

► Syndromes coronaires aigus

- ✗ Résistance aux thiénoxydines : une réalité clinique
- ✗ Apport du prasugrel en pratique clinique
- ➔ Perspectives sur les inhibiteurs de P2Y₁₂



J.P. COLLET, G. MONTALESCOT
Institut de Cardiologie-INSERM 856,
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Perspectives sur les inhibiteurs de P2Y₁₂

L'histoire des inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂ se conjugue avec celle des stents endocoronaires. C'est en effet grâce à la première génération des thiénoxydines, la ticlopidine, que le stent a pu se développer en permettant de s'affranchir de la complication redoutable qu'était la thrombose aiguë.

La deuxième génération des thiénoxydines, avec le clopidogrel, a permis de démontrer le rôle pivot de cette classe thérapeutique en association avec l'aspirine dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus.

Le prasugrel, troisième génération de la même classe, arrive. Les contours de l'AMM européenne viennent d'être définis et il s'agit de la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients ayant un syndrome coronaire aigu traité par angioplastie. Le prasugrel ouvre une nouvelle ère thérapeutique où prévaut l'hypothèse qu'une inhibition plus forte du récepteur P2Y₁₂ est associée à un rapport bénéfice/risque favorable par rapport au clopidogrel, traitement de référence.

Cet article dresse le plan de développement du prasugrel, de ses compétiteurs, les inhibiteurs réversibles du récepteur P2Y₁₂, mais aussi des récents aspects pharmacogénomiques associés à cette classe thérapeutique.

■ LES INDICATIONS DU PRASUGREL – EFIENT®

Le 23 février 2009, la commission européenne EMEA a octroyé l'AMM européenne pour le prasugrel (Efient®) en se basant sur les récents résultats de l'étude TRITON [1-3] dans l'indication suivante :

- *Efient®*, en association avec l'acide acétylsalicylique, est indiqué dans la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients avec un syndrome coronaire aigu (c'est-à-dire angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]) traités par une intervention coronaire percutanée primaire ou retardée.

- L'AMM est détaillée dans le Summary of Product Characteristics publié dans le European Public Assessment Report (EPAR) et accessible en ligne.

L'Agence européenne a validé le rapport bénéfice/risque favorable du prasugrel dans cette indication. Efient® sera adminis-

tré à une dose de charge de 60 mg suivie d'une dose d'entretien quotidienne de 10 mg. Une durée de traitement jusqu'à 12 mois est recommandée. Pour les patients pesant moins de 60 kg, une dose d'entretien de 5 mg est préconisée. Efient® est en général déconseillé chez les patients âgés de 75 ans ou plus ; toutefois, si le traitement est considéré comme nécessaire, une dose d'entretien de 5 mg devra être prescrite, compte tenu du principal effet secondaire que sont les saignements. Efient® ne devra pas être utilisé chez les patients ayant des antécédents d'accident ischémique transitoire ou d'accident vasculaire cérébral.

■ PLAN DE DEVELOPPEMENT DU PRASUGREL CHEZ LES PATIENTS A HAUT RISQUE ET NON REVASCULARISES (TRILGY)

L'une des particularités du prasugrel est d'avoir été développé dans le contexte de l'angioplastie coronaire à haut risque. L'étude TRITON a permis d'établir la supériorité du prasugrel par rapport au clopidogrel dans le contexte de l'angioplastie du syndrome coronaire aigu. Le bénéfice clinique du prasugrel est

► Syndromes coronaires aigus

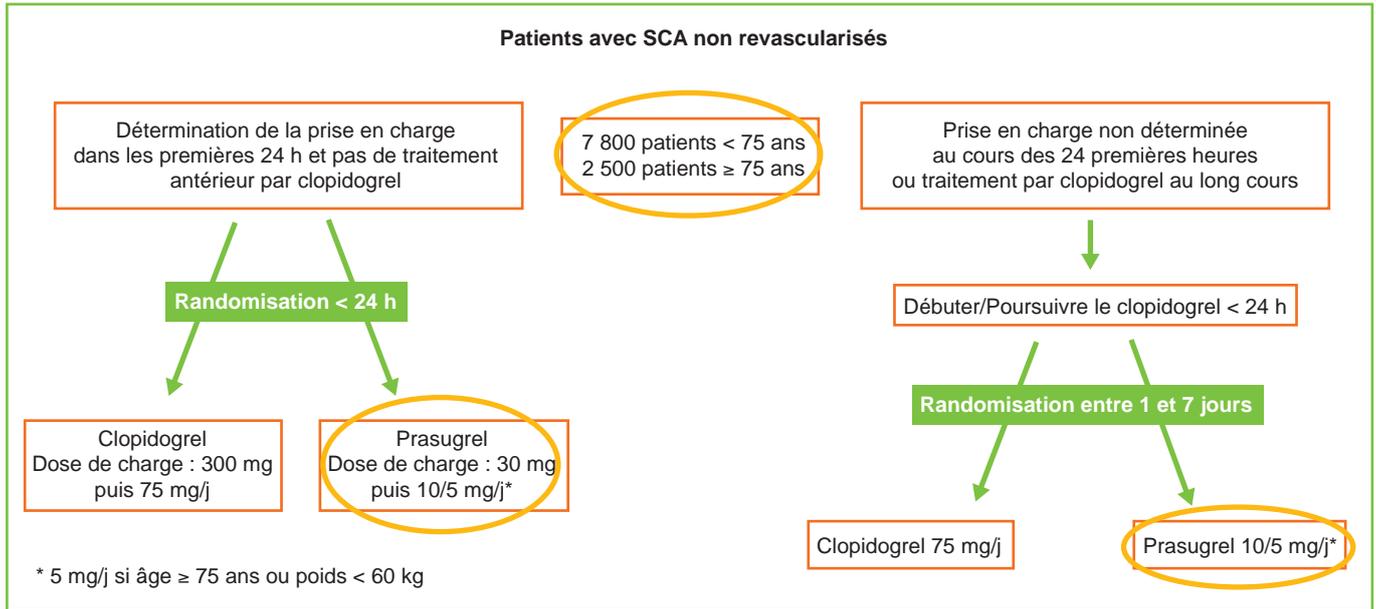


Fig. 1: Dessin de l'étude TRILOGY.

accentué dans l'angioplastie primaire de l'infarctus du myocarde et chez les patients diabétiques chez lesquels il n'a pas été rapporté de différence significative en termes de risque hémorragique. Pour autant, ces deux situations ne résument pas à elles seules le haut risque cardiovasculaire. En effet, les patients non revascularisés dans les suites d'un syndrome coronaire aigu compte tenu de l'âge et des comorbidités associées constituent un groupe à très haut risque et souvent laissé pour compte. Ils constituent donc une population cible de choix pour valider l'hypothèse de la supériorité d'une plus forte inhibition de l'agrégation plaquettaire via le blocage du récepteur plaquettaire P2Y₁₂ par rapport au traitement standard que représente l'association de faibles doses d'aspirine et de clopidogrel dont on connaît l'excellent rapport bénéfice/risque [4].

L'étude TRILOGY a débuté en juin 2008. Son dessin est résumé dans la **figure 1**. L'ajustement de traitement sera fait sur le profil de risque hémorragique mais aussi sur l'existence ou non d'un traitement antérieur par clopidogrel. Le suivi est long : 18 mois en moyenne.

■ L'APPROCHE PHARMACOGÉNÉTIQUE POUR MIEUX CIBLER L'UTILISATION DU CLOPIDOGREL

Le cytochrome 2C19 (CYP2C19), dont le gène est situé sur le chromosome 10, intervient dans l'une des étapes de transformation du clopidogrel qui est absorbé sous forme de pro-drugue avant de devenir un métabolite actif qui bloquera irré-

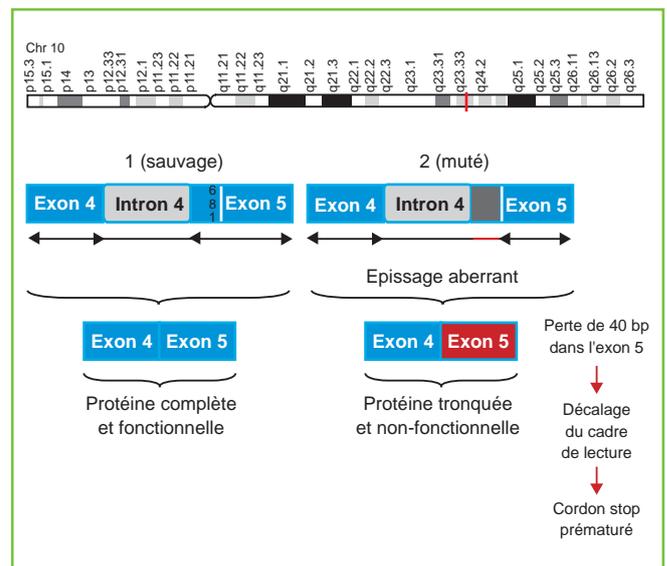


Fig. 2: Conséquences de la présence du variant CYP2C19*2.

versiblement les récepteurs plaquettaire P2Y₁₂ (récepteur à l'ADP). Plusieurs variants du CYP2C19 ont pu être identifiés. L'épissage aberrant des messagers entraîne la synthèse d'une protéine fonctionnellement modifiée encore appelée perte de fonction du cytochrome (**fig. 2**).

Plusieurs travaux concordants ont établi que le variant *2, dont l'expression est codominante (son expression phénotypique dépend directement du nombre d'allèles mutés présents), est associé à une métabolisation réduite du clopidogrel avec

comme principale conséquence pharmacodynamique une plus faible inhibition de l'agrégation plaquettaire. Ce modèle est connu pour d'autres molécules comme l'oméprazole [5].

Cela pourrait expliquer l'interaction potentiellement négative entre le clopidogrel et certains inhibiteurs de la pompe à proton (oméprazole, ésoméprazole, lanzoprazole, mais pas avec le pantoprazole), non retrouvée avec le prasugrel.

Les conséquences cliniques de la présence de variant viennent d'être confirmées par trois études indépendantes [6-8]. La première concerne une série de patients âgés de moins de 45 ans et traités par clopidogrel dans les suites d'un infarctus (STEMI) traité par angioplastie primaire avec stent (n = 259). Le risque relatif d'événement (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, revascularisation urgente) associé à la présence d'un variant CYP2C19*2 est de 3,69 (IC 95 % : 1,69-8,05 ; p = 0,0005) (*fig. 3*). Le risque de thrombose de stent est multiplié par 6 (HR : 6,02 [1,81-20,04] ; p = 0,0009). Enfin, le portage de ce variant est le seul facteur prédictif indépendant de récurrence d'événement cardiovasculaire (HR : 4,04 [1,81-9,02] ; p = 0,0006).

La série américaine concerne les patients randomisés dans le bras clopidogrel de l'étude TRITON (n = 1 477). Elle rapporte une augmentation de 50 % du risque d'événement cardiovasculaire dans les suites d'une angioplastie coronaire (HR : 1,53 ; IC 95 % : 1,07-2,19 ; p = 0,01), mais aussi un risque de thrombose de stent multiplié par 3 chez les porteurs par rapport aux patients non porteurs du variant.

Enfin, la série française du registre FAST-MI (n = 2 000) rapporte une augmentation du risque d'un facteur 3 (HR : 3,58 ; IC 95 % : 1,71-7,51). Toutefois, à la différence des deux premières études,

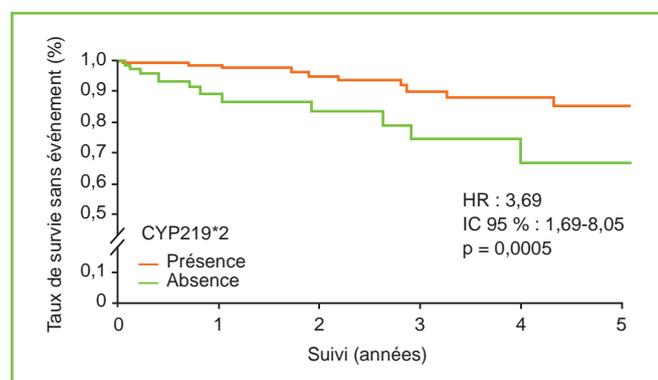


Fig. 3 : Effet du variant CYP2C19*2 chez le jeune coronarien traité par clopidogrel dans les suites d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST pris en charge par angioplastie primaire avec stent [8].

- ▶ L'Autorisation de Mise sur le Marché européenne du prasugrel confirme son indication dans l'angioplastie coronaire à haut risque (maladie coronaire instable).
- ▶ Le variant allélique 2C19*2, présent chez 30 % des patients, est un marqueur de l'efficacité clinique du clopidogrel. Il est associé à une réduction du métabolisme du clopidogrel et pourrait expliquer 50 % des mauvaises réponses au clopidogrel.
- ▶ Les inhibiteurs réversibles du récepteur P2Y₁₂ en développement constituent une nouvelle classe concurrente à la fois pour le clopidogrel et le prasugrel.

seuls les patients homozygotes (porteurs donc des deux allèles parentaux mutés) voient leur risque cardiovasculaire augmenté.

■ QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES PRATIQUES DE CES NOUVELLES DONNÉES PHARMACOGÉNOMIQUES SUR LE CLOPIDOGREL ?

Les conséquences pratiques sont importantes. Cependant, des investigations supplémentaires sont nécessaires pour savoir si l'information pronostique associée au génotype CYP2C19*2 peut être utilisée comme critère de prise en charge des patients. Les trois séries rapportent qu'un tiers des patients sont porteurs du variant et donc à risque potentiel. Ce taux augmente dans certaines ethnies pouvant aller jusqu'à 50 % chez les hispaniques par exemple.

Il faut aussi rappeler que la détection d'un allèle CYP2C19*2 n'implique pas nécessairement une résistance et que l'absence de l'allèle n'implique pas non plus une bonne réponse au clopidogrel. En effet, même si le taux de mauvais répondeurs, qui est de l'ordre de 30 %, coïncide schématiquement avec le taux de porteurs d'au moins un allèle CYP2C19*2, tous les mauvais répondeurs ne sont pas porteurs de l'allèle et inversement. En effet, 50 % des mauvais répondeurs au clopidogrel sont porteurs d'un allèle muté 2C19*2. Par ailleurs, un test fonctionnel d'agrégation plaquettaire est à ce jour plus rapide que le génotypage, il présenterait l'avantage de dépister les sujets résistants au clopidogrel pour d'autres causes qu'un allèle *2.

La variabilité de la réponse au clopidogrel pourrait disparaître avec le développement de nouveaux inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂, dont le chef de file est le prasugrel et pour lequel la réponse pharmacodynamique mais également pharmacocinétique n'est pas modifiée par des interactions génétiques et en tout cas par le 2C19*2. Cela est important à prendre en

► Syndromes coronaires aigus

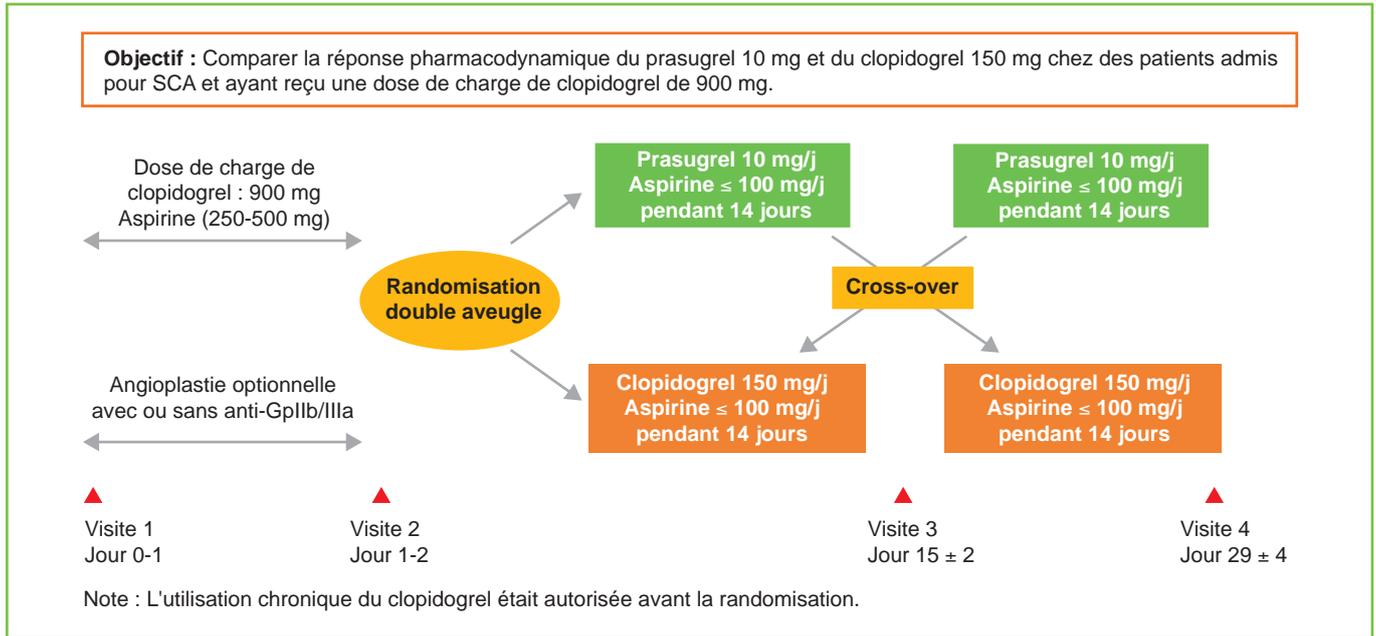


Fig. 4a: Dessin et objectif de l'étude ACAPULCO.

compte lorsqu'on connaît le bénéfice limité de l'augmentation des doses de clopidogrel sur la réponse plaquettaire.

Un site d'aide en ligne (ONASSIST <http://www.decidedmedical.com> ; – login : onassist@decidedmedical.com ; password : [demoassist](#)) associant une approche fonctionnelle (réponse au traitement antiagrégant par des tests multiples) et une approche pharmacogénomique (profil génétique de la réponse aux antiagrégants plaquettaires) permet d'établir un élément du risque individuel propre et de mesurer la réponse individuelle aux traitements antiagrégants plaquettaires chez les patients ayant présenté des événements cardiovasculaires graves sous clopidogrel, tels qu'une thrombose de stent.

La stratégie de switch entre les deux thiéno-pyridines prasugrel et clopidogrel a déjà été évaluée sur le plan biologique chez des patients ayant bénéficié d'une angioplastie coronaire avec stent. L'étude ACAPULCO (A Randomized, Double-Blind, Crossover Study Comparing the Pharmacodynamic Response in Subjects with Acute Coronary Syndrome Receiving 14 Days of 10-mg Maintenance Dose Prasugrel versus 14 Days of 150-mg Maintenance Dose Clopidogrel After Using a 900-mg Loading Dose of Clopidogrel to Reduce Ongoing Platelet Activation) a été conduite dans le contexte exclusif du syndrome coronaire aigu (fig. 4). L'objectif primaire de cette étude dont le dessin était en cross-over (chaque groupe bénéficiant du même régime de traitement de façon alternative) était de comparer la réponse

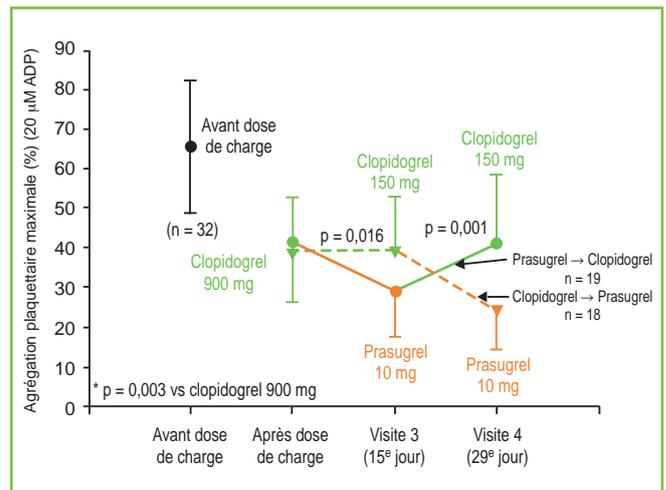


Fig. 4b: Résultat principal de l'étude ACAPULCO.

pharmacodynamique entre 10 mg de prasugrel et 150 mg de clopidogrel chez des patients admis pour syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du ST et recevant une dose de charge de 900 mg de clopidogrel. C'est la seule étude à ce jour qui a comparé la dose de 10 mg de prasugrel avec une dose d'entretien en clopidogrel de 150 mg, couramment utilisée sur une courte durée, après une angioplastie ou un SCA. Elle a permis de démontrer une meilleure réponse pharmacodynamique avec le prasugrel par rapport au clopidogrel et un taux de "résistants" moindre, sans augmentation du risque hémorragique. L'amplitude de différence de la réponse pharmaco-

dynamique est retrouvée aux deux temps de l'évaluation, c'est-à-dire lorsque le switch est fait du prasugrel vers le clopidogrel et vice-versa.

LES MOLECULES CONCURRENTES : LES INHIBITEURS REVERSIBLES ORAUX ET INTRA VEINEUX DU RECEPTOR P2Y₁₂

L'écueil de la variabilité de la réponse au clopidogrel pourrait disparaître avec le développement de nouveaux inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂. Il a été largement fait mention du prasugrel, inhibiteur irréversible comme le clopidogrel, mais beaucoup moins sensible que celui-ci au polymorphisme du cytochrome 2C19. Il existe également des antagonistes réversibles du récepteur P2Y₁₂, absorbés directement comme drogue active, et qui ne requièrent donc pas de métabolisation hépatique (*fig. 5*). Il s'agit du ticagrelor et du cangrelor.

>>> Le ticagrelor (AZD6140), molécule de la classe des cyclopentyl-triazolo-pyrimidines, absorbable par voie orale et de courte demi-vie, a un effet antiagrégant plus intense (90 à 95 % d'inhibition de l'agrégation plaquettaire 2 à 4 heures après l'administration de 100 à 200 mg d'AZD6140) et plus constant comparativement au clopidogrel, avec moins de variabilité de réponse interindividuelle. L'étude de tolérance (accidents hémorragiques majeurs et mineurs à 4 semaines, phase II), DISPERSE 2 (Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of AZD6140, the First Oral Reversible ADP

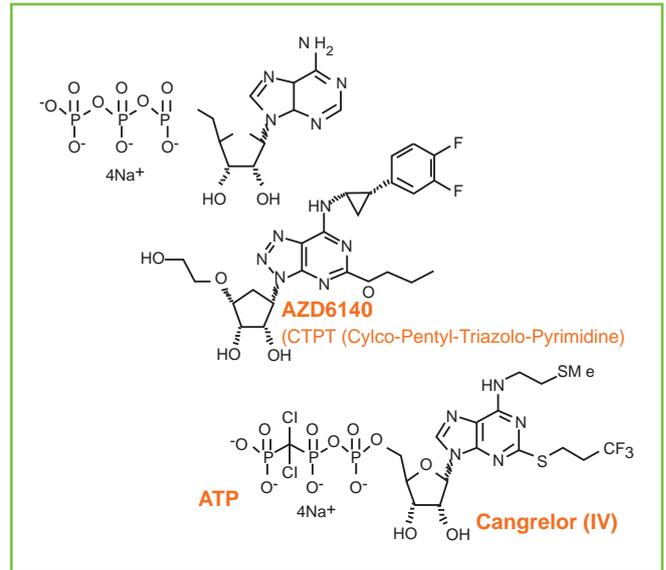


Fig. 5: Structures chimiques des inhibiteurs réversibles du récepteur P2Y₁₂.

Receptor Antagonist, Compared with Clopidogrel in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome), qui comparait des doses de 90 mg biquotidiennes (bq) et 180 mg bq d'AZD6140 à 300 mg suivies de 75 mg/j de clopidogrel avait montré des taux similaires d'hémorragies entre AZD6140 et clopidogrel chez 990 patients présentant un SCA, sans différence sur le critère composite des décès cardiovasculaires, AVC et récurrences ischémiques. L'étude de phase III actuellement en cours, PLATO (A Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes), menée chez plus de 18 000 patients présentant un SCA et comparant

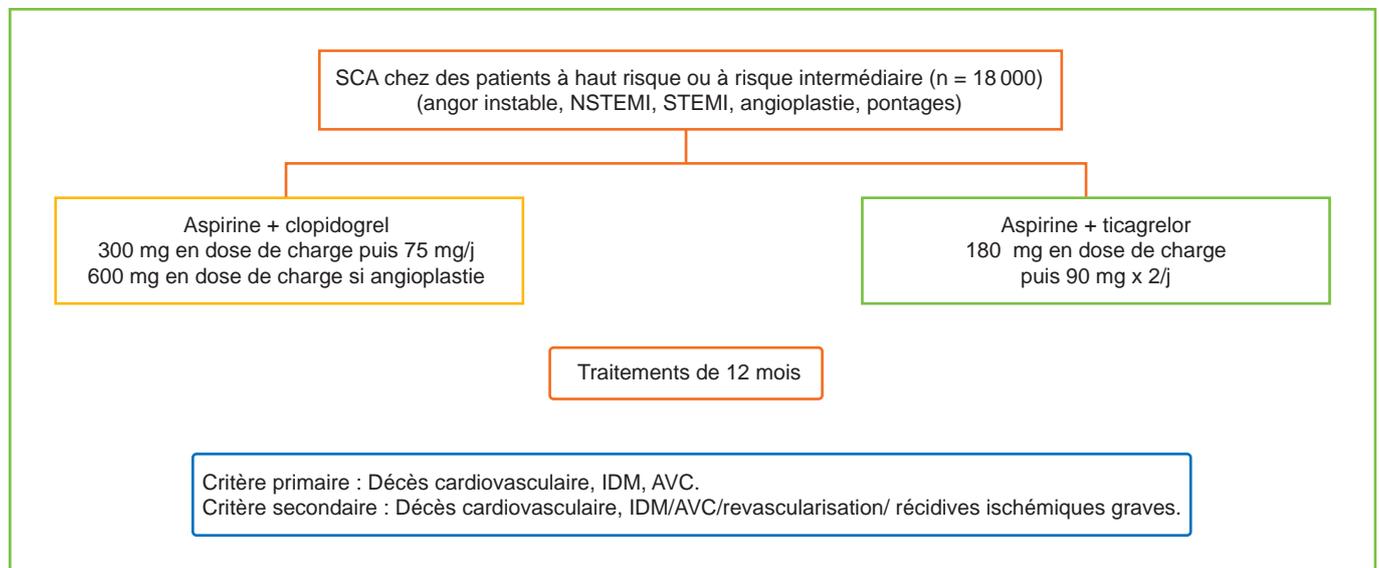


Fig. 6: Dessin de l'étude PLATO.

► Syndromes coronaires aigus

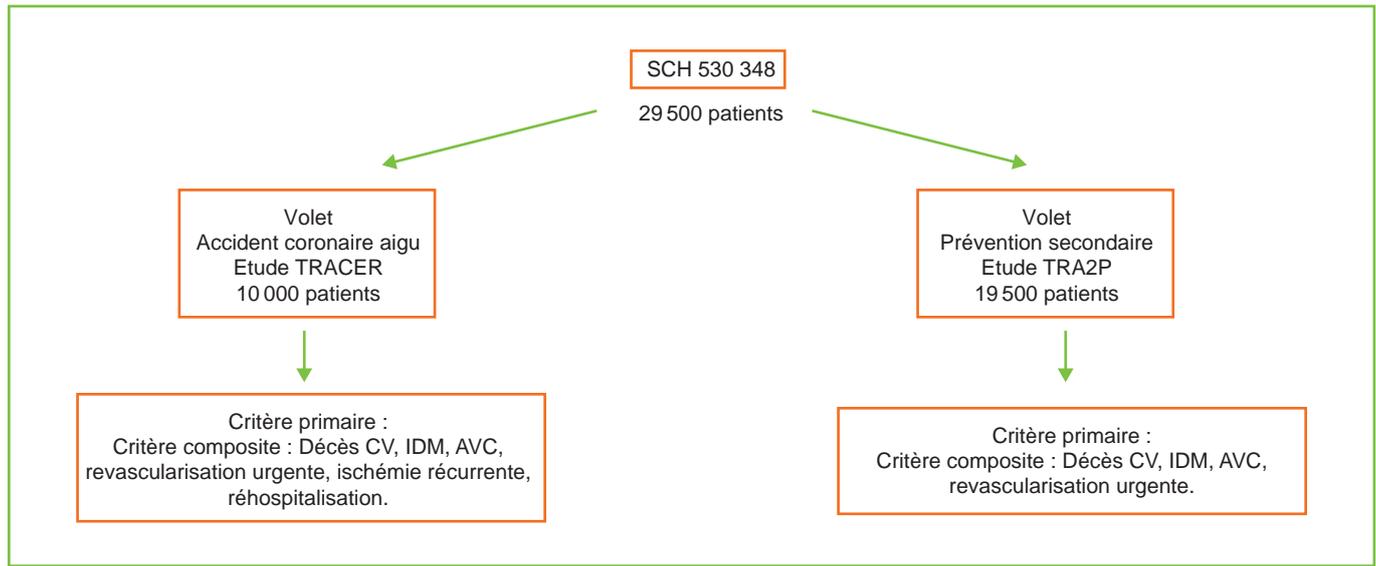


Fig. 7: Dessin des essais TRACER et TRA2P en cours avec les nouveaux inhibiteurs du récepteur plaquettaire à la thrombine.

l'AZD6140 au clopidogrel, montrera les effets de ces deux molécules sur le critère primaire composite des décès, infarctus du myocarde et AVC à 12 mois (fig. 6).

>>> Le cangrelor (AR-C69931MX) est un analogue de l'ATP administrable par voie intraveineuse, d'action rapide, puissante (inhibition de l'agrégation plaquettaire de 90 % pour des doses de 1 à 4 µg/kg/min), dose-dépendante et réversible. Les études de phase II ont montré un effet dose du cangrelor sur la régression du segment ST après un infarctus du myocarde ST+, et en association au rt-PA, et chez les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire, un bon profil d'efficacité et de tolérance comparativement à l'abciximab. Deux études de phase III (CHAMPION PCI et CHAMPION PLATFORM) sont actuellement en cours afin de montrer son efficacité et sa sécurité d'emploi.

■ LES CIBLES CONCURRENTES : PAR-1 INHIBITEURS

Le récepteur plaquettaire à la thrombine joue un rôle majeur dans l'extension du thrombus mais pas dans le processus de l'hémostase primaire. Il constitue une cible de choix pour la maladie coronaire chronique compte tenu des résultats préliminaires obtenus dans les études de phase II où il n'a été rapporté aucun surrisque d'événement hémorragique majeur. La molécule SCH 530348 est actuellement développée dans une étude de phase 3 comprenant un double volet accident coronaire aigu et prévention secondaire de la maladie coronaire stabilisée (fig. 7).

Bibliographie

1. WIVIOTT SD, BRAUNWALD E, ANGIOLILLO DJ, MEISEL S, DALBY AJ, VERHEUGT FW *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 : 1626-36.
2. WIVIOTT SD, BRAUNWALD E, MCCABE CH, HORVATH I, KELTAI M, HERRMAN JP *et al.* Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet*, 2008; 371 : 1353-63.
3. WIVIOTT SD, BRAUNWALD E, MCCABE CH, MONTALESCOT G, RUZYLLO W, GOTTLIEB S *et al.* Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2007; 357 : 2001-15.
4. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events Trials Investigators (CURE). Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2001; 345 : 494-502.
5. FURATA T, SHIRAI N, XIAO F, OHASHI K, ISHIZAKI T. Effect of high-dose lansoprazole on intragastric pH in subjects who are homozygous extensive metabolizers of cytochrome P4502C19. *Clin Pharmacol Ther*, 2001; 70 : 484-92.
6. SIMON T, VERSTUYFT C, MARY-KRAUSE M, QUTEINEH L, DROUET E, MENEVEAU N *et al.* Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*, 2009; 360.
7. MEGA JL, CLOSE SL, WIVIOTT SD, SHEN L, HOCKETT RD, BRANDT JT *et al.* Cytochrome P-450 Polymorphisms and Response to Clopidogrel. *N Engl J Med*, 2009; 360 : 354-62.
8. COLLET JP, HULOT JS, PENA A, VILLARD E, ESTEVE JB, SILVAIN J *et al.* Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*, 2009; 373 : 309-17.
9. MONTALESCOT G *et al.* A Randomized, Double-Blind, Cross-Over Study Comparing the Pharmacodynamic Response in Subjects with Acute Coronary Syndrome Receiving 14 Days 10-mg Maintenance Dose Prasugrel versus 14 Days 150-mg Maintenance Dose Clopidogrel After Using a 900-mg Loading Dose of Clopidogrel to Reduce Ongoing Platelet Activation. Abstract ESC. *Eur Heart J*, 2008; 28 : 746.