

Pharmacologie des nouveaux inhibiteurs des récepteurs P2Y12 : à la recherche d'une optimisation thérapeutique mieux tolérée

Pharmacology of the new P2Y12 receptors inhibitors: looking for an optimized therapy well tolerated

Elalamy I., Gerotziapas G., Hatmi M., Chakroun T., Addad F*

Service d'Hématologie Biologique Hôpital Tenon Paris ER2-UPMC Paris 6

*Service de Cardiologie, CHU Abderrahmen Mami, Ariana-Tunisie

Université de Tunis El Manar

Résumé

Le rôle crucial des récepteurs P2Y12 dans la réponse plaquettaire et la thrombogénèse est bien établi. Les limites du traitement par clopidogrel, chef de file des thiénopyridines ont conduit au développement de nouveaux agents de structure et de fonctions différentes. Ces antiplaquettaires spécifiques, directs et réversibles vont révolutionner nos pratiques médicales et enrichir les options thérapeutiques. Afin de mieux comprendre les particularités de ces nouvelles thérapies ciblées, leurs caractéristiques pharmacologiques et les principales données cliniques seront passées en revue.

Mots-clés

Thiénopyridine,
P2Y12,
récepteurs d'ADP,
pharmacologie,
anti-plaquettaire

Summary

The major role of the P2Y12 receptors in platelet activation and thrombogenesis is well established. The limitations associated with clopidogrel therapy, thienopyridines derivatives leader have led to the development of novel agents with different structural and functional characteristics. These specific antiplatelet agents, direct and reversible will revolutionize our practices and enlarge our therapeutic options. To support the understanding of these particular new targeted therapies, their pharmacological characteristics and their relevant clinical data will be presented in this review.

Keywords

Thienopyridine, P2Y12,
ADP receptors,
pharmacology,
antiplatelet

Correspondance

Professeur Ismaïl Elalamy

Service d'Hématologie Biologique,

Hôpital Tenon, Assistance Publique Hôpitaux de Paris,

France; ER2UPMC,

Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, Université

Paris VI, France.

ismail.elalamy@ttn.aphp.fr

INTRODUCTION

Les plaquettes jouent un rôle pivot dans l'athéromatose en contribuant à la croissance du caillot et à la survenue d'accidents thrombotiques aigus. Elles sont le véritable support de la génération de thrombine grâce aux interactions de leurs multiples récepteurs glycoprotéiques membranaires promouvant l'adhésion (GPIb, GPVI), facilitant la sécrétion d'activateurs tels que le thromboxane A2 et l'ADP, adénosine diphosphate (P2Y12, PAR ou récepteurs à Protéases...) et autorisant l'agrégation (GPIIb/IIIa). Les récepteurs de l'ADP (Figure 1) sont en fait des récepteurs à 7 domaines transmembranaires de deux types, P2Y1 et P2Y12, qui sont déterminants dans l'activation cellulaire et la thrombogénèse (1).

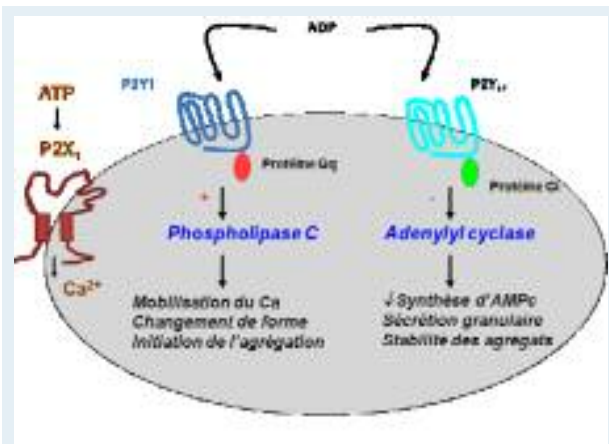


Figure n°1 : Les récepteurs plaquettaires de l'ADP

Médiateurs clés de la formation du thrombus, ils jouent un rôle crucial dans l'agrégation plaquettaire en contribuant à l'inflammation, à l'activation des récepteurs GPIIb/IIIa et la sécrétion granulaire (Figure 2) (2).

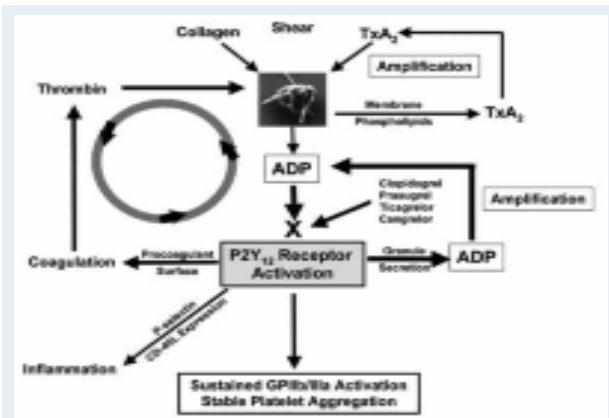


Figure n°2 : Le rôle central de l'ADP et de ses récepteurs plaquettaires dans la thrombogénèse (d'après 1)

Les récepteurs P2Y1, couplés à une protéine G activatrice de la phospholipase C contribuent à la mobilisation du calcium intraplaquettaire, au changement de forme et à l'initiation de l'agrégation. Les récepteurs P2Y12, couplés à une protéine G inhibitrice de l'Adénylyl Cyclase, sont responsables de la diminution de l'AMP cyclique intraplaquettaire, frein naturel de la réponse plaquettaire, et de la sécrétion granulaire autorisant la stabilité de l'agrégat.

L'usage d'antiplaquettaires spécifiques des P2Y12 est donc logique en bloquant la formation de l'agrégat et en prouvant leur intérêt clinique dans l'angioplastie coronaire chez les patients à risque thrombotique élevé. Ils constituent la pierre angulaire de la stratégie antithrombotique (Tableau 1).

La famille des inhibiteurs spécifiques des récepteurs P2Y12 dont les thiényridines ont été les pionniers s'est récemment élargie. Nous allons passer en revue leurs principales caractéristiques pharmacologiques pour tenter de mieux comprendre leurs intérêts ou leurs limites respectives en pratique clinique.

CLOPIDOGREL

Le Clopidogrel (Plavix) est la thiényridine de seconde génération devenue le véritable standard des antagonistes du P2Y12 après avoir remplacé la ticlopidine (Ticlid), le pionnier de la famille responsable dans de rares cas d'agranulocytose sévère et de purpura thrombotique thrombopénique parfois mortels. Le Clopidogrel est un inhibiteur irréversible du P2Y12 actif par voie orale et d'usage monoquotidien. Il s'agit d'une prodrogue car après son absorption digestive, 85% sont dégradés par des estérases plasmatiques et les 15% restant subissent une double métabolisation par la voie du cytochrome P450 hépatique pour libérer le métabolite actif (3). L'usage de bolus oral de 300 ou 600 voire 900 mg permet d'obtenir une réponse en quelques heures (2 à 4 heures) mais l'optimum thérapeutique est en général atteint en 24 heures voire 48 heures. Toutefois, l'étude fonctionnelle plaquettaire a révélé l'existence d'une large variabilité interindividuelle avec l'existence de non répondeurs à haut risque de récurrence ischémique et de fort répondeurs à risque hémorragique potentiel (Figure 3). L'existence d'une résistance fonctionnelle post-angioplastie déterminée selon diverses méthodes biologiques (Agréométrie classique, VeriflyNow, Multiplate, index de phosphorylation de VASP vasodilator stimulated phosphoprotein) est ainsi objectivée dans de nombreuses études et décrit chez pratiquement 20 à 25% des patients avec une incidence accrue d'évènements ischémiques ou de décès par thrombose aiguë de stent (1). L'origine de cette insensibilité est multifactorielle (4):

Clinique : non-compliance, non fumeur, diabétique, interférence médicamenteuse...

Tableau 1 : Les caractéristiques des antiplaquettaires et des inhibiteurs des récepteurs P2Y12

Antiplaquettaire	Limites et avantages	Cible	Délai Réversibilité	d'action	Métabolisme	Posologie moyenne
Aspirine	Cox-2 moins sensible Polymorphismes génétiques et résistance à l'aspirine (30 à 60%)	Cyclooxygénase 1	10 min	Acétylation irréversible de l'enzyme Cox-1	Action directe Inactivation par estérases plasmatiques Demi-vie 20 min Récupération de la capacité hémostatique plaquettaire 5j	75 à 325 mg/j
Abciximab	Risque de thrombopénie (anti-libs) Actions connexes (anti-MAC1, $\geq v \geq 3$)	GPIIb-IIIa	10 min	Liaison réversible aux sites GPIIIa (sites RGD)	Action directe Demi-vie 30 min Pic obtenu en 2 h Récupération de la capacité hémostatique plaquettaire 24h-48h Capacité de recirculation et prolongation du blocage des récepteurs jusqu'à 8-15 j	Perfusion continue Bolus (0.25 mg/kg) puis 0.125 microg/kg/min
Clopidogrel	Inhibiteurs du CYP3A4 (antifongiques azolés, inhibiteurs de la protéase du VIH, vérapamil atorvastatine, érythromycine...) et IPP réduisent l'impact antiplaquettaire. Large variabilité interindividuelle et Polymorphismes CYP2C19 (mauvais répondeurs)	P2Y12	Modification irréversible du P2Y12 et de la phosphorylation de VASP	Prodrogue orale Absorption limitée par le système de la P-gp et polymorphisme génétique (gène ABCB1) Inactivation par estérases plasmatiques (85%) 15% absorbés métabolisés en 2 étapes par CYP450 (1A2, 3A4, 2C9, 2C19) Demi-vie 20 min Pic inhibition post-bolus dès la 4ème-6ème h Récupération de la capacité hémostatique plaquettaire 5j	Prodrogue orale Hydrolyse par estérases plasmatiques (100%) 80% absorbés métabolisés en une seule étape (CYP3A4 et CYP2B6) Demi-vie 7.4 h Pic inhibition post-bolus dès 15 à 30 min 70% éliminés par urines (inactif) Récupération de la capacité hémostatique plaquettaire 7 j	Bolus de 600 mg Puis 75 voire 150 mg/j Résistance à l'inhibition plaquettaire décrite dans près de 25 à 30% des cas (agrégométrie ou clinique) G é n o t y p e CYP2C19
Prasugrel	Pas d'influence par les Inhibiteurs de la Pompe à Protons, les statines ou les macrolides, ni les inducteurs du CYP450 (Rifampicine) Peu de variabilité interindividuelle Pas d'influence par polymorphismes CYP ni de résistance	P2Y12	Modification irréversible du P2Y12 et de la phosphorylation de VASP	Prodrogue orale Hydrolyse par estérases plasmatiques (100%) 80% absorbés métabolisés en une seule étape (CYP3A4 et CYP2B6) Demi-vie 7.4 h Pic inhibition post-bolus dès 15 à 30 min 70% éliminés par urines (inactif) Récupération de la capacité hémostatique plaquettaire 7 j	Prodrogue orale Hydrolyse par estérases plasmatiques (100%) 80% absorbés métabolisés en une seule étape (CYP3A4 et CYP2B6) Demi-vie 7.4 h Pic inhibition post-bolus dès 15 à 30 min 70% éliminés par urines (inactif) Récupération de la capacité hémostatique plaquettaire 7 j	Pas de résistance rapportée dans plus de 98% des cas (agrégométrie) Bolus oral de 60 mg puis prise 10mg monoquotidienne
Ticagrelor	Dérivé cyclopentyl-triazolo-pyrimidine Pb dyspnée	Inhibiteur non compétitif réversible des récepteurs P2Y12	Modification réversible du P2Y12 et de la phosphorylation de VASP	Action directe Pic d'activité 30 minutes Demi-vie 12h Récupération de la capacité hémostatique plaquettaire en 24 à 72 h	Action directe Pic d'activité 30 minutes Demi-vie 12h Récupération de la capacité hémostatique plaquettaire en 24 à 72 h	oral 100 mg à 200 mg x 2/j
Cangrelor	Stimule des récepteurs couplés aux des Protéines G stimulant la synthèse d'AMPc	Analogue de l'ATP Inhibiteur de haute affinité, compétitif et réversible des récepteurs P2Y12	Modification réversible du P2Y12 et de la phosphorylation de VASP	Action directe Demi-vie 3 à 6 min Récupération de la capacité hémostatique plaquettaire 2 heures	Action directe Demi-vie 3 à 6 min Récupération de la capacité hémostatique plaquettaire 2 heures	Perfusion continue intraveineux 4 microg/kg/min

Génétique : variant du gène ABCB1, codant pour une pompe ATP-dépendante, avec des troubles d'absorption digestive ou variant du cytochrome CYP2C19 avec une plus faible métabolisation hépatique...

Cellulaire : réactivité plaquettaire exagérée, stress oxydatif, coopération intercellulaire exacerbée...

Bouman et al ont rapporté un polymorphisme commun (substitution d'une arginine par une glutamine ; Q192R) de la paraoxonase-1 (PON-1), hydrolase hépatique enzyme clé de la conversion finale du Clopidogrel en métabolite actif, chez près de 70% des patients dits « mauvais répondeurs ». Ce polymorphisme serait étroitement associé à la réponse pharmacodynamique et à l'efficacité clinique du clopidogrel (5). Ainsi, dans une cohorte prospective de près de 2000 patients ayant un SCA suivi pendant 12 mois, comparativement aux sujets sauvages (R192R), le risque de thrombose est plus élevé chez les variants : 4 fois plus élevé chez les hétérozygotes (R192Q) et 10 fois chez les homozygotes (Q192Q).

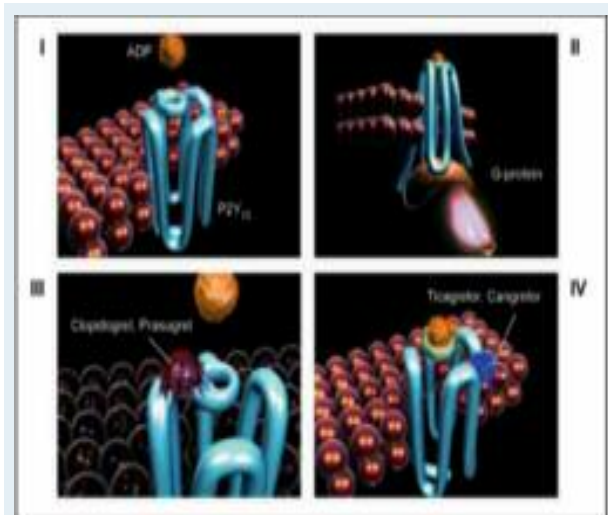


Figure n°3 : Sites de liaison différents des thiénopyridines et des inhibiteurs directs du P2Y12 (d'après 11)

Cependant, plus récemment ce polymorphisme vient d'être définitivement écarté par les travaux d'une équipe Française (6) qui confirme que ce polymorphisme joue un rôle mineur par rapport au CYP2C19. L'impact de polymorphismes de la PON1, du CYP2C19 et de ABCB1 (ATP-Binding Cassette sub-family B member 1 - glycoprotéine de transport transmembranaire) sur les événements cliniques majeurs a été évalué chez 2210 patients victimes d'infarctus du myocarde et traités par clopidogrel, dont 1538 après angioplastie. Le polymorphisme de la PON1 n'était pas associé à une

augmentation de la mortalité intra-hospitalière ni à un surrisque d'événements cliniques majeurs à un an (RR=1,03 ; p=ns). En revanche, la présence de deux allèles non fonctionnels du CYP2C19 était significativement associée au risque de décès intra-hospitalier et d'événements cardiovasculaires majeurs à un an. Ainsi, dans la population portant la mutation du CYP2C19 à l'état homozygote, le risque relatif de décès à l'hôpital était de 3,67 [1,05-12,80] pour l'ensemble de la population. Il était de 1,96 [1,08-3,54] pour les événements cardiovasculaires majeurs. Cette variabilité interindividuelle associée à une action lente et relativement peu puissante (notamment dans les STEMI et chez le diabétique), a donc logiquement stimulé la recherche d'antiplaquettaire plus puissants, plus rapides, à l'impact inhibiteur plus facilement réversible et évitant les voies de métabolisation, sources de variabilité interindividuelle.

PRASUGREL

Le Prasugrel (Efient) est une thiénopyridine de troisième génération active par voie orale, avec une prise monoquotidienne. Comparativement au Clopidogrel, il autorise une optimisation de la prise en charge des patients bénéficiant d'une angioplastie primaire grâce à un délai d'action plus court (1 à 2 heures), une amplitude inhibitrice plus grande après bolus (60 mg) et après une hydrolyse totale par les carboxyestérases plasmatiques, il est transformé en métabolite actif après une simple étape de métabolisation hépatique par le cytochrome CYP450 bien plus rapide que le clopidogrel. Le Prasugrel assure une inhibition irréversible des récepteurs P2Y12, avec un pic d'activité atteint en seulement 15 à 30 minutes, plus intense avec une plus meilleure prédictibilité de l'effet antiplaquettaire (10 x plus puissant que le clopidogrel). La posologie quotidienne de 10 mg assure le maintien de cette inhibition plus profonde quel que soit le type de variant du cytochrome hépatique et le statut réactionnel plaquettaire plus ou moins réactif comme chez les diabétiques par exemple.

L'efficacité du Prasugrel a été démontrée dans l'étude TITON-TIMI 38 (Trial to assess Improvement in Therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel Thrombolysis In myocardial Infarction 38) étude phase III incluant plus de 13600 patients bénéficiant d'une angioplastie programmée dans le cadre d'un syndrome coronaire aigu (SCA) (8). Avec un bolus de 60 mg suivi d'une dose d'entretien de 10 mg/j, le prasugrel s'est révélé supérieur au clopidogrel (bolus 300 mg et entretien à 75mg/j) avec une réduction significative des accidents ischémiques (9.9% versus 12.1%) et des thromboses de stent mais au prix logique d'une augmentation significative des hémorragies majeures (2.4% versus 1.8%). Une analyse pos-hoc a

identifié les sous-groupes de patients bénéficiant le moins de cette stratégie antiplaquettaire : sujets âgés de plus de 75 ans, de faible poids corporel (<60 kg) et aux antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire. En revanche, en cas de syndrome coronarien aigu de type STEMI avec décalage du segment ST et chez les patients diabétiques, le bénéfice clinique net n'est pas entaché par un sur-risque hémorragique (9,10). L'étude en cours TRILOGY ACS incluant plus de 10 000 patients cherche à démontrer que l'utilisation d'une dose plus faible (5 mg) est mieux adaptée à l'âge et au poids en optimisant le rapport bénéfice/risque dans une population de patients plus fragiles et traités médicalement pour un SCA (<http://clinicaltrials.gov/NCT00699998>).

TICAGRELOR

Le ticagrélol (Brilique) n'est pas une thiényopyridine mais le pionnier d'une nouvelle famille d'antiplaquettaires dérivés cyclo-pentyltriazolo-Pyrimidine (11). Premier inhibiteur oral, direct et réversible des récepteurs P2Y12, il est original par son mode d'action. Il est particulièrement rapide avec une demi-vie de liaison de l'ordre de 4 minutes ($k_{on} = 11.10^{-5} \text{ nM}^{-1}\text{s}^{-1}$) et réversible ($k_{off} = 85.10^{-5} \text{ s}^{-1}$) avec une demi-vie de dissociation de l'ordre de 14 minutes. Avec une prise per os bi-quotidienne car sa demi-vie plasmatique est d'environ 12 heures, cet antiplaquettaire est actif directement sans métabolisation préalable avec un pic atteint en 30 minutes. Il se lie au récepteur sur un site différent de celui de l'ADP en se nichant dans une poche formée par les domaines transmembranaires 1, 2 et 7, la 2^{ème} boucle extracellulaire et le domaine N terminal (11). Il bloque la modification conformationnelle du récepteur P2Y12 et la transduction du signal via la protéine G associée, lors de la fixation de l'ADP et qui reste alors inactif en dépit de la fixation possible de l'ADP (Figure 3) (11). Le ticagrélol est éliminé sous forme active surtout dans les fèces (70%) et en moindre proportion dans les urines (30%) (13). L'affinité in vitro du ticagrélol pour le P2Y12 est 87 fois supérieure à celle du métabolite actif du prasugrel et l'équilibre est atteint en seulement 15 minutes (14). La récupération de la capacité hémostatique plaquettaire en est observée en à peine 24 à 72 h après la dernière prise orale (15). L'étude ONSET-OFFSET montre que le ticagrélol est bien plus rapide et plus puissant que le Clopidogrel pour inhiber la réponse à l'ADP chez les patients coronariens (16,17) (Figure 4).

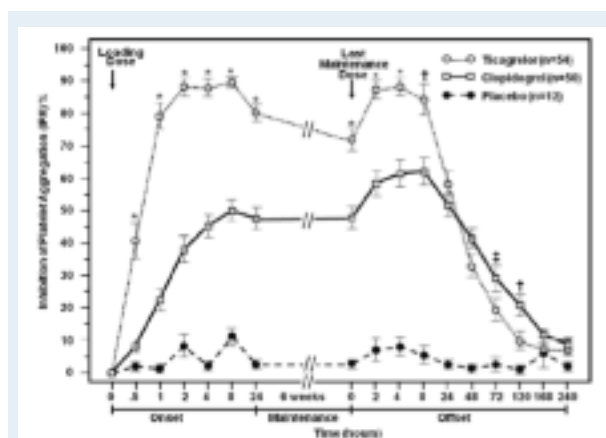
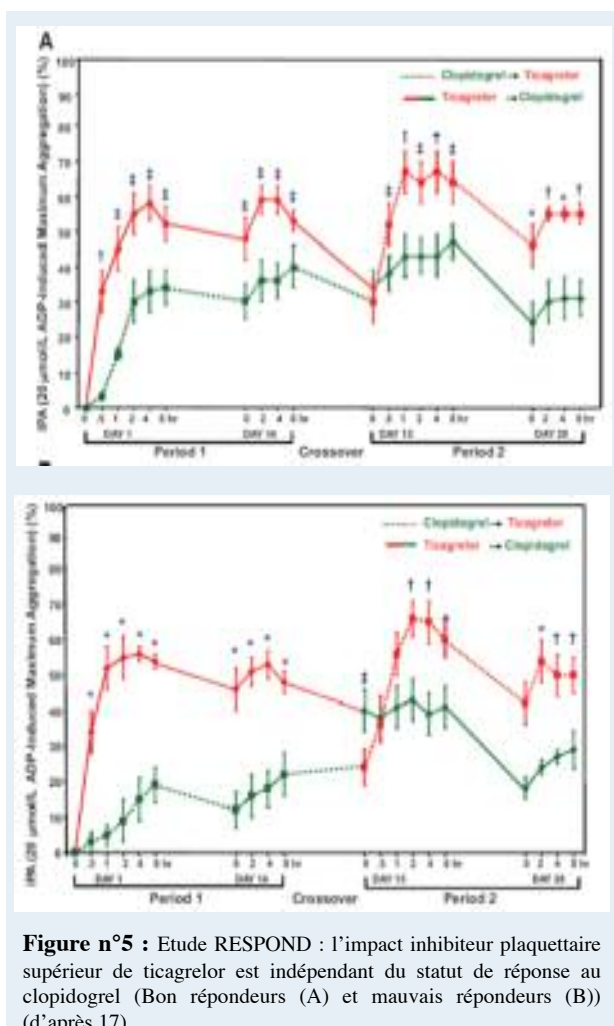


Figure n°4 : Etude ONSET-OFFSET : Ticagrelor induit une inhibition plaquettaire plus rapide, plus puissante, réversible comparé au Clopidogrel (d'après 15).

L'étude RESPOND est un essai multicentrique en cross-over et en double aveugle qui a montré que plus de 98% des patients traités par ticagrélol contre seulement 44 à 70% des patients traités par clopidogrel avaient une réactivité plaquettaire singulièrement diminuée que cela soit évalué par agrégométrie classique, avec le test de phosphorylation de la protéine du cytosquelette VASP ou avec le VerifyNow en turbidimétrie en sang total (18). Le statut génétique lié au polymorphisme du Cytochrome P450 2C19 responsable d'une métabolisation ralentie et limitée du clopidogrel ou au polymorphisme génétique du gène ABCB1 responsable d'une absorption digestive moindre du clopidogrel, conditionne par conséquent le phénotype fonctionnel plaquettaire de « bon » ou de « mauvais » répondeur. Ce statut n'influence pas l'impact du ticagrélol en termes d'inhibition de l'agrégation plaquettaire à l'ADP (19) quelle que soit la méthode d'exploration choisie : agrégométrie classique, turbidimétrie en sang total ou index de phosphorylation de VASP (Figure 5).

L'étude randomisée multicentrique, en double aveugle, PLATO (Platelet inhibition and patient outcomes), incluant plus de 18600 patients ayant un SCA avec ou sans sus-décalage du segment ST, a montré que le ticagrélol (180 mg en bolus puis 90 mg x2/j per os) est supérieur au clopidogrel (bolus 300-600 mg puis 75 mg/j per os) avec une réduction significative du critère combiné de jugement à 12 mois (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde et Accident vasculaire Cérébral) : 9.8% versus 11.7% HR : 0.84; IC95%: 0.77-0.92; p <0.001 (20). Par ailleurs, cette efficacité antithrombotique ne se fait pas au détriment d'un excès d'hémorragies majeures (11.6% versus 11.2%; p = 0.43). Il faut rappeler que dans notre système de santé 30 à 60% des patients admis pour un SCA sans sus-décalage du segment ST ne bénéficient pas d'une

angioplastie durant leur hospitalisation et que 45 à 80% n'auront pas de geste de revascularisation.



Aucun essai clinique n'a étudié de manière prospective l'évolution des patients avec une gestion initiale non invasive et traités par des thiénoxydines inhibitrices des récepteurs P2Y12. Dans l'essai PLATO, 28% des patients inclus soit plus de 5200 patients correspondaient à ce profil. Le ticagrelor (n=2601) s'est encore révélé significativement supérieur au clopidogrel (n=2615) avec la réduction du critère combiné de jugement (12.0% v 14.3%; H= 0.85, IC95% 0.73 - 1.00; P=0.04) et de la mortalité ((6.1% v 8.2% ; HR= 0.75, IC95% 0.61 -0.93; p=0.01) sans augmentation significative des hémorragies majeures (11.9% v 10.3%; HR=1.17, IC95% 0.98 - 1.39; p=0.08) (21).

En revanche, certains effets secondaires sont plus souvent retrouvés dans le groupe ticagrelor comme une bradycardie ou une dyspnée (13,8% versus 7,8%) en

rapport avec l'inhibition de la recapture de l'ADP par les érythrocytes liée à l'effet anti-adenosine du ticagrelor. Ces effets apparaissent précocement et disparaissent spontanément à la poursuite du traitement. Le pourcentage d'arrêt pour dyspnée dans l'étude PLATO est faible : 0,9% versus 0,1%. Cet effet anti-adenosine induit aussi une baisse de la pression artérielle et une protection de la microcirculation. D'autres effets liés à la capacité anti-adenosine du ticagrelor sont rapportées mais leurs conséquences en pratique clinique restent à prouver (22) : anti-ischémique, antalgique, anti-inflammatoire, anti-convulsivant, anti-parkinsonien, neuro et cardioprotecteur, anxiolytique régulateur du sommeil, de la mémoire et de l'humeur...

CANGRELOR

Le Cangrelor est un autre inhibiteur réversible des récepteurs P2Y12 actif par voie parentérale et en cours de développement. Analogue de l'ATP d'action directe, il se comporte comme un inhibiteur de haute affinité et réversible des récepteurs P2Y12 (23,24). Après perfusion intraveineuse en continu (4 microg/kg/min), l'inhibition plaquettaire est obtenue en quelques minutes avec une demi-vie de 3 à 6 min avec un optimum atteint en 15 minutes. Rapidement inactivé par déphosphorylation, le cangrelor a une demi-vie plasmatique d'environ 10 minutes et une récupération de la capacité hémostatique plaquettaire est obtenue en 1 à 2 heures après l'arrêt de la perfusion. Le relai oral par clopidogrel est délicat car le cangrelor fixé sur les récepteurs P2Y12 interfère en empêchant la liaison du métabolite actif du clopidogrel qui, généré en 1 à 2 heures, a une demi-vie particulièrement courte et risque donc d'être inefficace: un certain délai est donc nécessaire pour éviter cette compétition neutralisante. Dans les études de phase II, le cangrelor s'est avéré comme le prasugrel et le ticagrelor, bien plus rapide et plus puissant inhibiteur de la réactivité des récepteurs d'ADP que le clopidogrel. En revanche, les études de phase III, CHAMPION-PCI et CHAMPION PLATFORM ont été décevantes. Dans la première étude incluant plus de 8700 patients ayant une angioplastie coronaire, le cangrelor débuté 30 minutes seulement avant l'angioplastie et arrêté 2 heures après le geste de revascularisation, n'est pas supérieur au bolus oral de clopidogrel (600 mg) sur le critère composite de jugement associant décès, infarctus du myocarde et revascularisation (7.5% versus 7.1% OR= 1.05; IC95% 0.88 to 1.24; P=0.59) et un taux d'événements hémorragiques majeurs sous cangrelor frôlant la significativité statistique (3.6% versus. 2.9%; OR= 1.26; IC95% 0.99 -1.60; P=0.06) (24). Dans l'étude CHAMPION-PLATFORM, sur 5362 patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire, le cangrelor perfusé chez les patients préalablement à un bolus de Clopidogrel 600 mg ne s'est pas révélé supérieur au placebo selon le

même critère composite de jugement ((7.0% versus 8.0%) (OR=0.87; IC95% 0.71 - 1.07; p=0.17) alors que la réduction des thromboses de stent (0.2% versus 0,6% (OR= 0.31; IC95%, 0.11 - 0.85; p=0.02), ou de la mortalité cardiovasculaire (0.2% versus 0,7% (OR=0.33; IC95%, 0.13 - 0.83; p=0.02)) sont statistiquement significatives (26). Ces deux essais aux méthodologies critiquées étant relativement décevants, l'étude BRIDGE sur 210 patients dont le recrutement vient de s'achever tente de démontrer l'intérêt du relai par cangrelor en cas de pontage coronaire chez les patients recevant déjà une thiényridine orale. Le bénéfice effectif et l'utilisation optimale de la forme parentérale par rapport aux nouvelles formes orales à action rapide restent donc à établir.

ELINOGREL

Elinogrel (Portola Pharmaceuticals) est un antagoniste compétitif direct et réversible des récepteurs P2Y12 actif à la fois par voie orale et parentérale (27). Sa structure chimique est différente de celle du ticagrelor et du cangrelor. Sa demi-vie plasmatique est de 8 heures environ et justifie une prise orale bi-quotidienne.

L'étude INNOVATE-PCI, essai randomisé de phase II incluant 652 patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire, a comparé le clopidogrel (bolus 300-600 mg per os puis 75 mg par jour per os) à l'elinogrel (bolus 80 mg IV puis 50-100-150 mg deux fois par jour per os) (28). Après l'inclusion de 116 patients, le protocole a été amendé en augmentant le bolus IV d'elinogrel à 120 mg, en abandonnant la dose orale de 50 mg et en étendant la période de traitement chronique de 60 à 120 jours. L'inhibition dose-dépendante de la réponse plaquettaire s'est avérée nettement supérieure avec l'elinogrel dès la phase aiguë sans majoration significative des événements hémorragiques mineurs ou majeurs quelles que soient les doses utilisées. La survenue précoce de dyspnée ou d'élévation des transaminases, modérées et transitoires sont plus fréquentes dans le groupe elinogrel. ECLIPSE est une étude de grande envergure de phase III contre placebo menée chez les patients SCA aux antécédents d'IDM qui tentera de confirmer l'intérêt de cet antiplaquettaire (29).

REFERENCES

1. Becker RC, Gurbel PA. Platelet P2Y12 receptor antagonist pharmacokinetics and pharmacodynamics : a foundation for distinguishing mechanisms of bleeding and anticipating risk for platelet-directed therapies. *Thromb Haemost* 2010; 103:

INHIBITEURS COMBINÉS DES RÉCEPTEURS P2Y1 ET P2Y12

Ces combinaisons complémentaires sont possibles avec des dérivés de type déadénosine tetraphosphosphate qui sont en cours de développement mais leur intérêt en pratique clinique reste à prouver (30).

CONCLUSION

Les antiplaquettaires inhibant les récepteurs P2Y12 ont largement démontré leur intérêt clinique dans le traitement à la phase aiguë et la prévention chronique des accidents thrombotiques chez le patient athéromateux. Les nouveaux agents non thiényridiniques sont les acteurs d'une véritable révolution thérapeutique avec des antiplaquettaires d'action directe sans métabolisation préalable, d'impact plus prédictible, plus rapide, plus puissant et réversible offrant un meilleur rapport bénéfice/risque. L'optimisation de la stratégie médicamenteuse, à la fois plus efficace et mieux tolérée, est donc possible chez le patient coronarien mais cela passe par une parfaite connaissance des caractéristiques pharmacodynamiques et un usage validé de ces molécules pionnières. Un profiling avisé des patients évitera l'utilisation chez certains sujets bénéficiant le moins de cette option (sujet âgé de plus de 75 ans, de poids inférieur à 60 kg et aux antécédents d'accident vasculaire cérébral ischémique transitoire ou constitué). La pharmacogénétique pourrait être utile dans le futur pour sélectionner les patients dans une stratégie de traitement « individualisé » en attendant les études cliniques.

L'enrichissement de l'arsenal thérapeutique des antiplaquettaires, en élargissant ainsi le choix stratégique, requiert une plus grande connaissance des caractéristiques de ces outils et de leurs limites. L'éducation à la fois du patient, pour une meilleure compliance, et du praticien, pour une prescription adaptée, sont les fondements incontournables de ce réel progrès thérapeutique.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt

- cardiovascular disease. *Nature Reviews* 2010; 9: 154-169
4. Cattaneo M Resistance to antiplatelet agents. *Thromb Res* 2011; 127(suppl 3): S61-S63
 5. Bouman HJ, Schömig E, van Werkum JW et al. Paraoxonase-1 is a major determinant of Clopidogrel efficacy. *Nature Med* 2011; (1): 110-116
 6. Simon T, Steg P G, Becquemont L et al. Effect of Paraoxonase-1 Polymorphism on Clinical Outcomes in Patients Treated With Clopidogrel After an Acute Myocardial infarction. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2011;90(4):561-7.
 7. Wiviott, S. D. et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2007 ; 357, 2001-2015
 8. Montalescot, G. et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 723-731.
 9. Wiviott, S. D. et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008 ; 118 : 1626-1636.
 10. Deeks ED Ticagrelor A Review of its Use in the Management of Acute Coronary Syndromes. *Drugs* 2011; 71 (7): 909-933
 11. van Giezen JJJ, Nilsson L, Berntsson P, et al. Ticagrelor binds to human P2Y12 independently from ADP but antagonizes ADP-induced receptor signaling and platelet aggregation. *J Thromb Haemost* 2009 Sep; 7 (9): 1556-65
 12. Husted S, van Giezen JJJ. Ticagrelor: the first reversibly binding oral P2Y12 receptor antagonist. *Cardiovasc Ther* 2009 Winter; 27 (4): 259-74
 13. Teng R, Oliver S, Hayes MA, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of ticagrelor in healthy subjects. *Drug Metab Dispos* 2010 Sep; 38 (9): 1514-21
 14. van Giezen JJJ, Berntsson P, Zachrisson H, et al. Comparison of ticagrelor and thienopyridine P2Y12 binding characteristics and antithrombotic and bleeding effects in rat and dog models of thrombosis/hemostasis. *Thromb Res* 2009 Nov; 124 (5): 565-71
 15. Capodanno D, Dharmashankar K, Angiolillo DJ. Mechanism of action and clinical development of ticagrelor, a novel platelet ADP P2Y12 receptor antagonist. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010 Feb; 8 (2): 151-8
 16. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patient with stable coronary artery disease. The ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009 Dec 22; 120 (25): 2577-85
 17. Storey RF, Bliden KP, Patil SB, et al. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel, or placebo in the ONSET/OFFSET study. *J Am Coll Cardiol* 2010 Jul 13; 56 (3): 185-93
 18. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies. The RESPOND study. *Circulation* 2010 Mar 16; 121 (10): 1188-99
 19. Tantry US, Bliden KP, Wei C, et al. First analysis of the relation between CYP2C19 genotype and pharmacodynamics in patients treated with ticagrelor versus clopidogrel. The ONSET/OFFSET and RESPOND genotype studies. *Circ Cardiovasc Genet* 2010 Dec 1; 3 (6): 556-66
 20. Wallentin, L. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2009;361:1045-1057
 21. Stefan K James et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomized PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ* 2011, 342, 1-11
 22. Huber K, Hamad B, Kirkpatrick P Ticagrelor. *Nature reviews* 2011; 10: 255-256
 23. Greenbaum, A. B. et al. Initial experience with an intravenous P2Y12 platelet receptor antagonist in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results from a 2-part, phase II, multicenter, randomized, placebo- and active-controlled trial. *Am. Heart J.* 2006. 151: 689
 24. Michelson, A. D. P2Y12 antagonism: promises and challenges. *Arterioscler. Thromb. Biol.* 2008; 28: S33-S38
 25. Harrington Ra et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009, 361(24) 2318-2329
 26. Bhatt et al Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009 ; 361 (24) : 2330-2341
 27. White HD. Oral antiplatelet therapy for atherothrombotic disease: Current evidence and new directions. *Am Heart J* 2011;161:450-61
 28. Rao S. A randomized, double-blind, active controlled trial to evaluate intravenous and oral PRT060128 (elinogrel), a selective and reversible P2Y12 receptor inhibitor, vs. clopidogrel, as a novel antiplatelet therapy in patients undergoing non-urgent percutaneous coronary interventions (INNOVATE-PCI). ESC Congress. August 28-September 1, 2010. Stockholm
 29. Storey RF. Pharmacology and clinical trials of reversibly-binding P2Y12 inhibitors *Thromb Haemost* 2011; 105 (Suppl 1): S75-S81
 30. Chang, H., et al. Modified diadenosine tetraphosphonate derivatives synergistically inhibit platelet activation via both P2Y1 and P2Y12. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008 ; 51, A281