



Université Claude Bernard



Lyon 1

# DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **29 octobre 2020**

Prénom et nom de famille de l'auteur : **Thomas CHETOT**

Titre de la thèse : « *Étude de la tératogenecité des anticoagulants antivitamine K. Nécessité de rechercher de nouvelles cibles anticoagulantes ; la piste du partenaire protéique d'activation de VKORC1* »



## Résumé

Les anticoagulants antivitamine K (AVK) constituent l'une des thérapeutiques majeures dans le traitement et la prévention des affections thromboemboliques chez l'homme. Ce sont aussi, les principaux raticides utilisés pour de lutte contre les populations de rongeurs sauvages. Leurs utilisations sont associées à des effets secondaires : comme biocide, les AVK posent des problèmes d'écotoxicité et font face à l'apparition d'importantes résistances de cible chez les rongeurs. L'utilisation des AVK en thérapie semble augmenter le risque de calcification vasculaire et de fragilité osseuse. De même, l'utilisation de la warfarine (chef de file des AVK en thérapie), est associée à un syndrome malformatif : le « fetal warfarin syndrome » (FWS). En juin 2007, l'agence européenne des produits chimiques (ACHA) au travers de la nouvelle réglementation de l'utilisation des produits chimiques (REACH) a classé tous les raticides anticoagulants comme reprotoxiques (1A ou 1B) ((EU) 2016/1179). Ce classement est basé exclusivement sur la warfarine par « read across » (classement des biocides en fonction de similarités structurelles), alors que cette molécule n'est plus utilisée comme raticide. Cette réglementation modifie les autorisations d'utilisation de ces biocides. Dans le contexte d'émergence des résistances aux rodenticides, la nouvelle norme européenne pourrait aboutir à une gestion chaotique des populations de rongeurs sauvages.

L'utilisation des AVK provoque l'arrêt du cycle de la vitamine K dans la cellule. Cette vitamine est essentielle pour l'hémostase car elle est notamment le cofacteur d'activation de certains facteurs de coagulation. Le mode d'action des AVK passe par l'inhibition de l'enzyme « Vitamine K epOxyde Reductase Complexe subunit 1 » (VKORC1). Cette enzyme à cystéines est totalement transmembranaire (membrane du réticulum endoplasmique) et fortement exprimée dans le foie. Étudiée depuis les années 1970, de nombreuses incertitudes subsistent quant à son fonctionnement catalytique. L'étape d'activation préliminaire de l'enzyme (avant son intervention dans le cycle de la vitamine K) est très mal caractérisée et constitue une zone d'ombre importante. Elle ferait intervenir un

système redox cellulaire du lumen du réticulum endoplasmique de type PDI-like, dont l'identité reste à préciser.

Ce travail de thèse présente pour la première fois, une étude de comparaison entre les potentiels tératogènes de la warfarine et d'autres AVK (notamment raticides) à l'aide de modèles murins. Alors que la warfarine montre des capacités tératogènes, il n'en est rien pour d'autres AVK. Dans la suite du travail, nous nous sommes intéressés à l'origine de ces différences : une étude pharmacocinétique conduite chez la ratte gestante, a démontré que les profils de distributions tissulaires des AVK sont à l'origine de ces différences. L'ensemble de nos résultats remet en cause la véracité du nouveau classement européen des AVK.

Bien que l'utilisation des AVK peut être améliorée, pour réduire l'apparition des effets secondaires, la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques antivitamine K, permettrait de proposer de nouveaux agents pharmacologiques plus efficace et moins toxiques. Ainsi, dans une deuxième phase, ce travail de thèse s'est orienté vers la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques antivitamine K. Après la mise au point d'une méthode innovante de mesure d'activité enzymatique de VKORC1, méthode basée sur la quantification des formes intracellulaires de la vitamine K, nous avons pu identifier de potentiels activateurs redox de VKORC1. Ces résultats ont été complétés par deux études descriptives de la fonctionnalité des protéines appartenant à la famille des protéines candidates comme activateurs de VKORC1 (PDI-like). Ces protéines d'activation redox pourraient constituer de nouvelles cibles anticoagulantes antivitamine K.

L'ensemble de ces travaux participe à l'amélioration de l'utilisation des AVK et propose la piste de nouvelles cibles anticoagulantes antivitamine K.

**Mots clés :**

Vitamine K ; Cycle de la vitamine K ; Anticoagulant antivitamine K ; Reprotoxicité ;  
Fetal warfarin syndrome ; VKORC1 ; PDI-like ; Partenaire redox d'activation