à la génération de fibrine à partir de thrombine. (Gailani et al., 2015) Il y a une boucle d'amplification entre le facteur XI et la thrombine. En effet, le FXI est activé par la thrombine et génère également de la thrombine via l'activation du facteur IX qui déclenche la voie commune de la coagulation. La thrombine est indispensable pour la croissance et la stabilisation du caillot. Le facteur XI joue un rôle déterminant dans le maintien de l'intégrité du thrombus dans les tissus caractérisés par une activité fibrinolytique importante. (Bentounes et al., 2023) (Gailani & Gruber, 2016) Par ailleurs, le facteur XI possède la capacité d'activer les facteurs X, V et VIII qui favorisent la coagulation. Il peut également inhiber l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire et donc potentialiser cette voie. Le facteur tissulaire est libéré par les cellules endothéliales suite à une brèche vasculaire et est à l'origine de la voie extrinsèque de la coagulation. (Puy et al., 2016)

Le facteur XI est constitué d'un homodimère covalent composé de deux sous-unités identiques de 80 kDa, reliées par une liaison disulfure formée au niveau de la Cys-321 présente dans le domaine Apple 4 de chacune de ces sous-unités. Cette structure homodimérique est indispensable à l'activation protéolytique du FXI médiée par le FXIIa, la thrombine ou encore le FXIa. Cependant, elle n'est pas nécessaire à l'activation du facteur IX par le facteur XIa. (Wu et al., 2008) (Moellmer et al., 2023)

De plus, le facteur XI participe également à l'inhibition de la fibrinolyse grâce à l'activation du TAFI (Thrombine Activable Fibrinolysis Inhibitor). Ce dernier empêche la liaison entre le plasminogène et l'activateur tissulaire du plasminogène via l'élimination de résidus lysine. La plasmine n'est alors pas présente sous forme active et ne sait donc pas exercer son rôle qui est de dégrader la fibrine. Ceci met en évidence une voie supplémentaire qui aboutit à la stabilisation du caillot à partir du facteur XI et ce indépendamment de la voie de contact. (Salomon et al., 2011) (Bentounes et al., 2023) (Puy et al., 2016) La figure ci-dessous illustre l'implication du facteur XI dans la cascade de coagulation (Bentounes et al., 2023)

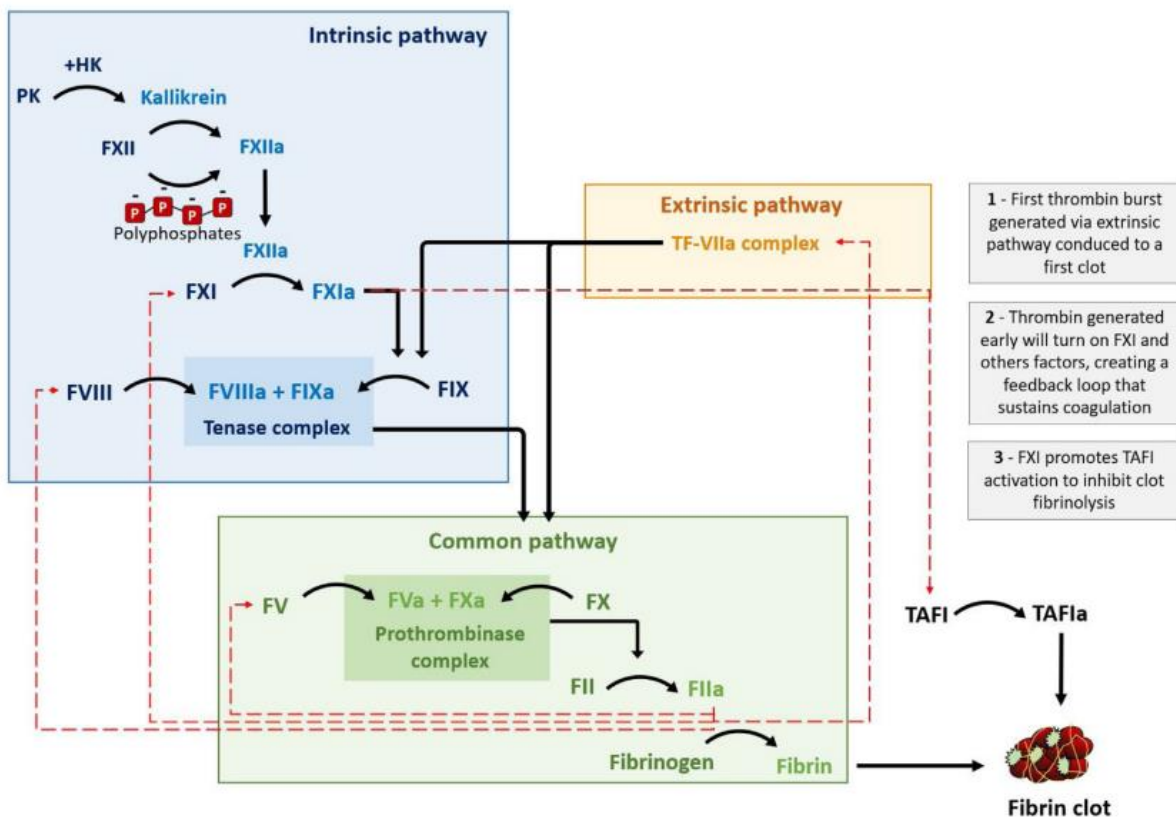


Figure 1: Rôle du facteur XI dans la cascade de coagulation (Bentounes et al., 2023)

La présence des plaquettes est indispensable à la participation du facteur XI à l'hémostase car ce sont elles qui vont libérer des polyphosphates à courte chaîne qui permettent d'accroître 3000 fois l'activation du facteur XI par la thrombine, mais également de potentialiser l'activation du facteur V. (Puy et al., 2016) (Geng et al., 2013)

Le facteur XI intervient également dans le phénomène de thrombose. Lorsqu'un thrombus se forme, la stase et l'hypoxémie activent les cellules endothéliales qui sont alors capables de fixer des leucocytes et de les rendre actifs. À leur tour, ils activent le facteur tissulaire et la cascade de coagulation est déclenchée par la voie extrinsèque. Les neutrophiles sont alors activés et ils

initient la voie intrinsèque en activant le facteur XII par l'intermédiaire des NETs (Neutrophil Extracellular Traps). Les polyphosphates issus des plaquettes activées ou des surfaces artificielles peuvent aussi activer le facteur XII. Étant donné que le FXI est activé par le FXIIa, il a un rôle essentiel dans la croissance du thrombus, peu importe son origine (NET, facteur tissulaire ou dispositif médical). (Chan & Weitz, 2023) Il a été démontré que les patients avec un taux de facteurs XI se trouvant dans les 10% supérieurs de la distribution de la population possèdent un risque 2 fois plus important de thrombose veineuse profonde. (Meijers et al., 2000) De plus, des taux élevés de FXI peuvent être impliqués dans l'AVC ou encore l'infarctus du myocarde, bien que dans ce dernier cas son rôle soit moins clair. Des inhibiteurs du FXI pourraient dès lors être utiles en prévention de ces pathologies. (Gailani et al., 2015) En effet, par exemple, les patients avec un taux élevé de facteur XI peuvent être identifiés comme patients à risque d'AVC ce qui permet un suivi particulier. (Suri et al., 2010) Cependant, ces résultats n'ont pas toujours été confirmés, mais cela a été expliqué par le fait que l'implication du facteur XI dépend du lit vasculaire impliqué. (Gailani et al., 2015) En comparaison avec le facteur XII, le facteur XI semble montrer une meilleure corrélation avec le risque thrombotique car l'inhibition de facteur XII peut être contournée par l'activation du facteur XI par la thrombine. (Bentounes et al., 2023)

Le facteur XI est également impliqué dans l'inflammation. En effet, il se lie aux plaquettes par l'intermédiaire de la glycoprotéine Iba et du récepteur 2 de l'apolipoprotéine E. Ceci engendre l'activation des plaquettes qui peuvent interagir avec les neutrophiles pour libérer les NET's ce qui favorise l'inflammation. Par ailleurs, la voie de contact produit de la bradykinine qui a des propriétés pro-inflammatoires. Actuellement, il n'est toujours pas établi avec certitude que le facteur XI joue un rôle direct dans les réponses inflammatoires. (Wichaiyo et al., 2023) Par ailleurs, le FXI et le FXII ont un impact dans la régulation de la réponse inflammatoire dans la neuroinflammation. En effet, des patients souffrant de sclérose en plaques récurrente présentent des taux plus élevés de facteur XII et ce dernier a montré un rôle délétère en cas de sclérose en plaques dans le modèle murin. Le facteur XI étant le substrat du facteur XII, il possède également un rôle important dans cette pathologie. Grâce à un modèle de sclérose en plaques, une étude a mis en évidence que le ciblage du FXI diminue les symptômes, l'invasion lymphocytaire, mais aussi la dégradation de la substance blanche. Cette étude montre un potentiel élargissement de l'utilisation des inhibiteurs du facteur XI. (Taskin et al., 2024)

6. Le déficit en facteur XI

L'hémophilie C est une maladie à transmission autosomique dominante qui est causée par un déficit en facteur XI. Dans cette pathologie, le risque de saignement varie au cours du temps chez une même personne, mais varie également d'une personne à l'autre à taux identique de facteur XI ce qui complique l'évaluation du risque de saignement. (Puy et al., 2016) (Asselta et al., 2017) Il y a beaucoup de personnes asymptomatiques, ce qui rend difficile la détermination de la prévalence de la maladie, mais elle est estimée à 1/100000 dans la population générale alors qu'elle est de 8% dans la population juive ashkénaze (homo et hétérozygote). (Duga & Salomon, 2013) (Lewandowska & Connors, 2021)

La maladie est causée par une mutation, faux sens dans la plupart des cas, au niveau du gène F11 qui se situe sur le chromosome 4. (Asselta et al., 2017) Plusieurs mutations différentes peuvent être responsables de ce déficit ce qui est une façon d'expliquer pourquoi les symptômes varient d'une personne à l'autre avec le même taux de facteur XI. (Duga & Salomon, 2013) La population atteinte est plus sujette aux hémorragies légères à modérées suite à une intervention chirurgicale ou un traumatisme, particulièrement au niveau des muqueuses buccales, nasales et génito-urinaires, car elles nécessitent une activité fibrinolytique importante. (Emsley et al., 2010) Le déficit en facteur XI n'est ainsi associé qu'à une légère diathèse hémorragique, les saignements spontanés demeurant rares. Ceci pouvant être expliqué par le fait que le FIX serait activé par la kallikréine elle-même lorsque le FXI est déficient. Des tests de turbidité réalisés sur du plasma de patients déficitaires en FXI seraient capables d'identifier la formation de caillots atypiques ainsi que la résistance à la fibrinolyse. (Barg et al., 2024)

La mesure du TCA est adaptée au diagnostic du déficit en facteur XI. Il correspond au temps nécessaire à la coagulation d'un plasma déplaqueté et recalcifié auquel est ajouté une solution de phospholipide et un activateur de contact à savoir le kaolin, la silice ou encore l'acide ellagique. Ce test permet l'évaluation de la voie intrinsèque, mais également la voie commune (FII, FV et FX) et la transformation du fibrinogène en fibrine. Cependant, le TCA n'est pas spécifique pour ce facteur. Dès lors, lorsque le TCA est allongé, des tests supplémentaires sont nécessaires. (Gilot, 2018) (Lewandowska & Connors, 2021)

Étant donné que le facteur XI participe à l'hémostase par le biais de la voie extrinsèque, le TCA seul n'est pas un bon marqueur pour prédire le phénotype hémorragique chez les patients qui présentent un déficit en facteur XI. Un test permettant d'évaluer ce phénotype hémorragique est un test de génération de thrombine dans un plasma riche en plaquettes dans lequel la voie

de contact est bloquée tandis que la voie extrinsèque est stimulée par le facteur tissulaire. Un marqueur important pour suivre le risque de saignement chez une personne qui présente un déficit en facteur XI est le TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor). En effet, les patients sont plus à risque de saignement s'ils possèdent des taux élevés de TFPI. (Puy et al., 2016) Par ailleurs, les patients déficitaires en FXI avec des taux diminués de facteur de Von Willebrand sont sujets à développer des saignements importants. Dès lors, l'évaluation du TCA, de l'activité du facteur XI et du temps de prothrombine est préconisée. (Barg et al., 2024)

Une étude a montré que de faibles taux de facteurs XI offrent une protection contre la thrombose veineuse profonde lors de situation à risque telle qu'une intervention chirurgicale majeure. En effet, la génération de thrombine est moindre et la fibrinolyse est augmentée. Une cohorte issue d'une population juive ashkénaze porteuse du déficit a été comparée à 4 groupes contrôles (États-Unis, France et Norvège). Les patients de la cohorte possèdent une activité du facteur XI inférieure à 15 U/dL. L'incidence d'évènement de thrombose veineuse profonde dans le groupe cohorte est nulle alors qu'elle est de 4,68 évènements dans le groupe contrôle norvégien (p-valeur = 0,019), de 6,98 (p-valeur de 0,002) dans le groupe contrôle français, de 3,83 (p-valeur = 0,043) dans le groupe contrôle du Minnesota et de enfin de 4,54 (p-valeur = 0,021) dans le groupe contrôle du Massachussets. La p-valeur exprime la probabilité que la différence observée entre les 2 groupes soit due au hasard. De façon générale, pour qu'un résultat soit statistiquement significatif, il faut que sa p-valeur soit inférieure à 0,05. De cette façon chaque résultat obtenu dans cette étude est statistiquement significatif. (Salomon et al., 2011) (Doyen Pierre, 2023) Une étude similaire a été réalisée et présente les mêmes conclusions. En effet, les patients possédant une activité du facteur XI inférieure à 50% ont un risque de TEV moindre par rapport à ceux qui possèdent une activité normale du facteur XI. Le rapport de hasard (HR) est de 0,26 avec un intervalle de confiance à 95% allant de 0,08 à 0,84. (Preis et al., 2017) Il exprime la probabilité de survenue de l'outcome dans le groupe possédant une activité réduite du facteur XI par rapport au groupe ayant une activité normale du FXI par unité de temps. Obtenir un résultat inférieur à 1, y compris l'intervalle de confiance, traduit donc bien le risque réduit de TEV. Cependant, l'intervalle de confiance est large ce qui montre l'imprécision du résultat.

7. Les traitements anticoagulants sur le marché

Les anticoagulants sont utilisés afin de prévenir et traiter la formation de thrombus veineux ou artériels. Ces thrombus ne sont pas sans conséquences car les thrombus veineux peuvent être

responsables de thrombose veineuse profonde ou d'embolies pulmonaires tandis que les thrombus artériels peuvent engendrer des AVCs ou infarctus du myocarde. Il y a plusieurs médicaments antithrombotiques sur le marché regroupés en 2 grandes classes à savoir : les anticoagulants injectables et les anticoagulants oraux. (*Les traitements anticoagulants*, 2023)

7.1. Les anticoagulants injectables

Les principaux anticoagulants injectables sont les héparines. Il existe les héparines non fractionnées (HNF) qui possèdent un poids moléculaire de 15 kilo Dalton et qui agissent en inhibant les facteurs II activés et X activés via l'antithrombine. Elles sont à distinguer des héparines de bas poids moléculaires (HBPM) à savoir la daltéparine, l'énoxaparine, la nadroparine et la tinzaparine qui sont caractérisées par un poids moléculaire compris entre 4,3 et 6,5 kilo Dalton et qui inhibent principalement le facteur X activé. L'utilisation des HNF pour la prévention de la thromboembolie veineuse diminue progressivement. Néanmoins, contrairement aux HBPM, leur action est rapidement réversible. En revanche, les HBPM possèdent une biodisponibilité importante et une demi-vie élevée ce qui leur permet une injection sous-cutanée quotidienne contrairement au HNF qui en requièrent 3 par jour. (Doux fils Jonathan, 2022) Les HNF nécessitent un suivi systématique effectué grâce à la mesure du TCA tandis que les HBPM ne doivent être suivies que chez les patients qui présentent une insuffisance rénale, un âge avancé ou une obésité via la mesure de l'activité anti-Xa. (Smadja et al., 2021) Les héparines, et particulièrement les HNF, peuvent être responsables de thrombocytopenie induite par héparine. Celle-ci survient généralement entre le 5^e et le 14^e jour suivant le début du traitement et est caractérisée par des anticorps dirigés contre le facteur 4 plaquettaire. Il en résulte une réduction du nombre de plaquettes et un risque important de thrombose veineuse ou artérielle. Une surveillance plaquettaire est alors essentielle à l'instauration du traitement. (Camoin-Jau et al., 2022)

Il y a également d'autres anticoagulants injectables à savoir la bivalirudine qui inhibe directement la thrombine et le fondaparinux qui inhibe spécifiquement le facteur Xa. La protéine C et l'antithrombine sont des inhibiteurs physiologiques de la coagulation synthétisés. (Doux fils Jonathan, 2022)

7.2. Les anticoagulants oraux

Les anticoagulants oraux sont représentés par les antagonistes de la vitamine K (AVK) et les anticoagulants oraux directs (AOD). (Doux fils Jonathan, 2022)

Les antagonistes de la vitamine K, warfarine, acénocoumarol et phenprocoumone, agissent en inhibant la vitamine K époxyde réductase (VKORC1). En effet, les facteurs II, VII, IX, X et les protéines C et S utilisent la vitamine K réduite lors de leur synthèse hépatique ce qui produit de la vitamine K époxyde. La VKORC1 est alors nécessaire afin de régénérer la vitamine K réduite. Les antivitamines K inhibent de cette manière la synthèse des facteurs II, VII, IX, X et des protéines C et S ce qui leur confère des propriétés anticoagulantes. (Douxfiles Jonathan, 2022) Cependant, les AVK nécessitent un suivi particulièrement important car la réponse du patient est imprévisible, notamment dû à la présence de polymorphismes au niveau du CYP2C9 et de la VKORC1, mais aussi dû à leur marge thérapeutique étroite. De plus, ils entrent en interaction avec beaucoup d'aliments et d'autres médicaments. (Mullier François, 2023) Enfin, le risque de saignement sous AVK est conséquent et majoré en cas de faible poids ou d'insuffisance rénale. (*CBIP / Anticoagulants*, 2023) Il est dès lors essentiel de contrôler l'INR (International Normalized Ratio). Il s'agit d'un indicateur de la coagulation sanguine. Un INR inférieur à 2 se traduit par un risque de thrombus tandis qu'un INR supérieur à 3 se traduit par un risque d'hémorragie. Il doit dès lors être compris entre 2,0 et 3,0 chez la plupart des patients, mais est plus élevé chez les patients porteurs de valves cardiaques notamment. (Vidal, 2019)

Les AODs sont composés du dabigatran étéxilate qui est un inhibiteur de la thrombine et des inhibiteurs du FXa que sont l'édoxaban, l'apixaban et le rivaroxaban. (Douxfiles Jonathan, 2022) Bien que les AOD soient plus aisés à utiliser par rapport aux AVK, il est important de prendre en considération la difficulté de la surveillance du traitement (en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale), l'absence d'antidote pour certains AOD, mais également leur coût accru. De plus, ils possèdent une marge thérapeutique-toxique étroite et le risque de saignement est majoré chez les patients atteints d'insuffisance rénale. (*CBIP / Anticoagulants*, 2023) Enfin, les AODs sont substrat de la glycoprotéine P, possèdent une métabolisation hépatique et une élimination rénale. Ils sont dès lors contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale terminale et de troubles hépatiques sévères et sont sujets aux interactions avec des inducteurs et inhibiteurs de la glycoprotéine P, mais également du CYP3A4 pour l'apixaban et le rivaroxaban. (Chan & Weitz, 2023)

8. Medical need

Les anticoagulants les plus utilisés agissent sur la thrombine ou le FXa et de ce fait ils ne savent pas faire la différence entre la thrombine qui est produite pour la formation d'un thrombus et celle produite pour l'hémostase. Cela se traduit par une augmentation du risque de saignement.

(Gailani et al., 2015) Ceci pose problème chez bon nombre de patients qui ne peuvent recevoir un traitement adéquat dû à un risque trop important de saignement. En effet, bien que les AODs aient amélioré la prise en charge ainsi que diminué le risque de saignement, particulièrement intracrânien, en comparaison aux AVK, le nombre d'hémorragies recensé est encore bien trop important. Par exemple, le taux d'hémorragie sous AODs varie de 5 à 12% chez les personnes âgées atteintes de fibrillation auriculaire. Il est dès lors indispensable d'obtenir des anticoagulants plus sûrs. (Fredenburgh & Weitz, 2021)

Par ailleurs, la prise en charge des patients atteints d'insuffisance rénale chronique demeure compliquée en raison de l'altération de la fonction plaquettaire et de l'élimination rénale de certains anticoagulants. Cette considération est importante car ils représentent 10% de la population et il s'agit de patients fréquemment sujets aux maladies cardiovasculaires et aux complications thrombotiques. (Niksic et al., 2006) De plus, les thérapies anticoagulantes ne sont que peu étudiées chez ces patients en raison d'un risque de saignements majorés. (Eikelboom et al., 2021) Étant donné que le facteur XI est essentiel dans la thrombose et moins impliqué dans l'hémostase, cibler le facteur XI pourrait être avantageux dans cette population particulièrement sensible aux hémorragies et ce d'autant plus que certaines molécules en cours d'évaluation ne sont pas soumises à une élimination rénale. (Eikelboom et al., 2021)

En outre, les patients souffrant d'une thromboembolie veineuse en lien avec un cancer ont un risque plus important de développer un second évènement, mais également de présenter des hémorragies. (Vedovati et al., 2023) À ce sujet, 4 lignées cellulaires tumorales différentes qui expriment le facteur tissulaire ont été évaluées lors d'une étude in vitro. Un test de coagulation et de génération de thrombine a été réalisé en présence du BMS-262084 (inhibiteur du FXIa), d'un anticorps inhibant le FXI ou de rivaroxaban ou tinzaparine. Un contrôle positif a été réalisé grâce au facteur tissulaire humain. Il s'est avéré que les inhibiteurs du FXI ont été capables de diminuer la formation de fibrine et l'agrégation plaquettaire qui sont engendrées par le facteur tissulaire humain et les cellules tumorales. Ils n'ont pu le faire qu'en présence d'une faible activité pro coagulante de facteur tissulaire tandis que le rivaroxaban et la tinzaparine ont démontré ce même effet lorsque l'activité est plus importante. Le BMS-262084 a également interagi de façon importante avec la thrombine issue des cellules tumorales. (Mäder et al., 2023)

De plus, le risque hémorragique demeure important lorsqu'une anticoagulation pour la prévention secondaire de l'AVC ou de l'infarctus du myocarde est initiée par traitement antiplaquettaire combiné. La balance bénéfice risque des thérapies disponibles en cas de dialyse reste sujet à discussion. Il en va de même pour les patients âgés car ils sont plus à risque de

thrombose, mais également de saignement ce qui rend également discutable la balance bénéfique risque chez cette population. Les inhibiteurs du facteur XI pourraient apporter un bénéfice dans ce type de situation. (Santagata et al., 2023)

9. Intérêt thérapeutique des inhibiteurs du facteur XI

L'avantage des inhibiteurs FXI réside donc dans le fait qu'ils diminueraient le risque de thrombose sans pour autant augmenter le risque de saignement. En effet, la thrombose et l'hémostase (qui conduit à l'arrêt des saignements) sont 2 phénomènes différents et les mécanismes ainsi que les lieux de formation de thrombine et du caillot ne sont pas les mêmes pour ces 2 processus. Dans le cadre d'une thrombose veineuse, il y a des caillots dans les vaisseaux qui bloquent le flux sanguin tandis que dans l'hémostase des bouchons hémostatiques se forment à l'extérieur des vaisseaux pour neutraliser le saignement induit pas une paroi endommagée. Le FXI n'est pas indispensable pour l'hémostase car il est rarement nécessaire qu'il soit activé par la thrombine pour maintenir le bouchon hémostatique. L'importance du facteur XI est dès lors davantage marquée dans le cadre de la thrombose. L'illustration ci-dessous montre bien la différence entre la thrombose et l'hémostase ainsi que l'implication du facteur XI. Ceci en fait donc théoriquement une bonne cible pour l'anticoagulation. (Chan & Weitz, 2023) De façon générale, la voie de contact de la coagulation a une importance plus marquée dans le contexte de la thrombose que de l'hémostase. Elle joue un rôle crucial dans la stabilisation et la croissance du thrombus. (Fredenburgh & Weitz, 2021)

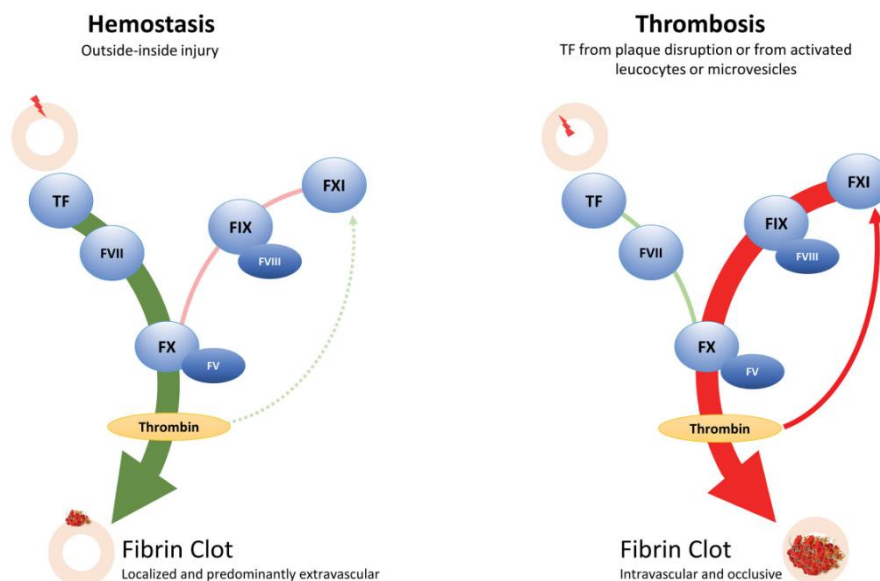


Figure 2 : différence entre la thrombose et l'hémostase (Chan & Weitz, 2023)

10. Études cliniques

Plusieurs candidats médicaments sont en cours de phase clinique. Il y a 5 types de molécules testées à savoir les anticorps monoclonaux, les petites molécules, les oligonucléotides anti sens, les molécules naturelles ainsi que les aptamères.

10.1. Les anticorps monoclonaux

10.1.1. Abrelacimab

L'abelacimab est un anticorps totalement humanisé administré par voie sous cutanée qui, grâce à sa portion Fab de haute affinité pour le FXI et FXIa, est capable d'inhiber de façon spécifique l'activité du facteur XI. (Campello et al., 2022) En effet, il a pour cible le domaine catalytique du facteur XI. Ceci lui confère une activité contre le facteur XI inactif, empêchant son activation par le facteur XII, ainsi qu'une activité contre le facteur XI activé. (Yi et al., 2021) (Verhamme et al., 2021)

L'abelacimab allonge le TCA de façon dose-dépendante durant 4 semaines. Le réactif utilisé pour mesurer l'allongement du TCA est l'actin FSL qui contient de l'acide ellagique. Une diminution dose dépendante de la concentration de facteur XI et de thrombine dans le plasma a également été observée. L'activité du facteur XI et sa fraction libre sont inversement proportionnelles à la concentration d'abelacimab dans le sang. La fraction libre a été mesurée grâce à une chromatographie liquide couplée à une spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). La chromatographie liquide a la capacité de séparer les constituants d'un mélange selon leur affinité différentielle entre une phase mobile liquide et une phase stationnaire solide. La spectrométrie de masse permet d'identifier et de quantifier des molécules selon leur séparation en fonction de leur rapport masse/charge. (Yi et al., 2022)

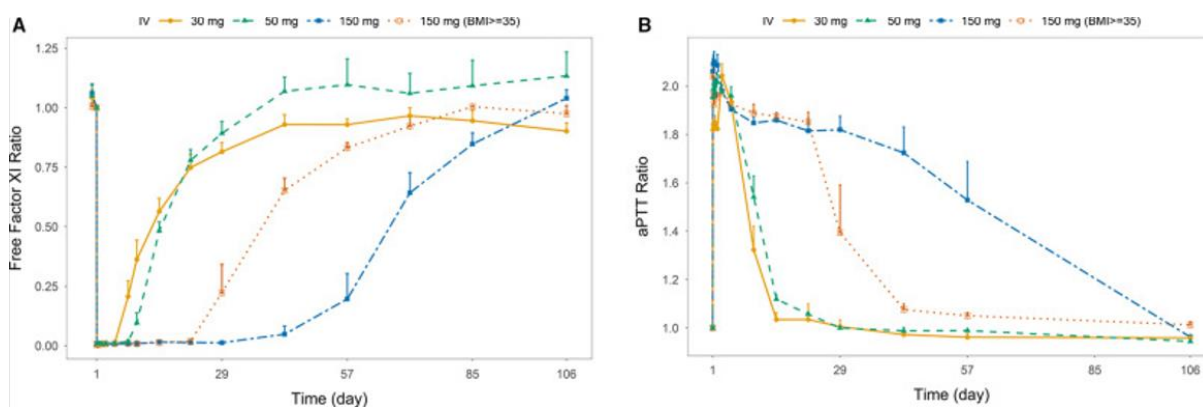


Figure 3: évolution de la fraction libre du facteur XI (A) et du TCA (B) en fonction du temps après administration de différentes doses d'abelacimab (Yi et al., 2022)

La demi-vie d'élimination est comprise entre 25 et 30 jours après une administration sous cutanée. La présence d'une obésité marquée engendre une diminution modérée (30-35%) de la concentration maximale et de l'AUC (aire sous la courbe) probablement causée par un volume de distribution accru et une clairance faiblement augmentée. (Campello et al., 2022) (Yi et al., 2021) Par ailleurs, l'abelacimab présente un profil avantageux de par l'absence de clairance rénale ainsi que de l'absence de métabolisation par le CYP450. (van Es et al., 2023a) Enfin, son administration mensuelle favorise une bonne compliance permettant d'accroître l'efficacité. (Yi et al., 2021)

Une étude de phase 2, ANT-005, a eu lieu sur environ 400 personnes avec pour objectif de comparer l'abelacimab, administré en intraveineuse à une dose unique de 30, 70 ou 150 milligrammes (mg), à 40mg d'énoxaparine dispensée une fois par jour en sous cutané dans le cadre d'une post arthroplastie du genou afin de prévenir les thromboembolies veineuses. Le diagnostic étant fourni obligatoirement par veinographie. (van Es et al., 2023a) (Verhamme et al., 2021) L'attribution à l'abelacimab ou à l'énoxaparine était effectuée de manière ouverte. Cependant, afin de réduire les biais potentiels, l'attribution des différentes concentrations d'abelacimab a été réalisée à l'aveugle et l'évaluation de tous les résultats a été effectuée par un comité composé de membres qui étaient aveugles quant aux affections des groupes d'essai. Les résultats majeurs de l'étude sont représentés dans le tableau ci-dessous, l'outcome primaire d'efficacité étant le diagnostic d'une thromboembolie veineuse par veinographie entre le 8^e et le 12^e jour postopératoire. Dans cet article, la différence de risque est calculée en faisant la soustraction entre le risque de développer l'outcome dans le groupe recevant de l'abelacimab et le risque de développer l'outcome dans le groupe recevant de l'énoxaparine. Il s'en suit que lorsque l'effet observé est un événement défavorable (ici : la survenue de thromboembolie veineuse), un effet bénéfique est observé si la différence de risque est négative, y compris son intervalle de confiance. Les 3 posologies d'abelacimab ont démontré une non-infériorité par rapport à l'énoxaparine. En effet, le seuil de non-infériorité a été fixé à 14% ce qui signifie que la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence de risque doit être inférieure à 14%. Les résultats obtenus lors de l'administration de 30mg d'abelacimab pour évaluer la supériorité ne sont pas statistiquement significatifs car la p-valeur est de 0,08. Cela se traduit par le fait que la probabilité que les résultats obtenus soient dus au hasard est de 8% ce qui est au-delà du seuil qui est fixé de manière générale à 5%. De plus, l'intervalle de confiance de la différence de risque comprend 0. (Doyen Pierre, 2023)

Tableau 1 : Résultats de l'outcome primaire d'efficacité d'ANT-005

Traitement administré	Outcome primaire : thromboembolie veineuse	Différence de risque (95% IC)	P-valeur pour l'évaluation de la supériorité
Abelacimab 30mg	13%	-9,2% (-19,4 à 1,1)	0,08
Abelacimab 75mg	5%	-16,8% (-26,0 à -7,6)	<0,001
Abelacimab 150mg	4%	-17,8% (-26,7 à -8,8)	<0,001
Enoxaparine 40mg	22%	/	/

En ce qui concerne la sécurité, l'outcome primaire est un outcome composite qui englobe la survenue de saignements majeurs ou de saignements cliniquement pertinents durant les 30 jours suivant l'opération, mais aucune différence statistiquement significative n'a pu être démontrée. Les résultats sont repris dans le tableau ci-dessous. (Verhamme et al., 2021)

Tableau 2 : résultats de l'outcome primaire de sécurité d'ANT-005

Traitement administré	Outcome primaire : saignement majeur ou cliniquement pertinent	Différence de risque (95% IC)
Abelacimab 30mg	2%	1,9 (-0,7 à 4,5)
Abelacimab 75mg	2%	1,9 (-0,7 à 4,6)
Abelacimab 150mg	Aucun évènement	0
Enoxaparine 40mg	Aucun évènement	/

En conclusion, cette étude a démontré que l'abelacimab à un dosage de 30mg n'était pas inférieur à l'énoxaparine dans un contexte de prévention de thromboembolie veineuse en post opératoire d'une arthroplastie du genou alors que l'abelacimab dosé à 75 et 150mg a montré une supériorité concernant l'efficacité par rapport à l'énoxaparine. (Verhamme et al., 2021)

L'objectif d'ANT-006, une seconde étude de phase 2 impliquant 1200 personnes, est d'analyser le profil de saignement lors de l'administration sous-cutanée mensuelle d'une moyenne et d'une forte dose d'abelacimab en comparaison avec le rivaroxaban aux doses de 15 et 20mg chez les patients atteints de fibrillation auriculaire dont le risque d'AVC varie de modéré à élevé. Il est prévu que l'étude soit terminée pour janvier 2025. (Anthos Therapeutics, Inc., 2023a)

Ensuite, ASTER est une étude phase 3 en cours de réalisation qui vise à comparer 150mg d'abelacimab administré par voie sous cutanée à l'apixaban (5mg) sur environ 1600 personnes

dans le cadre du traitement de thromboembolie veineuse associée à un cancer. (van Es et al., 2023a) La fin de l'étude est attendue pour octobre 2025. (Anthos Therapeutics, Inc., 2023b)

Une seconde étude de phase 3, MAGNOLIA, compare sur environ 1000 personnes l'administration sous cutanée de 150mg d'abelacimab à 150 UI/kg/jour de daltéparine pour le traitement de la TEV associée à un cancer gastro-intestinal ou génito-urinaire et sera terminée en janvier 2025. (Anthos Therapeutics, Inc., 2023c)

Une troisième étude phase 3, LILAC-TIMI 76, est également en train d'être réalisée sur 1900 patients dont l'objectif est de déterminer l'efficacité et l'innocuité de 150 mg d'abelacimab en sous-cutané pour la prévention de l'AVC ischémique ou de l'embolie systémique. La population de l'étude contient des patients qui souffrent de fibrillation auriculaire et qui sont considérés comme non éligible par le médecin pour recevoir une anticoagulation par voie orale. La fin de l'étude est prévue pour mars 2025. (Anthos Therapeutics, Inc., 2023d)

10.1.2. Osocimab

L'osocimab est également un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le facteur XI activé, mais son mécanisme d'action diffère de celui de l'abelacimab. En effet, celui-ci possède une région riche en tyrosine capable de pénétrer en profondeur au sein de l'épitope de liaison situé sur un site adjacent au site actif du facteur XIa. Il se crée alors une liaison hydrogène entre une tyrosine (TYR102) et la chaîne latérale d'une glutamine (Gln451) ce qui provoque un réarrangement structurel du site actif du FXIa. (Schaefer et al., 2019) La demi-vie de l'osocimab est comprise entre 30 et 44 jours. (Thomas et al., 2019) (Weitz et al., 2020) Étant donné que les anticorps monoclonaux ne sont habituellement pas sujets à une élimination rénale ou hépatique, l'osocimab pourrait potentiellement être utilisé chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques et possède ainsi peu de risque d'interaction médicamenteuse. (Foltz et al., 2013)

L'osocimab allonge le TCA de façon dose dépendante. Le TCA a été mesuré avec 2 réactifs différents : grâce à la silice ou grâce au kaolin. Ces 2 méthodes de mesure ont montré un allongement dose dépendant du TCA, mais avec des valeurs légèrement différentes à savoir un TCA maximal de 1,85 pour la première méthode et de 2,17 pour la seconde. En ce qui concerne la diminution de l'activité du facteur XI, elle s'est avérée significative pour des doses supérieures à 0,15 mg/kg et ce presque instantanément et durant environ 55 jours. Elle a été évaluée grâce à un TCA modifié avec le synthASil et grâce à un analyseur de coagulation ACL TOP. Concrètement, les échantillons de plasma ont été ajoutés à du plasma dépourvu de facteur XI et la correction du TCA du plasma sans facteur XI par rapport au mélange est directement liée à l'activité résiduelle du facteur XI. (Thomas et al., 2019)

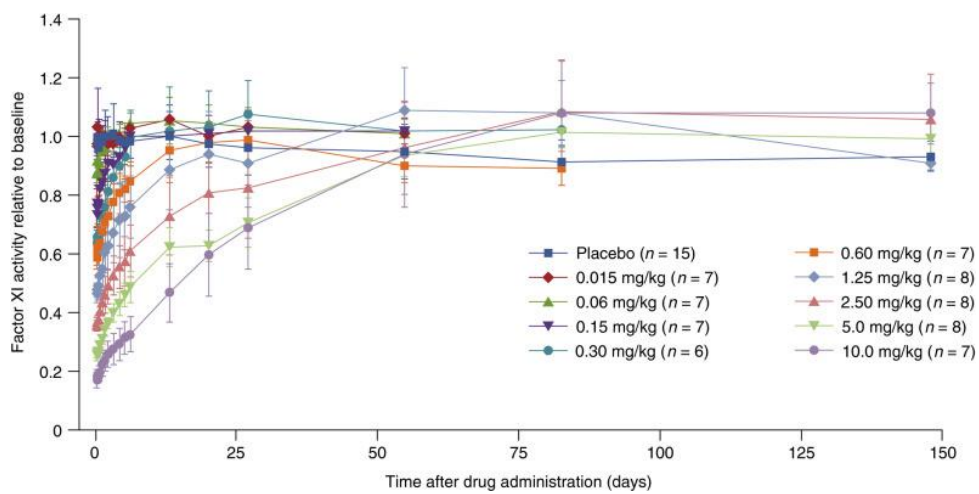


Figure 4: évolution de l'activité du facteur XI en fonction du temps après administration de différentes doses d'osocimab (Thomas et al., 2019)

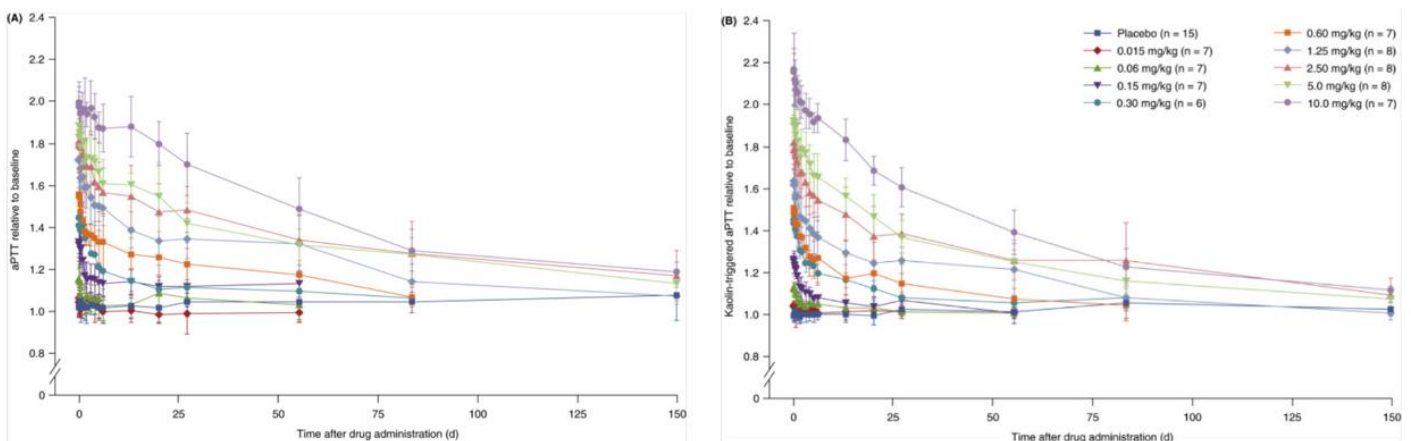


Figure 5 : évolution du TCA en fonction du temps après administration de différentes doses d'osocimab (Thomas et al., 2019)

Une étude randomisée de phase 2, FOXTROT, a eu lieu avec pour objectif de comparer différentes doses d'osocimab avec l'énoxaparine et l'apixaban dans un contexte de prophylaxie de la thrombose chez les patients ayant eu recours à une arthroplastie du genou. Il s'agit d'une étude ouverte (à l'aveugle quant aux doses d'osocimab reçues) de non-infériorité à laquelle 845 patients ont participé. Une marge de non-infériorité de 5% a été définie. Une administration intraveineuse unique d'osocimab a été réalisée avant l'opération à des doses de 0,3 mg/kg et 1,8 mg/kg ou après l'opération à des doses de 0,3 mg/kg ; 0,6mg/kg ; 1,2 mg/kg et 1,8mg/kg. En comparaison, 40 mg d'énoxaparine ont été administrés quotidiennement par voie sous-cutanée ou 2,5 mg d'apixaban ont été dispensés 2 fois par jour. L'outcome primaire d'efficacité consiste en l'incidence de thromboembolie veineuse entre les jours 10 et 13 postopératoires tandis que l'outcome primaire de sécurité est évalué par la présence de saignement majeur ou de saignement cliniquement pertinent. La réalisation d'une veinographie est obligatoire afin de poser le diagnostic. Les résultats sont repris dans le tableau ci-dessous. La différence de risque est obtenue en faisant la soustraction entre le risque de développer l'outcome dans le groupe traité par l'énoxaparine ou l'apixaban et le risque de développer l'outcome dans le groupe recevant de l'osocimab. Dès lors, l'outcome étant un évènement défavorable, un effet positif est observé lorsque la différence de risque est positive. Le seuil de non-infériorité étant fixé à 5%, l'osocimab en post-opération à une dose de 0,6 ; 1,2 et 1,8mg/kg ainsi a démontré une non-infériorité par rapport à l'énoxaparine tandis que les doses de 0,3mg/kg que ce soit en préopératoire ou en postopératoire n'ont pas pu démontrer cela. La largeur de l'intervalle de confiance traduit l'incertitude de mesure. La dose de 1,8 mg/kg a démontré quant à elle une supériorité par rapport à l'énoxaparine.

Tableau 3: résultats de l'outcome primaire d'efficacité de l'étude FOXTROT

Traitement	Outcome primaire : thromboembolie veineuse (IC 90%)	Différence de risque pour la non-infériorité par rapport à l'énoxaparine 40mg (IC 95%)	Différence de risque pour la non-infériorité par rapport à l'apixaban 2,5mg (IC 90%)
Osocimab postopératoire 0,3mg/kg	23,7% (15,9 à 33,1)	2,6% (-8,9 à ∞)	-9,2% (-19,5 à 1,0)
Osocimab postopératoire 0,6mg/kg	15,7% (8,1 à 26,5)	10,6% (-1,2 à ∞)	-1,2% (-11,7 à 9,3)
Osocimab postopératoire 1,2mg/kg	16,5% (10,0 à 24,9)	9,9% (-0,9 à ∞)	-2,0% (-11,3 à 7,4)
Osocimab postopératoire 1,8mg/kg	17,9% (11,2 à 26,6)	8,4% (-2,6 à ∞)	-3,5% (-13,1 à 6,1)
Osocimab préopératoire 0,3mg/kg	29,9% (21,4 à 39,6)	-3,6% (-15,5 à ∞)	-15,4% (-26,1 à -4,7)
Osocimab préopératoire 1,8mg/kg	11,3% (6,0 à 18,8)	15,1% (4,9 à ∞)	3,2 % (-5,4 à 11,8)
Énoxaparine	26,3% (18,2 à 35,9)	/	/
Apixaban	14,5% (8,6 à 22,4)	/	/

Le nombre de saignements a été moins important à des doses de 0,6 mg/kg ou 1,2 mg/kg d'osocimab administrées en postopératoire par rapport à l'énoxaparine ou l'apixaban. Cependant, l'intervalle de confiance de la différence de risque par rapport à l'apixaban comprend 0. Le fait que l'admission dans chacun des groupes n'ait pas été réalisée à l'aveugle a pu influencer la prise en charge des saignements. (Weitz et al., 2020)

Tableau 4 : résultats de l'outcome primaire de sécurité de l'étude FOXTROT

Traitement	Outcome primaire : saignement majeur ou cliniquement pertinent (IC 90%)	Différence de risque par rapport à l'énoxaparine (IC 90%)	Différence de risque par rapport à l'apixaban (IC 90%)
Osocimab postopératoire 0,3mg/kg	2%	3,9% (-0,5 à 8,4)	0,0% (-3,2 à 3,3)
Osocimab postopératoire 0,6mg/kg	0%	5,9% (2,1 à 9,7)	2,0% (-0,3 à 4,3)
Osocimab postopératoire 1,2mg/kg	1%	4,9% (0,8 à 9,1)	1,0% (-1,8 à 3,8)
Osocimab postopératoire 1,8mg/kg	3%	2,9% (-1,8 à 7,6)	-1,0 (-4,6 à 2,6)
Osocimab préopératoire 0,3mg/kg	1,9%	4,0 (-0,4 à 8,4)	0,1 (-3,1 à 3,3)
Osocimab préopératoire 1,8mg/kg	4,7%	1,3% (-3,8 à 6,3)	-2,6 (-6,7 à 1,4)
Énoxaparine	5,9%	/	/
Apixaban	2%	/	/

L'osocimab a également été étudié dans une seconde étude de phase 2, CONVERT, chez les adultes atteints d'insuffisance rénale dont l'hémodialyse est nécessaire (704 participants). Deux doses différentes ont été testées à savoir une forte dose contenant une dose charge de 210mg et des doses d'entretien mensuelles de 105mg ainsi qu'une faible dose contenant une dose charge de 105mg et des doses d'entretien mensuelles de 52,5mg. La comparaison a été réalisée grâce à un groupe placebo. L'outcome primaire est composé de l'apparition de saignements majeurs ou de saignements cliniquement pertinents. La fréquence d'apparition de l'outcome primaire est de 3,6% dans le groupe ayant reçu une forte dose d'osocimab et de 4,3% dans le groupe ayant reçu une faible dose d'osocimab. Le résultat du groupe placebo est de 6,1%. L'étude n'a pas montré de différence statistiquement significative (p-valeur supérieure à 0,05) dans la fréquence d'apparition de saignements chez les patients qui ont reçu de l'osocimab par rapport à ceux qui ont reçu un placebo. (Bayer, 2023b)

Tableau 5 : résultats de l'étude CONVERT

Traitement	Outcome primaire : saignements majeurs ou cliniquement pertinents (intervalle de confiance à 90%)	P-valeur
Dose charge de 210mg et dose d'entretien mensuelle de 105mg	3,6% (1,91-6,04)	0,222
Dose charge de 105mg et dose d'entretien mensuelle de 52,5mg	4,3% (2,48-6,91)	0,427
Placebo	6,1% (3,84-9,04)	/

À l'heure actuelle, l'osocimab n'est impliqué dans aucune étude de phase 3.

10.2. Les petites molécules

Les petites molécules développées pour inhiber le facteur XI possèdent des caractéristiques communes. En effet, leur faible poids moléculaire leur donne la possibilité de diffuser rapidement à travers les membranes. Dès lors, leur action est initiée rapidement après le début du traitement, mais également inhibée rapidement lorsque le traitement est arrêté. Contrairement aux anticorps monoclonaux, leur administration se fait quotidiennement par voie orale. (Vedovati et al., 2023)

10.2.1. Asundexian

L'asundexian forme une liaison réversible et dépendante de la concentration au niveau du site actif du facteur XI activé, ce qui en fait un inhibiteur puissant du facteur XI. Sa demi-vie est comprise entre 14 et 17 heures. Il possède une biodisponibilité orale importante et une spécificité élevée. (Roehrig et al., 2023) L'asundexian n'est pas sujet aux interactions avec le cytochrome 3A4 et n'est que faiblement éliminé par les reins (14%) (Fredenburgh & Weitz, 2023). Il est issu d'une co-cristallisation avec le FXI. Plusieurs liaisons (voir figure ci-dessous) sont nécessaires pour permettre l'inhibition à savoir : une interaction π -cation avec une tyrosine, des interactions lipophiles avec la poche S1 et 5 liaisons hydrogène. L'asundexian interagit avec le FXI via les poches S1, S1', S2' et EBP. (Roehrig et al., 2023)

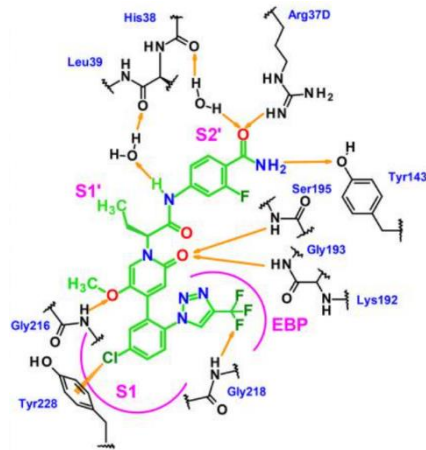


Figure 6: représentation de l'interaction entre l'asundexian et le facteur XI (Roehrig et al., 2023)

L'asundexian a montré une diminution dose dépendante de l'activité du facteur XI, mesurée via un test TCA modifié (réactif SynthASil) et un analyseur de coagulation ACL TOP. L'asundexian a été associé à un allongement du TCA de façon dose dépendante. Ce dernier étant mesuré en utilisant le kaolin comme réactif. (Thomas et al., 2021)

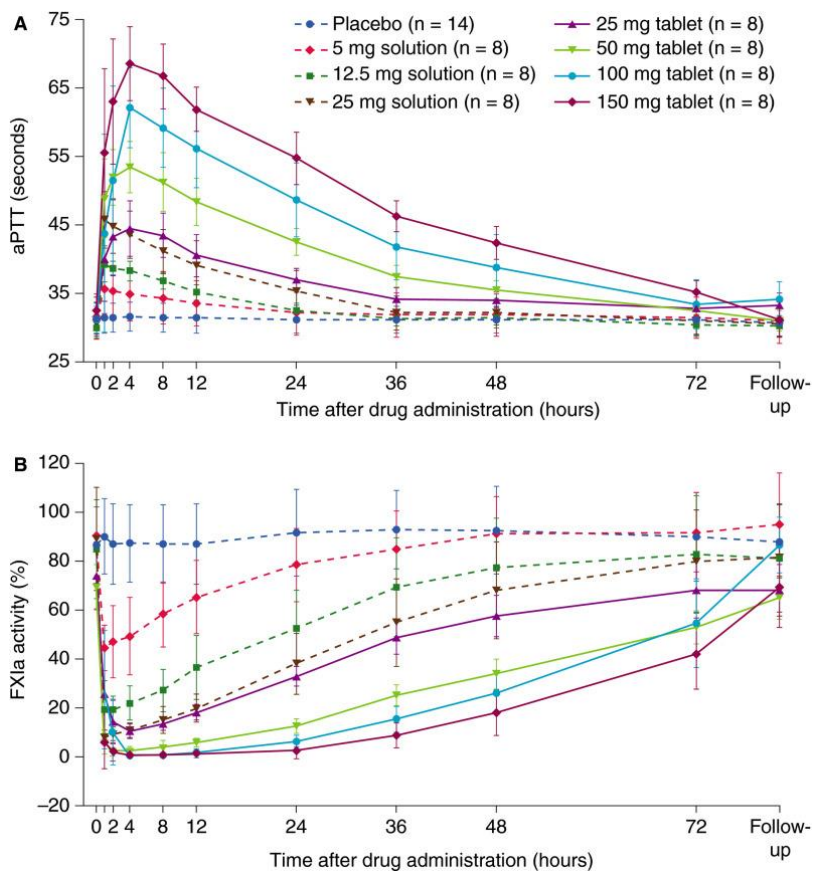


Figure 7: évolution du TCA (A) et de l'activité du facteur XIa (B) en fonction du temps après administration de différentes doses d'asundexian (Thomas et al., 2021)

PACIFIC-AF, une étude phase 2 randomisée en double aveugle, a été réalisée avec pour objectif de déterminer la dose adéquate d'asundexian à utiliser. Pour se faire, cette étude a comparé une prise journalière de 20 ou 50 mg d'asundexian à 2 prises par jour de 5mg d'apixaban chez 755 patients. Les patients qui ont reçu l'asundexian ont également reçu 5mg d'apixaban 2 fois par jour. La population incluse dans l'étude possède les caractéristiques suivantes : avoir un âge supérieur ou égal à 45 ans, être atteint de fibrillation auriculaire, présenter un risque hémorragique élevé et avoir un score CHA₂DS₂-VASc supérieur à 2 pour les hommes ou 3 pour les femmes. (Piccini et al., 2022) Il s'agit d'un score qui détermine le risque de développer un AVC ou une thromboembolie chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire. De cette manière, il détermine s'il est nécessaire que le patient reçoive une thérapie anticoagulante ou non. (Scharrief & Grotta, 2019) L'outcome primaire consiste en une évaluation composite de saignements majeurs ou cliniquement pertinents déterminés selon la société internationale de thrombose et d'hémostase. Les résultats de l'outcome primaire sont exprimés sous forme de ratio d'incidence ce qui est généralement le cas lorsque l'incidence de l'évènement est faible. À la dose de 20mg, le ratio d'incidence en comparaison à l'apixaban est de 0,5 tandis qu'à la dose de 50mg il est de 0,16. Aux 2 doses testées, l'asundexian a montré un nombre de saignements moins important. Cependant, le nombre d'évènements est faible et l'analyse statistique est donc moins fiable. (Piccini et al., 2022)

Tableau 6: résultats de l'outcome primaire de l'étude PACIFIC-AF

Traitement	Outcome primaire : nombre de saignements majeurs ou cliniquement pertinents	Ratio d'incidence (IC 90%)
Asundexian 20mg	3	0,5 (0,14-1,68)
Asundexian 50mg	1	0,16 (0,01-0,99)
Asundexian 20 et 50mg	4	0,33 (0,09-0,97)
Apixaban	6	/

Une seconde étude de phase 2, PACIFIC-AMI, randomisée en double aveugle a été conduite chez 1601 patients ayant développé un infarctus du myocarde endéans les 5 jours. Les doses de 10, 20 ou 50mg d'asundexian ont été comparées à un placebo. Tous les patients ont reçu de l'aspirine associée à un inhibiteur du récepteur P2Y₁₂ (clopidogrel ou prasugrel/ticagrelor). L'outcome primaire de sécurité est un outcome composite de plusieurs types de saignements. L'outcome d'efficacité est également un outcome composite de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde, d'AVC ou de thrombose du stent. Au sujet de l'outcome d'efficacité,

il n'y a pas eu de différence entre les patients recevant de l'asundexian et ceux recevant le placebo. En effet, le rapport de hasard calculé lors de la comparaison de l'asundexian 20 et 50mg au placebo est de 1,05 avec un intervalle de confiance de 90% allant de 0,69 à 1,61. La figure ci-dessous représente l'outcome d'efficacité primaire chez les patients ayant reçu 50mg d'asundexian en comparaison au placebo au sein de chacun des sous-groupes de l'étude. On peut y voir que les intervalles de confiance à 90% englobent la valeur de HR de 1, ce qui se traduit par une absence d'effet. À propos de l'outcome de sécurité, il n'y a pas non plus de différence significative entre les 2 groupes peu importe la dose d'asundexian administrée. Par exemple, le HR obtenu lors de la comparaison de l'asundexian 50mg au placebo est 0,90 avec un intervalle de confiance à 90% compris entre 0,73 et 1,11. En conclusion, l'asundexian n'a pas engendré d'augmentation des saignements malgré l'inhibition presque complète du facteur XI, mais il n'a pas non plus démontré une augmentation de l'efficacité du traitement. (Rao et al., 2022)

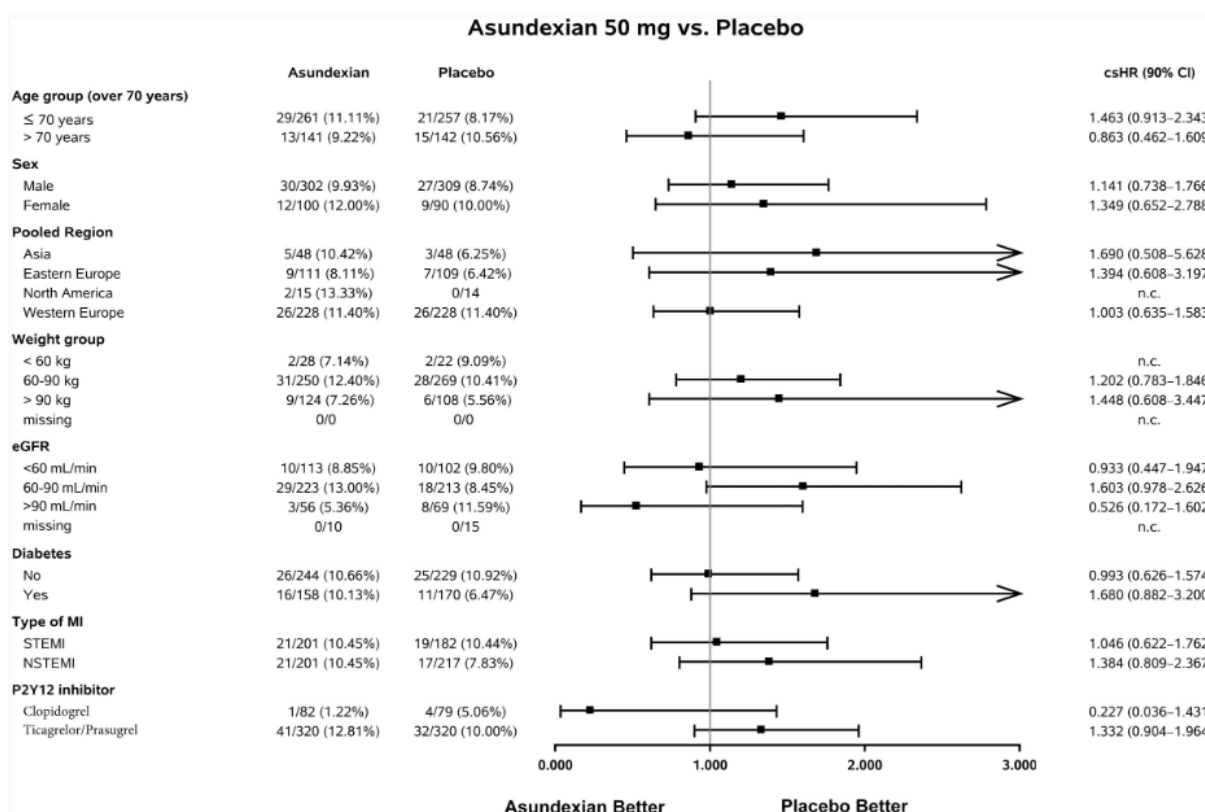


Figure 8: Résultats de l'outcome d'efficacité primaire de l'étude PACIFIC-AF comparant l'asundexian 50mg au placebo

Une dernière étude de phase 2, PACIFIC-STROKE, a été réalisée avec pour objectif de déterminer la meilleure dose d'asundexian (en complément d'un traitement antiplaquettaire) pour la prévention secondaire d'un AVC ischémique n'ayant pas d'origine cardiaque. Cette

étude a eu lieu sur environ 1800 personnes et est terminée depuis février 2022, mais les résultats ne sont pas encore disponibles. (Bayer, 2023d)

L'OCEANIC STROKE est une étude de phase 3 qui évalue l'efficacité et la sécurité de l'asundexian pour prévenir l'AVC en comparaison à un placebo en complément d'un traitement antiplaquettaire standard. La population incluse se compose d'approximativement 9300 patients ayant un antécédent d'accident ischémique aigu non cardioembolique ou un accident ischémique transitoire (AIT). Les premiers résultats sont attendus pour octobre 2025. (Bayer, 2023a)

Une étude de phase 3, OCEANIC AF, compare, sur près de 15000 patients, l'efficacité et la sécurité de l'asundexian par rapport à l'apixaban afin de prévenir les AVC et les embolies systémiques chez les patients présentant une fibrillation auriculaire ainsi qu'un risque d'AVC. Cependant, cette étude a dû être arrêtée précocement à cause d'une efficacité inférieure de l'asundexian. (Bayer, 2023e)

Une autre étude de phase 3, OCEANIC AFINA, a pour but d'étudier l'asundexian chez des patients de plus de 65 ans souffrant de fibrillation auriculaire avec un risque important d'AVC ou d'embolie systémique et ne pouvant être traités avec un AOD en raison d'un risque hémorragique élevé. Au vu des résultats obtenus durant l'étude OCEANIC AF, une réévaluation doit être réalisée. (Medthority, 2023)

10.2.2. *Milvexian*

Le milvexian inhibe, avec une affinité importante, la forme active du facteur XI. Il est bien toléré aux doses allant jusqu'à 500mg et sa demi-vie est comprise entre 8,3 et 13,8 heures. La biodisponibilité du milvexian est augmentée lorsqu'il est pris au cours d'un repas. La prolongation du TCA est corrélée avec l'exposition du milvexian ainsi que l'activité du facteur XI. Ces 2 paramètres ont été mesurés par une méthode validée par le LabCorp Colorado Coagulation, aucune information plus précise n'est disponible. (Perera et al., 2022) Le milvexian possède une élimination rénale à 18%. Contrairement à l'asundexian, il est sujet à une métabolisation par le CYP3A4. (Fredenburgh & Weitz, 2023)

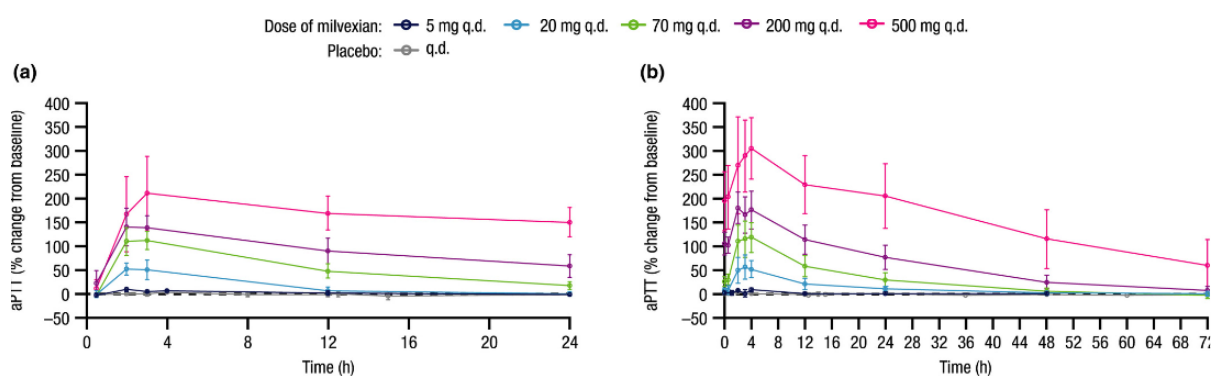


Figure 9 : évolution du TCA à jeun (a) ou au cours d'un repas (b) en fonction du temps après administration de différentes doses de milvexian (Perera et al., 2022)

Une étude de phase 2, AXIOMATIC-SSP, randomisée et en double aveugle a pour objectif de déterminer si l'ajout de milvexian est utile afin d'augmenter l'efficacité du traitement standard composé d'aspirine et clopidogrel pour la prévention secondaire de l'AVC. Les patients inclus dans l'étude (2366) sont âgés de plus de 40 ans et présentent un AVC ischémique aigu (< 48 heures) ou un risque important de TIA. Plusieurs posologies de milvexian ont été testées à savoir : 25mg une fois par jour, 25mg 2 fois par jour, 50mg 2 fois par jour, 100mg 2 fois par jour ou 200mg 2 fois par jour durant 90 jours. Le groupe contrôle a reçu un placebo 2 fois par jour. Les patients de chaque groupe ont reçu 75mg de clopidogrel (durant les 21 premiers jours) ainsi que 100mg d'aspirine au cours des 90 jours de l'étude. L'outcome primaire d'efficacité est caractérisé par la survenue d'un AVC ischémique ou un infarctus cérébral dissimulé à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) à 90 jours. L'outcome primaire de sécurité est la présence d'une hémorragie majeure à 90 jours également. Les résultats de l'outcome primaire sont décrits dans le tableau ci-dessous, mais aucun résultat n'a pu démontrer un résultat statistiquement significatif car ils sont tous caractérisés par une p-valeur supérieure au seuil de 0,05. À propos de l'outcome de sécurité, il n'y a pas non plus eu de différence statistiquement significative entre les 2 groupes car il a été présent à raison de 1 à 2% au sein de chaque groupe. Une analyse secondaire préalablement définie a été réalisée et a mis en évidence que le milvexian est associé à une réduction des accidents ischémiques cérébraux symptomatiques par rapport au placebo, exception faite pour la dose de 200mg deux fois par jour. Cette étude suggère donc que des doses comprises entre 25 et 100mg seraient les plus aptes à être utilisées dans les études de phase 3. (Sharma et al., 2024)

Tableau 7: résultats de l'outcome primaire d'efficacité de l'étude AXIOMATIC-SSP

Traitement	Outcome primaire : AVC ischémique ou infarctus cérébral dissimulé à l'IRM	Risque relatif (IC 90.2%)	Différence de risque (IC 90.2%)
Placebo	17%	/	/
Milvexian 25mg 1 fois/jour	16%	0,99 (0,91 à 1,05)	-0,1 (-1,7 à 0,8)
Milvexian 25mg 2 fois/jour	18%	0,99 (0,87 à 1,1)	-0,2 (-2,4 à 1,6)
Milvexian 50mg 2 fois/jour	14%	0,93 (0,78 à 1,11)	-1,2 (-4,0 à 1,7)
Milvexian 100mg 2 fois/jour	15%	0,92 (0,75 à 1,13)	-1,4 (-4,6 à 2,0)
Milvexian 200mg 2 fois/jour	16%	0,91 (0,72 à 1,26)	-1,5 (-5,1 à 3,9)

Une étude de phase 2 randomisée, AXIOMATIC-TKR, a eu lieu sur environ 1200 personnes. Le milvexian a été administré en postopératoire d'une arthroplastie du genou une seule fois par patient à un seul dosage : 25mg, 50mg, 100mg ou 200mg 2 fois par jour ou 25, 50, ou 200mg une seule fois par jour. La comparaison a été établie avec 40mg d'énoxaparine administrées une fois par jour. L'étude est ouverte quant à l'assignation du traitement, mais les patients et les observateurs n'avaient pas connaissance de la dose de milvexian dont il était question. L'outcome primaire d'efficacité est un outcome composite et consiste en la survenue de thrombose veineuse symptomatique ou non ou d'un décès, peu importe la cause. L'apparition de saignements qu'ils soient majeurs, cliniquement pertinents ou minimes, forme l'outcome primaire de sécurité. Les résultats de l'outcome primaire d'efficacité sont exprimés grâce au tableau ci-dessous. Le risque relatif représente la probabilité de survenue d'un événement dans la population recevant une intervention par rapport à la population contrôle. Un risque relatif égal à 1 (y compris son intervalle de confiance à 95%) signifie une probabilité identique entre les 2 groupes et donc l'absence d'effet du traitement. Dans ce cas, il représente la probabilité de survenue de thromboembolie veineuse chez les patients qui ont reçu du milvexian par rapport aux patients qui ont reçu de l'énoxaparine. Afin d'obtenir un effet positif du traitement, il faut un risque relatif inférieur à 1 (y compris son intervalle de confiance à 95%). Durant cette étude, 50, 100 et 200mg de milvexian administrés 2 fois par jour et 200mg de milvexian administrés

1 fois par jour ont montré un effet positif par rapport à l'énoxaparine. Chaque résultat est accompagné d'une p-valeur inférieure à 0,001. (Weitz et al., 2021)

Tableau 8 : Résultats de l'outcome primaire d'efficacité de l'étude AXIOMATIC-TKR et comparaison à l'énoxaparine

Traitement administré	Outcome primaire : thromboembolie veineuse	Risque relatif par rapport à l'énoxaparine (95% IC)
Milvexian 25mg 2 fois/jour	21%	0,97 (0,65-1,45)
Milvexian 50mg 2 fois/jour	11%	0,53 (0,31-0,90)
Milvexian 100mg 2 fois/jour	9%	0,42 (0,23-0,76)
Milvexian 200mg 2 fois/jour	8%	0,37 (0,19-0,69)
Milvexian 25mg 1 fois/jour	25%	1,00 (0,51-1,97)
Milvexian 50mg 1 fois/jour	24%	1,15 (0,78-1,70)
Milvexian 200mg 1 fois/jour	7%	0,30 (0,15-0,62)
Enoxaparine 40mg	21%	/

À propos des résultats de l'outcome primaire de sécurité, aucun résultat n'est statistiquement significatif étant donné que chaque intervalle de confiance du risque relatif comprend 1. Des études de plus grande ampleur seraient nécessaires pour mettre en avant l'impact du milvexian sur le taux de saignement. En conclusion dans le contexte clinique de cette étude, l'administration de milvexian s'est avérée efficace afin de prévenir la thromboembolie veineuse. (Weitz et al., 2021)

Tableau 9: Résultats de l'outcome primaire de sécurité de l'étude AXIOMATIC-TKR et comparaison à l'énoxaparine

Traitement administré	Outcome primaire : tout type de saignements	Risque relatif par rapport à l'énoxaparine (95% IC)
Milvexian 25mg 2 fois/jour	1%	0,33 (0,08-1,43)
Milvexian 50mg 2 fois/jour	5%	1,15 (0,47-2,82)
Milvexian 100mg 2 fois/jour	5%	1,14 (0,47-2,80)
Milvexian 200mg 2 fois/jour	3%	0,81 (0,29-2,24)
Milvexian 25mg 1 fois/jour	0%	Non évaluable
Milvexian 50mg 1 fois/jour	5%	1,17 (0,50-2,72)
Milvexian 200mg 1 fois/jour	6%	1,51 (0,66-3,43)
Enoxaparine 40mg	4%	/

Plusieurs études de phase 3 concernant le milvexian sont en cours. La première, librexia STROKE, évalue l'efficacité et la sécurité du milvexian pour prévenir l'AVC chez les patients

(15000 personnes impliquées) qui ont un antécédent d'AVC ischémique aigu ou d'AIT à haut risque. L'étude est prévue d'être terminée en décembre 2026. (Janssen Research & Development, 2023b) La seconde, librexia AF, compare l'efficacité du milvexian à l'apixaban chez 15500 patients atteints de fibrillation auriculaire. Cette étude a démarré en avril 2023 et la fin est prévue en mai 2027. (Janssen Research & Development, 2023a) La troisième, librexia ACS, a pour objectif de démontrer, sur 16000 patients, l'efficacité et la sécurité du milvexian suite à un syndrome coronarien aigu survenu récemment. Il faudra attendre octobre 2026 pour la fin de l'étude. (Janssen Research & Development, 2023c)

La FDA a attribué au milvexian le statut de « fast track » pour les indications faisant partie du programme librexia (AVC ischémique, syndrome coronarien aigu et fibrillation auriculaire). Ce statut vise à accélérer le processus de développement et d'examen d'un médicament lorsque les preuves préliminaires, tant au niveau clinique que non clinique, suggèrent qu'il pourrait apporter une amélioration significative par rapport aux traitements disponibles. Celui-ci est octroyé dans le cadre de besoins médicaux non satisfaits pour des pathologies graves ou mettant le pronostic vital en danger. (Bristol Myers Squibb, 2023)

10.3. Oligonucéotide antisens

Les oligonucléotides antisens détruisent les séquences d'ARNm responsables de la synthèse hépatique du facteur hépatique du facteur XI. Ils nécessitent 3 à 4 semaines avant d'être actifs et sont caractérisés par une longue demi-vie qui donne lieu à une administration mensuelle. (Vedovati et al., 2023)

10.3.1. IONIS-FXI_{rx}

L'IONIS-FXI_{rx} bloque la traduction du facteur XI en protéine fonctionnelle en créant une liaison avec l'ARNm. De ce fait, la ribonucléase H1 dégrade l'ARN messenger du facteur XI ce qui diminue la quantité de facteur XI circulant. (Vedovati et al., 2023)

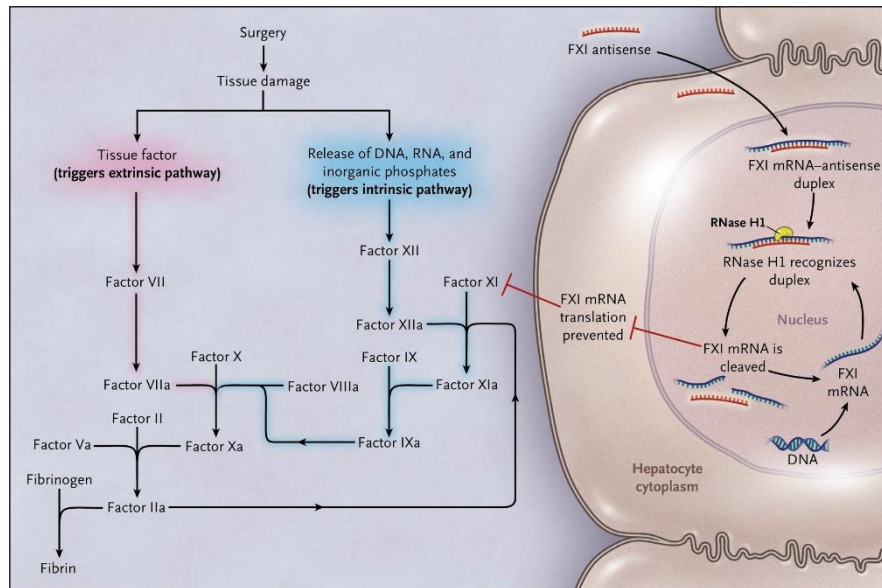


Figure 10 : mécanisme d'action du FXI-ASO_{rx} (Vedovati et al., 2023)

Le FXI-ASO_{rx} a été étudié dans une étude de phase 2, lors d'un essai ouvert randomisé. Cette étude a pour objectif d'analyser la sécurité et l'innocuité de 200 et 300mg de FXI-ASO_{rx} administré par voie sous-cutanée en comparaison à 40mg d'énoxaparine entre le jour 36 et le jour 39 suivant une arthroplastie complète du genou. L'outcome primaire d'efficacité est composé de plusieurs éléments à savoir : le développement d'une thromboembolie veineuse symptomatique ou asymptomatique, d'une embolie pulmonaire fatale et d'un décès de cause inconnue, mais plausiblement lié à une embolie pulmonaire. L'apparition de saignements cliniquement pertinents constitue l'outcome secondaire. Le design de l'étude stipule que le FXI-ASO_{rx} est considéré comme non inférieur à l'énoxaparine si la limite haute de l'intervalle de confiance à 90% de la différence de risque est inférieure ou égale à 14%. Le FXI-ASO_{rx} à une dose de 200mg est considéré comme non inférieur à l'énoxaparine. Cependant, la p-valeur est supérieure à 0,05, les résultats ne sont donc pas statistiquement significatifs. Le FXI-ASO_{rx} 300mg s'est avéré supérieur à l'énoxaparine grâce à une différence de risque négative et une p-valeur inférieure à 0,001. (Büller et al., 2015)

Tableau 10: résultats de l'outcome primaire d'efficacité

Traitement	Outcome primaire d'efficacité : thromboembolie veineuse totale (intervalle de confiance à 95%)	Différence de risque par rapport à l'énoxaparine (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90%)	P-valeur
FXI-ASO _{rx} 200mg	27% (20%-35%)	-4 (5)	0,59
FXI-ASO _{rx} 300mg	4% (1%-12%)	-26 (-18)	<0,001
Enoxaparine 40mg	30% (20%-43%)	/	/

À propos de l'outcome primaire de sécurité, aucun résultat n'est statistiquement significatif car l'intervalle de confiance à 90% de la différence de risque comprend 0 (absence d'effet démontré dans l'étude) et la p-valeur est supérieure au seuil. Des études supplémentaires et de plus grande ampleur seraient dès lors nécessaires pour évaluer les saignements sous FXI-ASO_{rx}. (Büller et al., 2015)

Tableau 11 : résultats de l'outcome primaire de sécurité

Traitement	Outcome primaire de sécurité : tout type de saignement (intervalle de confiance à 95%)	Différence de risque par rapport à l'énoxaparine (intervalle de confiance à 95%)	P-valeur
FXI-ASO _{rx} 200mg	3% (1%-7%)	-6 (-12 à 1)	0,09
FXI-ASO _{rx} 300mg	2% (<1%-9%)	-6 (-13 à 2)	0,16
Enoxaparine 40mg	8% (3%-17%)	/	/

La figure ci-dessous représente l'évolution du TCA (A) et l'activité du facteur XI (B) en fonction du temps selon les différentes concentrations de FXI-ASO_{rx} administrées. Il en ressort une augmentation dose dépendante du TCA ainsi qu'une diminution dose dépendante de l'activité du facteur XI durant les 30 premiers jours (les réactifs et méthodes de mesure ne sont pas mentionnés). Ensuite, les valeurs sont maintenues pour une durée d'approximativement 30 jours. Ces valeurs justifient la fréquence d'administration mensuelle et sont plus importantes à dose plus élevée (300mg). (Büller et al., 2015)

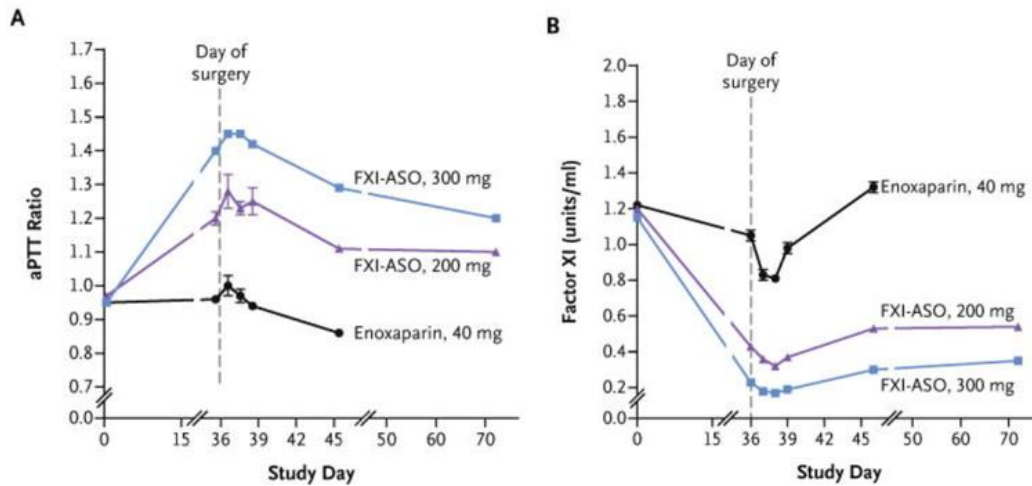


Figure 11 : Évolution du TCA (A) et de l'activité du facteur XI (B) en fonction du temps après administration de différentes doses de FXI-ASO (Büller et al., 2015)

10.3.2. Fésomersen

Le fésomersen contient un sucre dans sa structure ce qui lui permet d'entrer plus facilement dans les cellules hépatiques et donc d'avoir un délai d'action plus rapide. Il est plus puissant que l'IONIS-FXI_{rx}. (Chan & Weitz, 2023)

Le fésomersen a été impliqué dans une étude de phase 2 nommée RE-THINc ESRD. Les doses de 40mg, 80mg et 120mg administrées mensuellement par voie sous-cutanée ont été évaluées en comparaison à un placebo chez 308 personnes. Le sujet de l'étude est la prévention de la thrombose chez les patients en insuffisance rénale terminale. L'outcome primaire est un outcome composite qui associe la survenue de saignements majeurs et de saignements cliniquement pertinents. L'unité de l'outcome est le nombre d'évènements par 100 personnes-année ce qui signifie que l'observation est réalisée sur 100 personnes durant une année complète. Le nombre d'évènements est respectivement de 9,0 ; 9,1 et 6,1 pour les doses de 40mg, 80mg et 120mg. Le résultat à propos du placebo est 9,7. Aucune dose n'a pu montrer un résultat statistiquement significatif (p-valeur supérieur à 0,05). (Bayer, 2023c)

10.4. Les inhibiteurs naturels

Il existe également des inhibiteurs naturels du facteur XI qui proviennent de nématodes, de serpents, de chauves-souris et de tiques pour lesquels une administration sous-cutanée ou intraveineuse est requise. Un essai clinique n'a été entrepris que pour la tique (*Ixodes ricinus*), les autres molécules étant en phase initiale de développement. (Vedovati et al., 2023) L'Ir-CPI est une protéine issue de la tique *I. ricinus* et inhibe le FXIa ainsi que le FXIIa et la kallikréine.

Une étude in vitro a montré que cette protéine est capable d'allonger le TCA. Des modèles in vivo de thrombose veineuse et artérielle ont démontré une diminution de l'apparition de thrombus veineux ainsi qu'un dysfonctionnement dans la formation des thrombus artériels. (Decrem et al., 2009) L'Ir-CPI est actuellement engagé dans une étude randomisée de phase 2a (32 personnes) qui a pour but d'évaluer sa sécurité et sa tolérance chez les patients atteints d'une hémorragie cérébrale spontanée en association au traitement standard. Il est prévu que l'étude soit terminée en juillet 2027. (Bioxodes S.A., 2023)

10.5. Les aptamères

Les aptamères sont des séquences d'ADN ou ARN simple brin qui possèdent la capacité d'inhiber de façon non compétitive le facteur XI et/ou le facteur XI activé. Leur délai d'action est rapide et ils doivent être injectés en parentérale. L'aptamère 11.16 cible le facteur XIa tandis que l'aptamère 12.7 cible le facteur XI ainsi que le facteur XI activé. Ils engendrent tous les deux une prolongation du TCA. Un troisième aptamère, ADN FELIAP (Factor ELEven Inhibitory APtamer) a démontré une inhibition du facteur XI activé avec une prolongation du temps nécessaire à la génération de thrombine. (Vedovati et al., 2023)

10.6. Résumé

Le tableau ci-dessous résume les différentes études cliniques réalisées ou en cours de réalisation pour chaque molécule présentée précédemment.

Tableau 12 : Résumé des études cliniques

Molécules	Phase	Indication/but	Comparaison
Abelacimab : ANT-005	2	Prévention de la TEV après arthroplastie du genou	Énoxaparine 40mg
Abelacimab : ANT-006	2	Analyse de la survenue de saignements chez les patients atteints de FA à risque modéré ou élevé d'AVC	Rivaroxaban 15 et 25mg
Abelacimab : ASTER	3	Traitement TEV associée à un cancer	Apixaban 5mg
Abelacimab : MAGNOLIA	3	Traitement TEV associée à un cancer gastro-intestinal ou génito-urinaire	Daltéparine 150 UI/kg/jour
Abelacimab : LILAC-TIMI 76	3	Prévention AVC ischémique ou embolie systémique chez les patients atteints de FA	Placebo
Osocimab : FOXTROT	2	Recherche de la meilleure dose pour la prévention de la TEV après arthroplastie du genou	Énoxaparine 40mg et apixaban 2,5mg
Osocimab : CONVERT	2	Analyse de la survenue de saignements chez les	Placebo

		patients sous hémodialyse à faible et forte dose	
Asundexian : PACIFIC-AF	2	Analyse de la survenue de saignements chez les patients atteints de FA avec un risque hémorragique élevé et un CHA ₂ DS ₂ -VASc supérieur à 2 pour les hommes ou 3 pour les femmes	Placebo
Asundexian : PACIFIC-AMI	2	Recherche de la meilleure dose pour la prévention des effets indésirables suite à un infarctus du myocarde	Placebo
Asundexian : PACIFIC-STROKE	2	Recherche de la meilleure dose pour la prévention secondaire d'AVC ischémique	Placebo
Asundexian : OCEANIC-STROKE	3	Prévention secondaire de l'AVC	Placebo
Asundexian : OCEANIC-AF	3	Prévention de l'AVC et les embolies systémiques chez les patients atteints de FA avec un risque d'AVC	Placebo
Asundexian : OCEANIC AFINA	3	Évaluation chez les patients de plus de 65 ans atteints de FA avec un risque d'AVC élevé	Placebo
Milvexian : AXIOMATIC-SSP	2	Recherche de la meilleure dose pour la prévention secondaire de l'AVC chez les patients de plus de 40 ans suite à un AVC ischémique aigu ou un risque élevé de TIA	Placebo
Milvexian : AXIOMATIC-TKR	2	Recherche de la meilleure dose pour la prévention de la TEV après arthroplastie du genou	Énoxaparine 40 mg
Milvexian : Librexia-STROKE	3	Prévention de l'AVC chez les patients avec un antécédent d'AVC ou AIT	Placebo
Milvexian : Librexia-AF	3	Prévention cardiovasculaire chez les patients atteints de FA	Apixaban 2,5mg
Milvexian : Librexia-ACS	3	Prévention secondaire suite à un infarctus du myocarde	Placebo
FXI-ASO	2	Prévention de la TEV après arthroplastie du genou	Énoxaparine 40mg
Fésomersen : RE-THINc ESRD	2	Analyse de la survenue de saignements chez les patients en insuffisance rénale terminale	Placebo

11. Suivi biologique

Au cours des différentes études cliniques, le suivi biologique est réalisé grâce à la mesure du TCA. En effet, lors de l'inhibition du FXI, un allongement du TCA est observé. Le tableau ci-dessous reprend ces données pour chacun des médicaments étudiés.

Tableau 13: effet des inhibiteurs du facteur XI sur le TCA et réactif utilisé

Molécule	Effet sur le TCA	Réactif utilisé	Évaluation de l'effet sur le facteur XI	Méthode utilisée
Abelacimab	Allongement dose dépendant du TCA	Acide ellagique	Fraction libre	LC-MS/MS
Osocimab	Allongement dose dépendant du TCA	Silice et kaolin	Activité du facteur XI	SynthASil et ACL TOP
Asundexian	Allongement dose dépendant du TCA	Kaolin	Activité du facteur XIa	SynthASil et ACL TOP
Milvexian	Allongement dose dépendant du TCA	Non mentionné	Activité du FXI	Méthode validée par le LabCorp Colorado
FXI-ASO _{rx}	Allongement dose dépendant du TCA	Non mentionné	Activité du facteur XI	Non mentionné
Fésomersen	Non mentionné	Non mentionné	Non mentionné	Non mentionné

Il est essentiel qu'un anticoagulant puisse être neutralisé par un antidote en cas d'interventions chirurgicales ou si des saignements incontrôlés ou menaçants le pronostic vital surviennent. À ce sujet, l'acide tranexamique (inhibiteur de la fibrinolyse) est intéressant si des saignements surviennent chez des patients sous inhibiteurs du facteur XI car il inhibe le TAFI. Il est utilisé à un dosage de 1000 ou 1500mg ou 15mg/kg par voie intraveineuse et est d'ailleurs fréquemment utilisé pour prévenir les saignements en cas de déficit en facteur XI lorsqu'une intervention chirurgicale est nécessaire, ou toute autre intervention associée à un risque important d'hémorragies. Une autre stratégie consiste à administrer de faibles doses de facteur VIIa recombinant ou un concentré de complexes prothrombotiques. Pour le fesomeran, un concentré de facteur XI ou de plasma frais congelé peut être administré, mais cela semble insuffisant lorsqu'il s'agit des autres molécules. (van Es et al., 2023b)

12. Discussion

Suite au besoin médical décrit ci-dessus, les inhibiteurs du facteur XI ont été évalués dans plusieurs indications communes.

La première indication concerne la survenue de thrombose suite à une arthroplastie du genou pour lequel 4 molécules ont été impliquées dans des études de phase 2. Lors de l'étude ANT-

005, l'abelacimab a montré une non-infériorité à la dose de 30mg alors qu'il a démontré une supériorité aux doses de 75 et 150mg par rapport à 40mg d'énoxaparine. Ensuite, à des concentrations de 0,6 ; 1,2 et 1,8mg/kg administrées en postopératoire, l'osocimab a mis en évidence une non-infériorité par rapport à 40 mg d'énoxaparine (FOXTROT). Cependant, les résultats sont accompagnés de larges intervalles de confiance. Le milvexian a également été évalué dans cette indication durant l'étude AXIOMATIC-TKR. Les posologies de 50, 100 et 200mg 2 fois par jour ainsi que 200mg une fois par jour ont montré un résultat positif par rapport à 40 mg d'énoxaparine sans différence au niveau de la sécurité du traitement. Enfin, le FXI-ASO s'est avéré supérieur à 40 mg d'énoxaparine dans cette même indication. Pour ces 3 molécules, aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant les outcomes primaires de sécurité (saignements majeurs/cliniquement pertinents ou tous types de saignements), à l'exception de l'osocimab à des doses de 0,6mg/kg ou 1,2mg/kg. Celles-ci ont engendré un nombre réduit de saignements.

Une seconde indication semblable concerne l'anticoagulation chez les patients souffrants de fibrillation auriculaire. À ce sujet, l'asundexian a été impliqué dans une étude phase 2 (PACIFIC-AF). Aux doses de 20 et 50mg, il a démontré une incidence plus faible de saignements en comparaison à l'apixaban, mais le nombre d'évènements était assez faible ce qui rend la généralisation compliquée. Le même type d'étude a eu lieu avec l'abelacimab, mais l'étude (ANT-006) n'est pas encore arrivée à sa fin. Cette même molécule est également en cours d'étude de phase 3 pour tester sa sécurité et son efficacité pour cette même indication (LILAC-TIMI 76). L'asundexian a également été étudié dans une étude de phase 3 chez les patients atteints de FA et basée sur son efficacité et sa sécurité pour la prévention des AVC et embolies systémiques a dû être arrêtée en raison d'une efficacité trop faible (OCEANIC-AF). Une seconde étude de phase 3 (OCEANIC-AFINA) étudie l'asundexian dans cette même population, mais elle doit être réévaluée en raison des résultats négatifs précédemment obtenus. Le milvexian est également inclus dans une étude de phase 3, librexia-AF, chez les patients atteints de FA afin de comparer son efficacité par rapport à 2,5 mg d'apixaban.

Une troisième indication semblable concerne la prévention et le traitement de l'AVC ischémique. Les résultats d'une étude de phase 2 (PACIFIC-STROKE) qui porte sur l'utilisation de l'asundexian pour la prévention secondaire des AVC sont attendus. Une étude de phase 3 sur l'asundexian est en cours également pour cette indication (OCEANIC-STROKE). Le milvexian a été aussi étudié pour cette indication durant une étude de phase 2 (AXIOMATIC-SSP), mais celle-ci n'a pas su mettre en avant une différence statistiquement

significative en termes d'efficacité et de survenue de saignements lorsque le milvexian était ajouté au traitement standard. Cette même molécule est en cours d'évaluation dans une étude de phase 3, librexia STROKE, pour la prévention secondaire de l'AVC.

Les inhibiteurs du facteur XI ont été étudiés pour une quatrième indication commune à savoir chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse. À ce sujet, l'osocimab a démontré sa sécurité en n'entraînant aucune différence statistiquement significative par rapport au placebo quant à l'apparition de saignements cliniquement pertinents lors de l'étude CONVERT. Le fésomersen a aussi évalué la présence de saignements chez ces patients, mais aucun résultat statistiquement significatif n'a pu être démontré (RE-THINc ESRD).

La prévention secondaire de l'infarctus du myocarde forme la cinquième et dernière indication évaluée pour plusieurs molécules. L'asundexian a été impliqué dans une étude de phase 2 (PACIFIC-AMI) à des doses de 10, 20 ou 50mg chez les patients qui ont fait un infarctus du myocarde. Sa prise n'a été associée ni à une augmentation des saignements ni à une augmentation de l'efficacité par rapport au traitement de base composé d'aspirine et d'un inhibiteur du récepteur P2Y12. Le milvexian est en cours d'évaluation au sein d'une étude, librexia ACS, pour l'évaluer chez les patients qui ont fraîchement développé un infarctus du myocarde.

La prévention de la thromboembolie veineuse associée à un cancer n'est à ce jour qu'étudiée pour l'abelacimab dans deux études de phase 3 (ASTER et MAGNOLIA).

13. Conclusion

Les inhibiteurs du facteur XI possèdent l'avantage théorique de ne pas engendrer une majoration importante du risque de saignements grâce au rôle dispensable du facteur XI dans l'hémostase. Ceci les différencierait fortement des AODs pour lesquels le risque de saignement est élevé. Cependant, les études cliniques entreprises à ce jour ne démontrent pas de résultats statistiquement significativement inférieurs aux AODs quant à la survenue de saignements. Par ailleurs, les inhibiteurs du facteur XI pourraient posséder certaines indications non couvertes avec les AODs (insuffisance rénale terminale par exemple).

Les études de phase 2 ont ainsi montré le potentiel que possèdent les inhibiteurs du facteur XI pour prévenir la thrombose sans pour autant augmenter la survenue de saignements. Cependant,

les études de phases 3 sont seulement en train d'être réalisées et ce sont elles qui pourront déterminer plus précisément l'efficacité des inhibiteurs du facteur XI.

Ces molécules ont déjà fait une grande partie du chemin, mais le parcours avant la commercialisation reste long et aucune étude n'est à ce jour capable de déterminer quelle molécule sortira sur le marché et pour quelle(s) indication(s).

14. Annexe

14.1. CHA₂DS₂-VASc score (Scharrief & Grotta, 2019)

CHA₂DS₂VASc score

Risk factor	Points
Congestive heart failure	1
Hypertension	1
Age ≥ 75	2
Diabetes mellitus	1
Stroke, TIA, or thromboembolism history	2
Vascular disease (history of myocardial infarction, peripheral vascular disease, or aortic atherosclerosis)	1
Age 65–74 years old	1
Sex (female, 0 points for male)	1

CHA₂DS₂VASc score recommendations:

Score ≥ 2: oral anticoagulation recommended

Score 1: aspirin or anticoagulation

Score 0: aspirin or no antithrombotic therapy

15. Bibliographie

- Anthos Therapeutics, Inc. (2023a). A Multicenter, Randomized, Active-Controlled Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Two Blinded Doses of Abecimab (MAA868) Compared With Open-Label Rivaroxaban in Patients With Atrial Fibrillation (AZALEA) (Clinical trial registration NCT04755283). [clinicaltrials.gov. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04755283](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04755283)
- Anthos Therapeutics, Inc. (2023b). A Multicenter, Randomized, Open-label, Blinded Endpoint Evaluation, Phase 3 Study Comparing the Effect of Abecimab Relative to Apixaban on Venous Thromboembolism (VTE) Recurrence and Bleeding in Patients With Cancer Associated VTE (Clinical trial registration NCT05171049). [clinicaltrials.gov. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05171049](https://clinicaltrials.gov/study/NCT05171049)
- Anthos Therapeutics, Inc. (2023c). A Multicenter, Randomized, Open-label, Blinded Endpoint Evaluation, Phase 3 Study Comparing the Effect of Abecimab vs. Dalteparin on Venous Thromboembolism (VTE) Recurrence and Bleeding in Patients With GI/GU Associated VTE (Clinical trial registration NCT05171075). [clinicaltrials.gov. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05171075](https://clinicaltrials.gov/study/NCT05171075)
- Anthos Therapeutics, Inc. (2023d). A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to evaluate the efficacy and Safety of abecimab in High-risk Patients With Atrial Fibrillation Who Have Been Deemed Unsuitable for Oral antiCoagulation (LILAC-TIMI 76) (Clinical trial registration NCT05712200). [clinicaltrials.gov. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05712200](https://clinicaltrials.gov/study/NCT05712200)
- Asselta, R., Paraboschi, E. M., Rimoldi, V., Menegatti, M., Peyvandi, F., Salomon, O., & Duga, S. (2017). Exploring the global landscape of genetic variation in coagulation factor XI deficiency. *Blood*, 130(4), e1-e6. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-780148>
- Barg, A. A., livnat, T., & Kenet, G. (2024). Factor XI Deficiency : Phenotypic Age related considerations and Clinical Approach Towards Bleeding Risk Assessment. *Blood*, blood.2023020721. <https://doi.org/10.1182/blood.2023020721>

- Bayer. (2023a). A Multicenter, International, Randomized, Placebo Controlled, Double-blind, Parallel Group and Event Driven Phase 3 Study of the Oral FXIa Inhibitor Asundexian (BAY 2433334) for the Prevention of Ischemic Stroke in Male and Female Participants Aged 18 Years and Older After an Acute Non-cardioembolic Ischemic Stroke or High-risk TIA (Clinical trial registration NCT05686070). [clinicaltrials.gov. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05686070](https://clinicaltrials.gov/study/NCT05686070)
- Bayer. (2023b). A Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled, Multi-center Study to Assess the Safety and Tolerability of Monthly Subcutaneous Administrations of a Low and High Dose Cohort of Osocimab to ESRD Patients on Regular Hemodialysis (Clinical trial registration NCT04523220). [clinicaltrials.gov. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04523220](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04523220)
- Bayer. (2023c). Factor XI LICA to Reduce Thrombotic Events in End-Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis : A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Multiple Doses of BAY 2976217 (Clinical trial registration NCT04534114). [clinicaltrials.gov. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04534114](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04534114)
- Bayer. (2023d). Multicenter, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Parallel Group, Dose-finding Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of BAY2433334 in Patients Following an Acute Non-cardioembolic Ischemic Stroke (Clinical trial registration NCT04304508). [clinicaltrials.gov. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04304508](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04304508)
- Bayer. (2023e). OCEANIC-AF study stopped early due to lack of efficacy. OCEANIC-AF Study Stopped Early Due to Lack of Efficacy. <https://www.bayer.com/media/en-us/oceanic-af-study-stopped-early-due-to-lack-of-efficacy/>
- Bentounes, N. K., Melicene, S., Martin, A. C., Smadja, D. M., & Gendron, N. (2023). Development of new anticoagulant in 2023 : Prime time for anti-factor XI and XIa inhibitors. *JMV-Journal de Médecine Vasculaire*, 48(2), 69-80. <https://doi.org/10.1016/j.jdmv.2023.04.002>
- Bioxodes S.A. (2023). A Phase IIa, Randomized, Open-label, Proof-of-Concept Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of Ir-CPI in Patients With Spontaneous Intracerebral

Haemorrhage (Clinical trial registration NCT05970224). clinicaltrials.gov.

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05970224>

Bristol Myers Squibb. (2023). Milvexian Granted U.S. FDA Fast Track Designation for All Three Indications Under Evaluation in Phase 3 Librexia Program : Ischemic Stroke, Acute Coronary Syndrome and Atrial Fibrillation. <https://news.bms.com/news/details/2023/Milvexian-Granted-U.S.-FDA-Fast-Track-Designation-for-All-Three-Indications-Under-Evaluation-in-Phase-3-Librexia-Program-Ischemic-Stroke-Acute-Coronary-Syndrome-and-Atrial-Fibrillation/default.aspx>

Büller, H. R., Bethune, C., Bhanot, S., Gailani, D., Monia, B. P., Raskob, G. E., Segers, A., Verhamme, P., & Weitz, J. I. (2015). Factor XI Antisense Oligonucleotide for Prevention of Venous Thrombosis. *The New England journal of medicine*, 372(3), 232-240.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405760>

Camoin-Jau, L., Mariotti, A., Suchon, P., & Morange, P.-E. (2022). La thrombopénie induite par héparine : Mise au point. *La Revue de Médecine Interne*, 43(1), 18-25.

<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2021.08.011>

Campello, E., Simioni, P., Prandoni, P., & Ferri, N. (2022). Clinical Pharmacology of Factor XI Inhibitors : New Therapeutic Approaches for Prevention of Venous and Arterial Thrombotic Disorders. *Journal of Clinical Medicine*, 11(21), Article 21.

<https://doi.org/10.3390/jcm11216314>

CBIP | Anticoagulants. (2023). CBIP.

<https://www.cbip.be/fr/chapters/3?matches=Anticoagulants%7Canticoagulants%7Canticoagulant&frag=1974>

Chan, N. C., & Weitz, J. I. (2023). New Therapeutic Targets for the Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism With a Focus on Factor XI Inhibitors. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 43(10), 1755-1763. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.123.318781>

- Decrem, Y., Rath, G., Blasioli, V., Cauchie, P., Robert, S., Beaufays, J., Frère, J.-M., Feron, O., Dogné, J.-M., Dessy, C., Vanhamme, L., & Godfroid, E. (2009). Ir-CPI, a coagulation contact phase inhibitor from the tick *Ixodes ricinus*, inhibits thrombus formation without impairing hemostasis. *The Journal of Experimental Medicine*, 206(11), 2381-2395.
<https://doi.org/10.1084/jem.20091007>
- Doux fils Jonathan. (2022). Cours Pharmacologie. Chapitre 7 : Sang et coagulation MPHAM116 UNamur.
- Doyen Pierre. (2023). Prise en charge thérapeutique basée sur les preuves—MPHAM218—EBM - Partie 2—UNamur.
- Duga, S., & Salomon, O. (2013). Congenital Factor XI Deficiency : An Update. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 39(6), 621-631. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1353420>
- Eikelboom, J., Floege, J., Thadhani, R., Weitz, J. I., & Winkelmayer, W. C. (2021). Anticoagulation in patients with kidney failure on dialysis : Factor XI as a therapeutic target. *Kidney International*, 100(6), 1199-1207. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.08.028>
- Emsley, J., McEwan, P. A., & Gailani, D. (2010). Structure and function of factor XI. *Blood*, 115(13), 2569-2577. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-09-199182>
- Foltz, I. N., Karow, M., & Wasserman, S. M. (2013). Evolution and Emergence of Therapeutic Monoclonal Antibodies. *Circulation*, 127(22), 2222-2230.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002033>
- Fredenburgh, J. C., & Weitz, J. I. (2021). Factor XI as a Target for New Anticoagulants. *Hämostaseologie*, 41(2), 104-110. <https://doi.org/10.1055/a-1384-3715>
- Fredenburgh, J. C., & Weitz, J. I. (2023). News at XI : Moving beyond factor Xa inhibitors. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 21(7), 1692-1702. <https://doi.org/10.1016/j.jth.2023.04.021>
- Gailani, D., Bane, C. E., & Gruber, A. (2015). Factor XI and Contact Activation as Targets for Antithrombotic Therapy. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 13(8), 1383-1395.
<https://doi.org/10.1111/jth.13005>

- Gailani, D., & Gruber, A. (2016). Factor XI as a Therapeutic Target. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 36(7), 1316-1322. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.306925>
- Geng, Y., Verhamme, I. M., Smith, S. B., Sun, M.-F., Matafonov, A., Cheng, Q., Smith, S. A., Morrissey, J. H., & Gailani, D. (2013). The dimeric structure of factor XI and zymogen activation. *Blood*, 121(19), 3962-3969. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-12-473629>
- Gilot, N. (2018, février 6). TEMPS DE CEPHALINE ACTIVE (APTT)—IBC - ULB %. IBC - ULB. <https://www.ulb-ibc.be/temps-de-cephaline-active-aptt-2/>
- Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomström-Lundqvist, C., Boriani, G., Castella, M., Dan, G.-A., Dilaveris, P. E., Fauchier, L., Filippatos, G., Kalman, J. M., La Meir, M., Lane, D. A., Lebeau, J.-P., Lettino, M., Lip, G. Y. H., Pinto, F. J., ... ESC Scientific Document Group. (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) : The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*, 42(5), 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- Janssen Research & Development. (2023a). A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel Group, Active-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Milvexian, an Oral Factor XIa Inhibitor, Versus Apixaban in Participants With Atrial Fibrillation (Clinical trial registration NCT05757869). [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT05757869). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05757869>
- Janssen Research & Development. (2023b). A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Demonstrate the Efficacy and Safety of Milvexian, an Oral Factor XIa Inhibitor, for Stroke Prevention After an Acute Ischemic Stroke or High-Risk Transient Ischemic Attack (Clinical trial registration NCT05702034). [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT05702034). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05702034>

Janssen Research & Development. (2023c). A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Event-driven Study to Demonstrate the Efficacy and Safety of Milvexian, an Oral Factor XIa Inhibitor, After a Recent Acute Coronary Syndrome (Clinical trial registration NCT05754957). [clinicaltrials.gov. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05754957](https://clinicaltrials.gov/study/NCT05754957)

Les traitements anticoagulants. (2023). VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/bon-usage/anticoagulants.html>

Lewandowska, M. D., & Connors, J. M. (2021). Factor XI Deficiency. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 35(6), 1157-1169. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2021.07.012>

Mäder, J., Rolling, C. C., Voigtländer, M., Schulenkorf, A., Lehr, C., Regenhardt, J., Bokemeyer, C., Beckmann, L., & Langer, F. (2023). Effect of factor XI inhibition on tumor cell-induced coagulation activation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 0(0). <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.09.015>

Medthority. (2023). New asundexian Phase III study to include patients with atrial fibrillation ineligible for oral anticoagulant treatment. <https://www.medthority.com/news/2023/11/new-asundexian-phase-iii-study-to-include-patients-with-atrial-fibrillation-ineligible-for-oral-anticoagulant-treatment.--bayer/>

Meijers, J. C., Tekelenburg, W. L., Bouma, B. N., Bertina, R. M., & Rosendaal, F. R. (2000). High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *The New England Journal of Medicine*, 342(10), 696-701. <https://doi.org/10.1056/NEJM200003093421004>

Moellmer, S. A., Puy, C., & McCarty, O. J. T. (2023). Biology of Factor XI. *Blood*. <https://doi.org/10.1182/blood.2023020719>

Mullier François. (2023). Cours biologie clinique.

Niksic, L., Saudan, P., & Boehlen, F. (2006). Anticoagulation chez l'insuffisant rénal. *Rev Med Suisse*, 055, 586-592.

- Perera, V., Wang, Z., Luetzgen, J., Li, D., DeSouza, M., Cerra, M., & Seiffert, D. (2022). First-in-human study of milvexian, an oral, direct, small molecule factor XIa inhibitor. *Clinical and Translational Science*, 15(2), 330-342. <https://doi.org/10.1111/cts.13148>
- Piccini, J. P., Caso, V., Connolly, S. J., Fox, K. A. A., Oldgren, J., Jones, W. S., Gorog, D. A., Durdil, V., Viethen, T., Neumann, C., Mundl, H., Patel, M. R., Auer, J., Hubauer, M., Pandzic, S., Preishuber, E., Primus-Grabscheit, C., Reitgruber, D., Schmalzer, F., ... Child, N. (2022). Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF) : A multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *The Lancet*, 399(10333), 1383-1390. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00456-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00456-1)
- Preis, M., Hirsch, J., Kotler, A., Zoabi, A., Stein, N., Rennert, G., & Saliba, W. (2017). Factor XI deficiency is associated with lower risk for cardiovascular and venous thromboembolism events. *Blood*, 129(9), 1210-1215. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-742262>
- Puy, C., Rigg, R. A., & McCarty, O. J. T. (2016). The hemostatic role of factor XI. *Thrombosis Research*, 141 Suppl 2(Suppl 2), S8-S11. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(16\)30354-1](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(16)30354-1)
- Rao, S. V., Kirsch, B., Bhatt, D. L., Budaj, A., Coppolecchia, R., Eikelboom, J., James, S. K., Jones, W. S., Merkely, B., Keller, L., Hermanides, R. S., Campo, G., Ferreiro, J. L., Shibasaki, T., Mundl, H., Alexander, J. H., Hengstenberg, C., Steinwender, C., Alber, H., ... Samuelson, B. (2022). A Multicenter, Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group, Dose-Finding Trial of the Oral Factor XIa Inhibitor Asundexian to Prevent Adverse Cardiovascular Outcomes After Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, 146(16), 1196-1206. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061612>
- Roehrig, S., Ackerstaff, J., Jiménez Núñez, E., Teller, H., Ellerbrock, P., Meier, K., Heitmeier, S., Tersteegen, A., Stampfuss, J., Lang, D., Schlemmer, K.-H., Schaefer, M., Gericke, K. M., Kinzel, T., Meibom, D., Schmidt, M., Gerdes, C., Follmann, M., & Hillisch, A. (2023). Design and Preclinical Characterization Program toward Asundexian (BAY 2433334), an Oral Factor XIa

Inhibitor for the Prevention and Treatment of Thromboembolic Disorders. *Journal of Medicinal Chemistry*, 66(17), 12203-12224. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c00795>

Salomon, O., Steinberg, D. M., Zucker, M., Varon, D., Zivelin, A., & Seligsohn, U. (2011). Patients with severe factor XI deficiency have a reduced incidence of deep-vein thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*, 105(2), 269-273. <https://doi.org/10.1160/TH10-05-0307>

Santagata, D., Donadini, M. P., & Ageno, W. (2023). Factor XI inhibitors for the prevention of cardiovascular disease : A new therapeutic approach on the horizon? *Blood Reviews*, 62, 101119. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2023.101119>

Schaefer, M., Buchmueller, A., Dittmer, F., Straßburger, J., & Wilmen, A. (2019). Allosteric Inhibition as a New Mode of Action for BAY 1213790, a Neutralizing Antibody Targeting the Activated Form of Coagulation Factor XI. *Journal of Molecular Biology*, 431(24), 4817-4833. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.09.008>

Scharrief, A., & Grotta, J. C. (2019). CHADS2 Score—An overview from handbook of clinical neurology, chapter 21 : Stroke in elderly. <https://www.sciencedirect.com/topics/nursing-and-health-professions/chads2-score>

Sharma, M., Molina, C. A., Toyoda, K., Berezcki, D., Bangdiwala, S. I., Kasner, S. E., Lutsep, H. L., Tsivgoulis, G., Ntaios, G., Czlonkowska, A., Shuaib, A., Amarenco, P., Endres, M., Yoon, B.-W., Tanne, D., Toni, D., Yperzeele, L., Weitzel-Mudersbach, P. von, Silva, G. S., ... Hankey, G. J. (2024). Safety and efficacy of factor XIa inhibition with milvexian for secondary stroke prevention (AXIOMATIC-SSP) : A phase 2, international, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial. *The Lancet Neurology*, 23(1), 46-59. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00403-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00403-9)

Smadja, D.-M., Gendron, N., & Sanchez, O. (2021). Comment et chez qui faut-il surveiller les traitements anticoagulants ? *Revue des Maladies Respiratoires*, 38, e113-e119. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2019.06.002>

- Suri, M. F. K., Yamagishi, K., Aleksic, N., Hannan, P. J., & Folsom, A. R. (2010). Novel hemostatic factor levels and risk of ischemic stroke : The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, 29(5), 497-502.
<https://doi.org/10.1159/000297966>
- Taskin, B., Kohs, T. C. L., Shatzel, J. J., Puy, C., & McCarty, O. J. T. (2024). Factor XI as a therapeutic target in neuroinflammatory disease. *Current Opinion in Hematology*, 31(1), 32.
<https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000787>
- Thomas, D., Kanefendt, F., Schwers, S., Unger, S., Yassen, A., & Boxnick, S. (2021). First evaluation of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of BAY 2433334, a small molecule targeting coagulation factor XIa. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 19(10), 2407-2416.
<https://doi.org/10.1111/jth.15439>
- Thomas, D., Thelen, K., Kraff, S., Schwers, S., Schiffer, S., Unger, S., Yassen, A., & Boxnick, S. (2019). BAY 1213790, a fully human IgG1 antibody targeting coagulation factor XIa : First evaluation of safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 3(2), 242-253. <https://doi.org/10.1002/rth2.12186>
- V, A. (2012, mai 3). Le risque cardiovasculaire global. *Ligue Cardiologique Belge*.
<https://liguecardioliga.be/risque-cardio-vasculaire-global/>
- van Es, N., De Caterina, R., & Weitz, J. I. (2023a). Reversal agents for current and forthcoming direct oral anticoagulants. *European Heart Journal*, 44(20), 1795-1806.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad123>
- van Es, N., De Caterina, R., & Weitz, J. I. (2023b). Reversal agents for current and forthcoming direct oral anticoagulants. *European Heart Journal*, 44(20), 1795-1806.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad123>
- Vedovati, M. C., Becattini, C., & Agnelli, G. (2023). A new strategy for anticoagulation : The factor XI inhibitors. *European Journal of Internal Medicine*, 116, 8-15.
<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.08.001>

- Verhamme, P., Yi, B. A., Segers, A., Salter, J., Bloomfield, D., Büller, H. R., Raskob, G. E., & Weitz, J. I. (2021). Abrelacimab for Prevention of Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, 385(7), 609-617. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105872>
- Vidal. (2019). Comment surveille-t-on le traitement par anticoagulants ? VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/bon-usage/anticoagulants/surveiller-traitement.html>
- Weitz, J. I., Bauersachs, R., Becker, B., Berkowitz, S. D., Freitas, M. C. S., Lassen, M. R., Metzlig, C., & Raskob, G. E. (2020). Effect of Osocimab in Preventing Venous Thromboembolism Among Patients Undergoing Knee Arthroplasty. *JAMA*, 323(2), 130-139. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.20687>
- Weitz, J. I., Strony, J., Ageno, W., Gailani, D., Hylek, E. M., Lassen, M. R., Mahaffey, K. W., Notani, R. S., Roberts, R., Segers, A., & Raskob, G. E. (2021). Milvexian for the Prevention of Venous Thromboembolism. *The New England journal of medicine*, 385(23), 2161-2172. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2113194>
- WHO. (2023). Maladies cardiovasculaires. <https://www.who.int/fr/health-topics/cardiovascular-diseases>
- Wichaiyo, S., Parichatikanond, W., Visansirikul, S., Saengklub, N., & Rattanavipanon, W. (2023). Determination of the Potential Clinical Benefits of Small Molecule Factor XIa Inhibitors in Arterial Thrombosis. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 6(7), 970-981. <https://doi.org/10.1021/acsptsci.3c00052>
- Wu, W., Sinha, D., Shikov, S., Yip, C. K., Walz, T., Billings, P. C., Lear, J. D., & Walsh, P. N. (2008). Factor XI Homodimer Structure Is Essential for Normal Proteolytic Activation by Factor XIIa, Thrombin, and Factor XIa. *The Journal of Biological Chemistry*, 283(27), 18655-18664. <https://doi.org/10.1074/jbc.M802275200>
- Yi, B. A., Freedholm, D., Widener, N., Wang, X., Simard, E., Cullen, C., Al-Saady, N. M., Lepor, N. E., Coulter, S., Lovern, M., & Bloomfield, D. (2022). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of

Abelacimab (MAA868), a novel dual inhibitor of Factor XI and Factor XIa. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 20(2), 307-315. <https://doi.org/10.1111/jth.15577>

Yi, B. A., Freedholm, D., Widener, N., Wang, X., Simard, E., & Galitz, L. (2021). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Abelacimab (MAA868), a Novel Dual Inhibitor of Factor XI and Factor XIa. *ISTH Congress Abstracts*. <https://abstracts.isth.org/abstract/pharmacokinetics-and-pharmacodynamics-of-abelacimab-maa868-a-novel-dual-inhibitor-of-factor-xi-and-factor-xia/>

Bien que les AODs aient amélioré la prise en charge des patients sous anticoagulothérapie, le risque de saignement reste important. Dès lors, de potentiels nouveaux anticoagulants, les inhibiteurs du facteur XI sont en cours d'évaluation. Ils sont étudiés depuis quelques années car le facteur XI, qui fait partie de la voie intrinsèque de la coagulation, joue un rôle important dans la thrombose alors qu'il serait dispensable dans l'hémostase ce qui diminuerait le risque de saignement. En effet, les patients déficitaires en facteur XI saignent rarement spontanément. Ce mémoire fait le point sur les inhibiteurs du facteur XI en cours de développement clinique en phase 2 et 3. Parmi eux, il y a l'abelacimab et l'osocimab qui sont des anticorps monoclonaux ainsi que l'ionis FXI_{RX} et le fésomersen qui sont des oligonucléotides antisens. Ces molécules requièrent une administration mensuelle sous-cutanée. Il y a également des petites molécules à savoir l'asundexian et le milvexian qui sont administrés quotidiennement par voie orale.

Although DOACs have improved the management of patients on anticoagulation therapy, the risk of bleeding remains significant. As result, potential new anticoagulants, factor XI inhibitors, are currently being evaluated. They have been studied for some years now, because factor XI, which is part of the intrinsic coagulation pathway, plays an important role in thrombosis, whereas it is dispensable in hemostasis, which would reduce the risk of bleeding. Factor XI-deficient patients rarely bleed spontaneously. This brief reviews the factor XI inhibitors currently in phase 2 and 3 clinical development. These include monoclonal antibodies abelacimab and osocimab, as well as antisense oligonucleotides ionis FXI_{RX} and fesomersen. These molecules require monthly subcutaneous administration. There are also small molecules such as asundexian and milvexian, which are administered orally on a daily basis.