

## Les thromboses sont une cause de morbidité et de mortalité importante. Des chercheurs genevois ont découvert une nouvelle cible thérapeutique potentielle. Explications

Colmater les vaisseaux, mais pas les boucher. C'est à cela que les médecins cherchent à contraindre les plaquettes sanguines chez les patients susceptibles de développer des thromboses. Avec peu de succès pour l'instant. Une étude réalisée par des chercheurs genevois et belges pourrait peut-être changer la donne. Paru dans la revue *The Journal of Clinical Investigation* du mois de février, l'article cosigné par Anne Angelillo-Scherrer, du Service d'angiologie et d'hémostase des Hôpitaux universitaires de Genève, met en lumière le rôle subtil du gène *Gas6* dans ces phénomènes. Par des expériences sur des souris, les chercheurs ont perturbé le mode d'action de la protéine qui lui est asso-

teurs arrivés sur place sont les plaquettes. Elles adhèrent aux parois endommagées, s'agrègent, puis relâchent des molécules qui assurent une forte cohésion du bouchon initial. Celui-ci reste ainsi en place sans être lavé par le flux sanguin. La coagulation intervient juste après, avec la formation de la fibrine qui joue le rôle de ciment. Suivant les conditions, ce bouchon initial peut dégénérer en thrombus. Les personnes présentant un taux élevé de cholestérol dans le sang, les hypertendus et les diabétiques développent plus facilement de tels caillots dans leurs artères. Quant aux thromboses veineuses, elles sont plus fréquentes chez les gens alités, ceux qui portent un plâtre ou une attelle,

avons alors observé ce qui se passe chez des souris dépourvues d'un des trois récepteurs. Résultat: dans chaque cas, elles ont été protégées contre la thrombose sans souffrir de saignements excessifs.»

### Intérêt pharmaceutique

Les chercheurs sont même allés un peu plus loin en administrant à une souris normale des récepteurs Axl sous forme soluble. Là aussi, le rongeur a été protégé contre la thrombose sans effets secondaires. «*Les récepteurs solubles s'accrochent aux protéines Gas6 présentes dans le sang, les empêchant ainsi de remplir leur fonction amplificatrice*», explique Anne Angelillo-Scherrer.

# Moins de «Gas6» dans les tuyaux

ciée (qui s'appelle aussi Gas6). Ces manipulations ont comme résultat de limiter grandement la faculté des plaquettes du sang de se coller les unes aux autres lorsqu'elles tentent de réparer une lésion d'un vaisseau sanguin. En fait elles ne produisent plus ces caillots de sang dangereux pour la santé tout en conservant la capacité de colmater sommairement une brèche vasculaire.

Les thromboses sont une cause de maladies graves et assez fréquentes. Elles sont dues à la formation de caillots de sang (thrombus) dans les veines ou les artères. Un thrombus veineux comporte le risque d'être emporté par le sang, de boucher une artère pulmonaire et de provoquer une embolie. L'obstruction d'une artère coronaire ou cérébrale peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

La formation de ces caillots commence en général par une réaction inflammatoire résultant de la lésion d'un vaisseau sanguin. Les premiers agents répara-

les femmes enceintes et les personnes ayant subi des opérations chirurgicales. Une prédisposition génétique a aussi été mesurée. Pour ces raisons, beaucoup de patients consomment quotidiennement – et de manière préventive – des médicaments anticoagulants ou anti-plaquetaires, dont l'aspirine est le plus connu. Toutefois, si ces produits empêchent la formation de caillots, ils favorisent par contre coup les saignements.

### Un rôle d'amplificateur

C'est dans ce contexte que s'inscrit la recherche d'Anne Angelillo-Scherrer. «*Nous nous sommes intéressés à la protéine Gas6 car il s'est avéré que les rongeurs dépourvus du gène correspondant – découvert dans un tout autre contexte, d'ailleurs – étaient protégés contre les thromboses aussi bien veineuses qu'artérielles*, explique-t-elle. *Il semble que cette protéine joue le rôle d'«amplificateur» de la réponse plaquettaire. On sait qu'elle agit sur trois types de récepteurs situés sur la surface des plaquettes: Tyro3, Axl et Mer. Nous*

Ce travail présente un intérêt pour les laboratoires pharmaceutiques. L'étude en question a d'ailleurs été réalisée en collaboration avec des chercheurs de Sanofi-Synthélabo. En choisissant comme cible le mode d'action de la protéine Gas6, il est en effet imaginable d'obtenir l'action recherchée – empêcher la formation de thrombose – sans les inconvénients du saignement.

Pour la Genevoise, avant d'injecter des récepteurs solubles de Gas6 ou des inhibiteurs de Gas6 dans les veines d'un être humain, il est indispensable d'en savoir plus sur les mécanismes moléculaires complexes qui sont en jeu. Elle et ses collègues vont étudier des souris auxquelles il manque non pas un, mais deux ou trois des récepteurs de Gas6. Quant à savoir si un médicament sera un jour commercialisé, il est trop tôt pour le dire, selon Anne Angelillo-Scherrer: «*De nombreuses molécules sont à l'étude dans le domaine de la thrombose. Qui sait lesquelles seront choisies?*» ■

Anton Vos