



Cibles pharmacologiques et mécanismes des agents antithrombotiques : état de l'art et perspectives



Pharmacological targets and mechanisms of antithrombotic agents: An update

C. Blavier^a
C. Lepas^a
L. Bertrand^a
C. Beauloye^{a,b}
S. Horman^a

^aPôle de recherche cardiovasculaire (CARD), institut de recherche expérimentale et clinique (IREC), université catholique de Louvain (UCLouvain), avenue Hippocrate, 55, bte B1.55.02, 1200 Woluwé-Saint-Lambert, Belgique

^bDépartement de cardiologie, cliniques universitaires Saint-Luc, avenue Hippocrate, 10, Bruxelles, Belgique

Disponible en ligne sur ScienceDirect le 11 août 2025

La thrombose artérielle et la thrombose veineuse sont traditionnellement considérées comme deux entités distinctes, en raison de leurs mécanismes physiopathologiques, leur localisation anatomique et leurs approches thérapeutiques spécifiques [1]. La thrombose artérielle, souvent déclenchée par la rupture d'une plaque d'athérome, génère des thrombus riches en plaquettes, typiquement dans les artères coronaires ou cérébrales [1]. La thrombose veineuse est favorisée par la stase sanguine, l'hypercoagulabilité et la dysfonction endothéliale, les trois éléments de la triade de Virchow. Elle est caractérisée par des caillots riches en fibrine, globules rouges, leucocytes, et ADN extracellulaire sous forme de *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs) [2]. Malgré leurs différences, ces deux formes de thrombose partagent un déséquilibre de l'hémostase et constituent un enjeu majeur de santé publique. La prise en charge repose principalement sur les antiplaquettaires, les anticoagulants et dans certains cas, les thrombolytiques. Leur utilisation optimale nécessite une compréhension approfondie des mécanismes moléculaires impliqués dans la thrombogenèse, ainsi qu'une prise en compte des facteurs cliniques et biologiques propres à chaque patient [2]. Cette revue propose une synthèse actualisée des agents antithrombotiques, en détaillant leurs cibles pharmacologiques et leurs

mécanismes d'action, tout en mettant l'accent sur les avancées récentes et les perspectives cliniques.

BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Le modèle cellulaire de la coagulation

La coagulation est aujourd'hui comprise comme un processus cellulaire dynamique impliquant les facteurs de coagulation et les cellules hémostatiques, en particulier les plaquettes et les cellules exprimant le facteur tissulaire, telles que les fibroblastes, les cellules musculaires lisses sous-endothéliales, les cellules endothéliales activées et certains leucocytes [3]. Ce processus se déroule en quatre phases interconnectées : initiation, amplification, propagation et terminaison (Fig. 1a). L'initiation débute par l'exposition du facteur tissulaire à la suite d'une lésion endothéliale ou d'un processus inflammatoire. Le facteur tissulaire se lie rapidement au facteur VIIa, formant un complexe qui active les facteurs IX et X, entraînant la génération d'une faible quantité de thrombine. Lors de la phase d'amplification, cette thrombine initiale active les plaquettes via les récepteurs activés par les protéases (PAR) et stimule également les facteurs V, VIII et XI. Cette stimulation se déroule à la surface des plaquettes activées

Auteur correspondant :

S. Horman,

Pôle de recherche cardiovasculaire (CARD), institut de recherche expérimentale et clinique (IREC), université catholique de Louvain (UCLouvain), avenue Hippocrate, 55, bte B1.55.02, 1200 Woluwé-Saint-Lambert, Belgique.

Adresse e-mail :

sandrine.horman@uclouvain.be

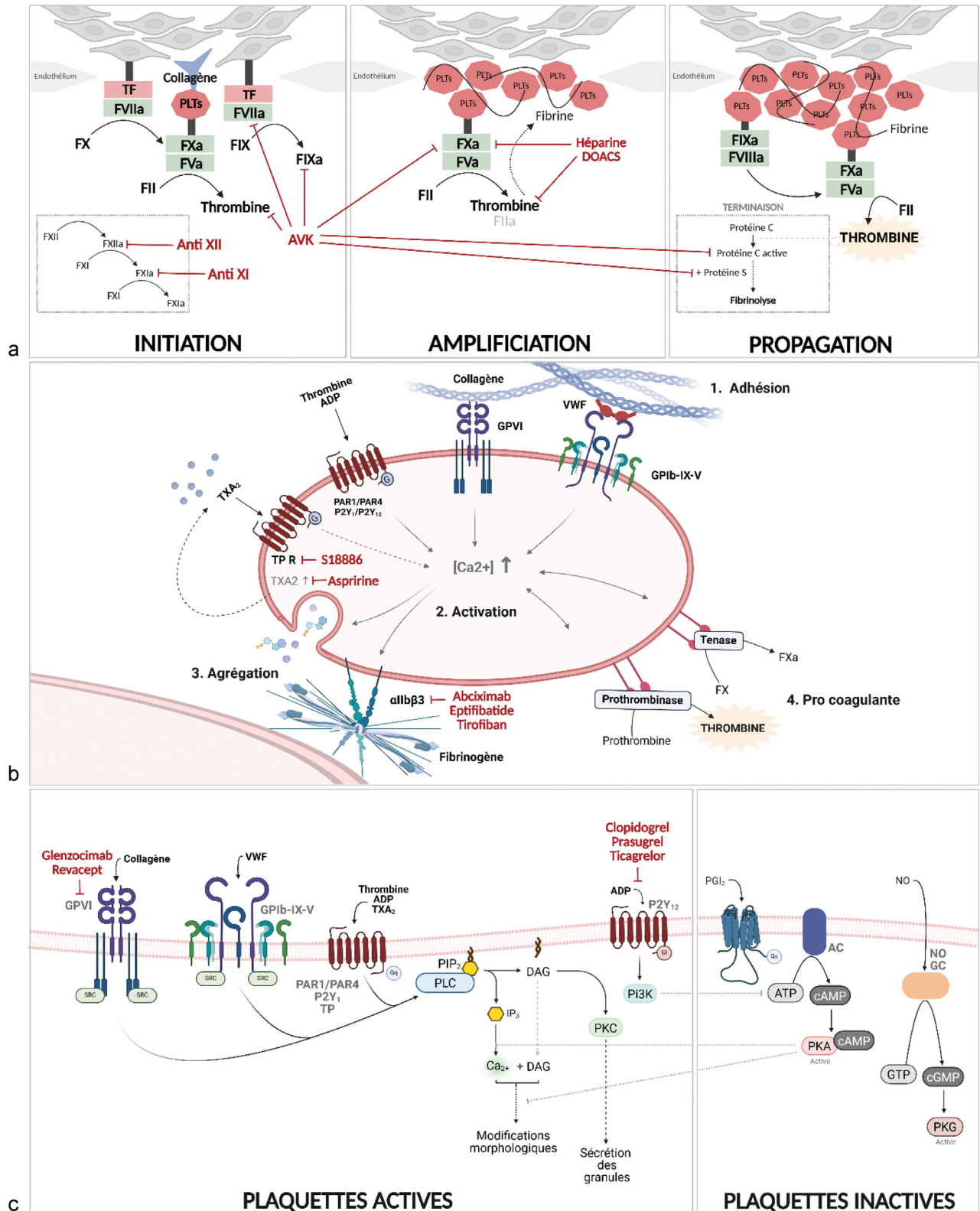


Figure 1. a : le modèle cellulaire de la coagulation en 4 phases : initiation, amplification, propagation et terminaison ; b, c : le rôle central des plaquettes dans l'hémostase et la thrombose. Fonctions (b) et signalisation plaquettaire (c).

qui exposent des phospholipides anioniques (phosphatidylsérines), servant de plateformes pour l'assemblage des complexes enzymatiques de la ténase (VIIIa-IXa) et de la prothrombinase (Va-Xa) (Fig. 1b). La phase de propagation est marquée par une génération explosive de thrombine (« pic thrombinique »), qui accélère la génération et la polymérisation de la fibrine, et stabilise le clou plaquettaire. Enfin, la phase de terminaison repose sur l'action de mécanismes anticoagulants physiologiques, notamment l'antithrombine et le couple protéine C/protéine S, assurant une régulation spatio-temporelle du processus hémostatique et limitant l'extension du thrombus.

Le rôle central des plaquettes dans l'hémostase et la thrombose

Les plaquettes jouent un rôle central à toutes les étapes de l'hémostase et de la thrombose. En conditions physiologiques, leur activation est freinée par des signaux inhibiteurs émis par l'endothélium intact, notamment la prostacycline (PGI_2) et le monoxyde d'azote (NO). La PGI_2 active l'adénylate cyclase (AC), augmentant les niveaux d'AMP cyclique (AMPc), tandis que le NO stimule la guanylate cyclase, produisant du GMP cyclique (GMPc). Ces seconds messagers activent respectivement la protéine kinase A (PKA) et la protéine kinase G (PKG) qui inhibent l'activation plaquettaire en réduisant les concentrations intracellulaires de calcium (Ca^{2+}), un signal clé dans l'activation des plaquettes [4,5].

En cas de lésion vasculaire, les plaquettes adhèrent aux composants de la matrice sous-endothéliale, notamment le collagène et le facteur de von Willebrand (vWF), via les récepteurs GPVI et GPIIb/IX/V. Cette interaction déclenche une cascade de signalisation intracellulaire impliquant la phospholipase C (PLC), qui génère de l'inositol triphosphate (IP_3) et du diacylglycérol (DAG). L' IP_3 induit la libération de Ca^{2+} à partir des stocks intracellulaires, tandis que le DAG active la protéine kinase C (PKC). L'élévation du Ca^{2+} intracellulaire entraîne des modifications morphologiques, la sécrétion de granules plaquettaires (contenant notamment de l'ADP et de l'ATP), et l'activation de la phospholipase A_2 . Cette dernière libère de l'acide arachidonique à partir des membranes plaquettaires, qui est ensuite métabolisé par la cyclo-oxygénase 1 (COX-1) en thromboxane A_2 (TXA_2). L'ADP et le TXA_2 agissent comme médiateurs secondaires en renforçant l'activation des plaquettes voisines via leurs récepteurs spécifiques, P_2Y_{12} pour l'ADP, et TP pour le TXA_2 . Le récepteur P_2Y_{12} inhibe l'AC, abaissant l'AMPc intracellulaire et levant ainsi le frein de l'inhibition [4-6].

L'agrégation plaquettaire repose sur l'activation *inside-out* de l'intégrine $\alpha\text{IIb}\beta_3$ (ou GPIIb/IIIa), un processus également dépendant du Ca^{2+} . Cette activation permet la liaison croisée du fibrinogène, assurant la formation d'un agrégat plaquettaire cohésif. Enfin, les plaquettes activées contribuent également à la coagulation en exposant les phosphatidylsérines à leur surface. Cette exposition, également facilitée par l'augmentation du Ca^{2+} , permet l'assemblage des complexes procoagulants (ténase et prothrombinase), favorisant la génération locale de thrombine [5,7] (Fig. 1b et c).

Bien que ces mécanismes soient physiologiquement destinés à prévenir les hémorragies, ils peuvent être détournés dans divers contextes pathologiques, conduisant à la formation d'une thrombose. Dans la thrombose artérielle, des lésions de l'endothélium, souvent induites par la rupture ou l'érosion

Physiopathologie cardiovasculaire

de plaques d'athérome, exposent des surfaces prothrombotiques qui déclenchent une activation intense des plaquettes. Dans la thrombose veineuse, des altérations de la circulation sanguine, de l'état procoagulant et de l'endothélium, favorisent également l'activation plaquettaire, notamment via la libération de NETs par les neutrophiles, ce qui amplifie la génération de thrombine [2].

ANTIPLAQUETTAIRES

Les antiplaquettaires jouent un rôle central dans la prévention et le traitement des thromboses artérielles, en particulier dans les syndromes coronariens aigus (SCA), les angioplasties avec stent, et la prévention secondaire de l'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique. Ils ciblent différentes voies d'activation plaquettaire.

Inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 1

L'aspirine (acide acétylsalicylique) inhibe de manière irréversible la COX-1 en acétylant la sérine 529 de son site actif, bloquant ainsi la synthèse de TXA_2 . Une fois cette enzyme inactivée, la plaquette reste fonctionnellement inhibée jusqu'à son élimination naturelle. L'effet de l'aspirine est donc irréversible au niveau cellulaire, et perdure pendant toute la durée de vie des plaquettes, soit environ 7 à 10 jours. Cette particularité a des implications cliniques majeures. Elle permet de maintenir un effet antiplaquettaire prolongé avec une posologie faible et quotidienne (généralement 75 à 100 mg/j). Par ailleurs, elle justifie un délai d'arrêt de 5 à 7 jours avant une chirurgie à risque hémorragique, afin de restaurer un nombre suffisant de plaquettes fonctionnelles [8]. L'aspirine a démontré une efficacité significative en prévention secondaire des événements cardiovasculaires (Infarctus du myocarde, AVC, revascularisation). En revanche, son utilisation en prévention primaire (chez les patients sans antécédents cardiovasculaires) est désormais limitée, en raison d'un bénéfice modeste contrebalancé par un risque accru de saignement [9,10].

Inhibiteurs du récepteur P_2Y_{12}

Les inhibiteurs de P_2Y_{12} bloquent l'effet pro-activateur de l'ADP, en empêchant l'inhibition de l'AC normalement induite par ce ligand. Cela permet de maintenir des niveaux élevés d'AMPc intracellulaire, ce qui freine l'activation plaquettaire. On distingue deux classes principales ci-dessous.

Thiénopyridines (clopidogrel, prasugrel)

Ces molécules sont des prodrogues qui inhibent de façon irréversible le récepteur P_2Y_{12} de l'ADP. Le clopidogrel, largement utilisé, nécessite une activation hépatique en deux étapes d'oxydation par des cytochromes P450, notamment le CYP2C19. Cette voie métabolique, sensible aux variations génétiques et aux interactions médicamenteuses, entraîne une variabilité interindividuelle importante de la réponse plaquettaire, pouvant conduire à une résistance partielle chez certains patients [11]. Le prasugrel, quant à lui, est rapidement converti en métabolite actif via des estérases plasmatiques, puis activé par une seule étape d'oxydation via les cytochromes P450. Cela se traduit par une inhibition de l'agrégation plaquettaire plus puissante, homogène et prévisible,

comparée à celle du clopidogrel. Chez les sujets âgés de plus de 75 ans ou de faible poids corporel (> 60 kg), le prasugrel n'est pas plus efficace que le clopidogrel [12]. Il est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'AVC.

Antagonistes directs (ticagrelor)

Le ticagrelor est un antagoniste oral direct, réversible et non compétitif du récepteur P2Y₁₂, actif sans nécessiter de métabolisation hépatique, ce qui lui confère une inhibition rapide et homogène de l'activation plaquettaire. Il a démontré une supériorité clinique par rapport au clopidogrel dans les traitements des SCA, notamment en réduisant le risque d'événements cardiovasculaires majeurs. Cependant, son utilisation est associée à des effets indésirables fréquents, principalement une dyspnée et une bradycardie dose-dépendante. De plus, sa demi-vie courte impose une prise biquotidienne, ce qui peut compromettre l'adhésion thérapeutique chez certains patients [13].

Les inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂ sont souvent associés à l'aspirine dans le cadre d'une double thérapie antiplaquettaire (DAPT), notamment après un SCA ou une pose de stent. La durée de la DAPT dépend du risque hémorragique et thrombotique. Une monothérapie par P2Y₁₂ peut être envisagée chez les patients à risque de saignement [14,15].

Inhibiteurs de l'intégrine α IIb β 3

L'intégrine α IIb β 3 est responsable de l'agrégation plaquettaire, en permettant la liaison croisée du fibrinogène entre plaquettes activées. Ses inhibiteurs (abciximab, eptifibatide, tirofiban) bloquent cette interaction de manière puissante et rapide. Ils sont administrés par voie intraveineuse, principalement en salle de cathétérisme chez les patients à haut risque thrombotique, notamment lors d'une angioplastie primaire pour SCA. Abciximab est un anticorps monoclonal murin humanisé, avec une longue durée d'action. eptifibatide et tirofiban sont des molécules à demi-vie plus courte. Outre leurs effets sur l'agrégation, ces agents inhibent l'exposition de phosphatidylsérine et la génération de thrombine, conférant un effet anticoagulant indirect. Leur utilisation orale, autrefois explorée dans un but prophylactique, a été abandonnée en raison d'un risque hémorragique élevé et de l'absence de bénéfice clinique démontré [12].

Perspectives innovantes

Malgré leur efficacité, les antiplaquettaires actuels sont limités par un risque hémorragique difficile à dissocier de leur action thérapeutique. Aucune molécule aujourd'hui ne parvient à cibler uniquement la thrombose pathologique sans perturber l'hémostase physiologique. Cela motive le développement de stratégies innovantes plus sélectives [16]. Une cible prometteuse est le récepteur GPVI, spécifique du collagène, impliqué dans l'adhésion et l'activation plaquettaire au site de lésion vasculaire. Contrairement aux cibles traditionnelles, le GPVI semble moins essentiel à l'hémostase normale, ce qui en fait une cible stratégique pour limiter la thrombose. Parmi les agents en cours d'étude, le glenzocimab, un fragment Fab humanisé anti-GPVI, a montré une efficacité antithrombotique sans majoration du risque hémorragique, y compris dans le contexte de l'AVC ischémique [17]. Le revacept, protéine de fusion soluble GPVI-Fc, empêche la liaison des plaquettes au collagène sous-endothélial. Il a démontré un bon profil de

sécurité en phase II [18]. D'autres stratégies visent à bloquer les voies de signalisation intracellulaire impliquées dans l'activation plaquettaire. S18886 est un antagoniste du récepteur TP (récepteur du TXA₂), tandis que le picotamide agit à la fois sur la synthèse et l'action du TXA₂. Par ailleurs, l'inhibition de kinases clés de la signalisation plaquettaire, telles que PI3K β ou la tyrosine kinase Syk, permet de cibler plus spécifiquement l'agrégation induite par certains stimuli prothrombotiques. L'ensemble de ces approches pourrait permettre de conserver l'efficacité antithrombotique tout en réduisant le risque de saignement, objectif majeur des recherches actuelles en hémostase-thrombose [19].

ANTICOAGULANTS

Si les antiplaquettaires sont essentiels dans la prise en charge des thromboses artérielles, les anticoagulants sont cruciaux pour la prévention et le traitement des thromboses veineuses et des états d'hypercoagulabilité. Leur mécanisme d'action repose sur l'inhibition ciblée de la cascade de coagulation, en amont ou en aval de la génération de thrombine.

Héparines et apparentés

Les héparines sont des glycosaminoglycanes sulfatés dont l'activité anticoagulante repose sur la liaison à l'antithrombine (AT), accélérant l'inhibition des facteurs IIa (thrombine) et Xa. L'héparine non fractionnée (HNF), de grande taille, inhibe les deux facteurs, tandis que les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), plus courtes, agissent surtout sur le facteur Xa. Sur le plan clinique, elles sont utilisées en prévention et en traitement des thromboses veineuses, en phase aiguë des syndromes coronariens, ou pendant les chirurgies à risque thrombotique. L'HNF est privilégiée chez les patients à haut risque hémorragique ou insuffisants rénaux, en raison de sa courte demi-vie et de sa réversibilité par la protamine. Les HBPM, plus stables et injectées en sous-cutané, ne nécessitent généralement pas de surveillance [20].

Antagonistes de la vitamine K (AVK)

Les antagonistes de la vitamine K (AVK) constituent une autre classe historique d'anticoagulants. Ils agissent en inhibant l'enzyme vitamine K époxyde réductase (VKORC1), empêchant ainsi la γ -carboxylation des facteurs II, VII, IX, X ainsi que des protéines C et S, étape indispensable à leur activation. Leur effet est retardé, car il dépend de la disparition des facteurs déjà présents dans la circulation. La warfarine, l'acénocoumarol et la fluindione sont les principales molécules utilisées. Le métabolisme des AVK, notamment celui de la warfarine, dépend du cytochrome P450 (principalement CYP2C9), ce qui génère une variabilité interindividuelle importante. Des AVK de nouvelle génération sont en développement, comme le tecarfarine, une molécule métabolisée par des estérases plasmatiques, indépendamment du cytochrome P450 [21]. Bien que de plus en plus remplacés par les anticoagulants oraux directs (AOD ou DOACS), les AVK restent indispensables dans certaines indications spécifiques : prothèses valvulaires mécaniques, syndrome des antiphospholipides à haut risque, ou insuffisance rénale terminale.

Anticoagulants oraux directs (AOD ou DOACs)

Les DOACS ciblent spécifiquement des enzymes clés de la coagulation. Ils se répartissent en deux classes : les inhibiteurs directs de la thrombine (IIa), représentés par le dabigatran, et les inhibiteurs directs du facteur Xa, incluant le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban. Ces molécules se lient de manière compétitive au site actif de leur cible respective, empêchant la conversion du fibrinogène en fibrine (pour le dabigatran) ou la génération de thrombine (pour les anti-Xa), interrompant ainsi efficacement la propagation du caillot. Leur efficacité et leur sécurité ont été démontrées dans plusieurs indications majeures : prévention des accidents thromboemboliques dans la fibrillation atriale et traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire. Sur le plan pharmacologique, leur élimination dépend en partie de la fonction rénale, particulièrement pour le dabigatran (environ 80 % d'élimination rénale), ce qui impose des précautions chez les patients insuffisants rénaux. Malgré leur profil pharmacologique favorable, les DOACs ne sont pas exempts de limitations, notamment un risque hémorragique résiduel, et des contre-indications dans certaines pathologies (prothèses valvulaires mécaniques, syndrome des antiphospholipides, insuffisance rénale terminale). Ces limites nourrissent l'intérêt croissant pour de nouvelles cibles, telles que les facteurs XI et XII, impliqués dans la thrombose pathologique mais moins dans l'hémostase physiologique, et offrant un espoir de dissociation plus nette entre efficacité antithrombotique et sécurité hémorragique [22].

Ciblage des facteurs XI et XII : une nouvelle génération d'anticoagulants

Les facteurs XI et XII, composants de la voie intrinsèque de la coagulation, apparaissent comme des cibles thérapeutiques prometteuses. Leur rôle dans l'hémostase physiologique est limité, comme en témoigne la faible tendance au saignement chez les patients atteints de déficits congénitaux. En revanche, leur contribution à la thrombose pathologique, notamment en contexte inflammatoire ou lors du contact avec des surfaces activatrices (biomatériaux, cathéters, dispositifs extra-corporels), est bien établie.

Le facteur XII, activé par contact avec des surfaces chargées négativement, déclenche une cascade impliquant la kallikréine, le facteur XI, ainsi que des voies annexes (complément, système kinine-kallikréine). L'inhibition du facteur XIIa, bien qu'encore peu avancée cliniquement, pourrait s'avérer utile dans des situations spécifiques, sans compromettre l'hémostase. Le garadacimab, un anticorps monoclonal ciblant le facteur XIIa, est en développement dans l'angio-œdème héréditaire, avec un bon profil de sécurité. D'autres approches émergent, comme Ir-CPI, une protéine salivaire de tique capable d'inhiber sélectivement les facteurs XIa et XIIa.

Le facteur XI joue quant à lui un rôle clé dans l'amplification de la coagulation via sa rétroactivation par la thrombine. Son inhibition freine la génération de thrombine de manière prolongée, ce qui pourrait réduire la formation de caillots pathologiques tout en épargnant l'hémostase primaire. Plusieurs agents sont en développement, à différents stades cliniques. L'abelacimab, un anticorps monoclonal anti-XI/XIa administré mensuellement, a montré une réduction significative des saignements comparé au rivaroxaban chez des patients en fibrillation atriale (étude AZALEA-TIMI 71) [23], ainsi qu'une

efficacité supérieure à l'énoxaparine après chirurgie orthopédique (étude ANT-005 TKA) [24].

D'autres approches incluent le osocimab (anticorps monoclonal à demi-vie prolongée), fesomersen (oligonucléotide antisens réduisant la synthèse hépatique du facteur XI), et deux inhibiteurs oraux du facteur XIa, l'asundexian et le milvexian. Ces derniers ont montré une bonne tolérance dans les essais PACIFIC-AMI [25], PACIFIC-STROKE [26] et AXIOMATIC-SSP [27], bien que les bénéfices cliniques sur les événements ischémiques restent à confirmer en phase III. Les résultats attendus des essais cliniques de phase avancée seront déterminants pour l'intégration de ces thérapies en pratique clinique.

CONCLUSION

La prise en charge des thromboses repose sur deux piliers : les antiplaquettaires pour les événements artériels, et les anticoagulants pour les atteintes veineuses ou emboligènes. Les agents actuellement disponibles, inhibiteurs de la COX-1, du récepteur P2Y₁₂, de l'intégrine α IIb β 3, héparines, AVK et DOACS, ciblent efficacement les mécanismes clés de l'hémostase mais restent limités par un risque hémorragique souvent difficile à dissocier de leur efficacité.

Les antiplaquettaires sont essentiels en prévention secondaire des événements artériels, en particulier après un SCA ou une angioplastie. Néanmoins, des résistances individuelles (aspirine, clopidogrel) et des effets indésirables persistent, motivant la recherche de cibles alternatives telles que les récepteurs GPVI ou TP pour améliorer la sélectivité des traitements.

Du côté des anticoagulants, les DOACs ont simplifié la prise en charge grâce à leur pharmacocinétique stable, mais leur usage reste limité chez certains patients à risque, ou en cas de saignement sévère. Les inhibiteurs des facteurs XI et XII, en cours d'évaluation, pourraient représenter une avancée majeure en ciblant préférentiellement la thrombose pathologique tout en préservant l'hémostase physiologique. L'avenir des traitements antithrombotiques repose sur le développement d'agents plus sûrs et personnalisés. L'intégration de la pharmacogénétique, de tests fonctionnels plaquettaires et de la compréhension fine de la biologie du thrombus ouvre la voie à une médecine plus précise, capable de prévenir efficacement la thrombose sans majorer le risque de saignement.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

RÉFÉRENCES

- [1] Lippi G, Favaloro EJ. Venous and arterial thromboses: two sides of the same coin? *Semin Thromb Hemost* 2018;44:239–48.
- [2] Liu S, Shen Y, Chen J, et al. The critical role of platelets in venous thromboembolism: pathogenesis, clinical status, and emerging therapeutic strategies. *Blood Rev* 2025;101302. <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2025.101302> [In press. Corrected proof].
- [3] Sang Y, Roest M, de Laat B, de Groot PG, Huskens D. Interplay between platelets and coagulation. *Blood Rev* 2021;46:100733.
- [4] Vilahur G, Gutierrez M, Arzanauskaitė M, Mendieta G, Ben-Aicha S, Badimon L. Intracellular platelet signalling as a target for drug development. *Vascul Pharmacol* 2018;111:22–5.

- [5] Jurk K, Kehrel BE. Platelets: physiology and biochemistry. *Semin Thromb Hemost* 2005;31:381–92.
- [6] Stefanini L, Bergmeier W. Negative regulators of platelet activation and adhesion. *J Thromb Haemost* 2018;16:220–30.
- [7] Hartwig JH. The platelet: form and function. *Semin Hematol* 2006;43:S94–100.
- [8] Halvorsen S, Mehilli J, Geisler T. Continue or discontinue aspirin before non-cardiac surgery? *Eur Heart J* 2023;44:2410.
- [9] Kristensen AMD, Pareek M, Kragholm KH, Torp-Pedersen C, McEvoy JW, Prescott EB. Temporal trends in low-dose aspirin therapy for primary prevention of cardiovascular disease in European adults with and without diabetes. *Eur J Prev Cardiol* 2023;30:172–1181.
- [10] Shah R, Khan B, Latham SB, Khan SA, Rao SV. A meta-analysis of aspirin for the primary prevention of cardiovascular diseases in the context of contemporary preventive strategies. *Am J Med* 2019;132:1295–1304.e3.
- [11] Pereira NL, Cresci S, Angiolillo DJ, et al. CYP2C19 genetic testing for oral P2Y12 inhibitor therapy: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2024;150:e129–50.
- [12] Collet JP, Thiele H, Barbato E, ESC Scientific Document Group. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42:1289–367.
- [13] Bergmeijer TO, Janssen PWA, vanOevelen M, et al. Incidence and causes for early ticagrelor discontinuation: a "Real-World" Dutch registry experience. *Cardiology* 2017;138:164–8.
- [14] Galli M, Laudani C, Occhipinti G, et al. P2Y12 inhibitor monotherapy after short DAPT in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2024;10:588–98.
- [15] Li Y, Wang B, Quanmin J, OPT-BIRISK Investigators. et al. Extended clopidogrel monotherapy vs DAPT in patients with acute coronary syndromes at high ischemic and bleeding risk: the OPT-BIRISK randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2024;9:523–31.
- [16] Michelson AD. Antiplatelet therapies for the treatment of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:154–69.
- [17] Mazighi M, Köhrmann M, Lemmens R, ACTIVIS Study Group. et al. Safety and efficacy of platelet glycoprotein VI inhibition in acute ischaemic stroke (ACTIVIS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1b/2a trial. *Lancet Neurol* 2024;23:157–67.
- [18] Uphaus T, Richards T, Weimar C, et al. Revacept, an inhibitor of platelet adhesion in symptomatic carotid stenosis: a multicenter randomized Phase II trial. *Stroke* 2022;53:2718–29.
- [19] Slater A, Khattak S, Thomas MR. GPVI inhibition: Advancing antithrombotic therapy in cardiovascular disease. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2024;10:465–73.
- [20] Hogwood J, et al. Pharmacology of heparin and related drugs: an update. *Pharmacol Rev* 2023;75:328–79.
- [21] Whitlock RP, Fordyce CB, Midei MG, et al. A randomised, double blind comparison of tecarfarin, a novel vitamin K antagonist, with warfarin. The EmbraceAC trial. *Thromb Haemost* 2016;116:241–50.
- [22] Braunwald E. Inhibitors of factor XI: game changers of antithrombotic therapy? *Eur Heart J* 2023;44:1018–9.
- [23] Ruff CT, Patel SM, Giugliano RP, AZALEA-TIMI 71 Investigators. et al. Abrelacimab versus rivaroxaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2025;392:361–71.
- [24] Verhamme P, et al. Abrelacimab for prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2021;385:609–17.
- [25] Raffo C, Capodanno D. Factor XI inhibition in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J Suppl* 2024;26:i29–34.
- [26] Shoamanesh A, Mundl H, Smith EE, PACIFIC-Stroke Investigators. et al. Factor XIa inhibition with asundexian after acute non-cardioembolic ischaemic stroke (PACIFIC-Stroke): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet* 2022;400:997–1007.
- [27] Sharma M, Molina CA, Toyoda K, et al. 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. *Lancet Neurol* 2024;23:46–59.