



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Les effets pléiotropes d'un inhibiteur réversible de récepteurs P2Y₁₂

Pleiotropic effects of reversible inhibitors of P2Y₁₂ receptors

L. Drouet^{1,*}, C. Bal dit Sollier²

¹Angio-hématologie, Hôpital Lariboisière, AP-HP, 2 rue Ambroise-Paré, 75010 Paris ;
Faculté de médecine Paris VII, France

²Laboratoire de thrombose et d'athérosclérose, Institut des vaisseaux et du sang,
Hôpital Lariboisière, 2 rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

Abréviations : ADP : Adénosine diphosphate ; AMP : Adénosine-5-monophosphate ;
ATP : Adénosine triphosphate ; ENT : Erythrocyte equilibrative nucleoside transporter.

MOTS CLÉS

Ticagrelor ;
Adénosine ;
Récepteur P2Y₁₂ ;
Anti-agrégant
plaquettaire

Résumé

Le cangrelor actif par voie injectable a été le premier inhibiteur réversible des récepteurs P2Y₁₂, et maintenant, le ticagrelor, premier inhibiteur réversible actif par voie orale, ouvre une ère nouvelle dans l'inhibition de la voie de l'ADP : en effet, ils n'ont ni la même pharmacocinétique ni la même pharmacodynamie que les inhibiteurs irréversibles que sont les métabolites actifs des thiényridines auxquels nous étions accoutumés. La molécule agit par sa concentration plasmatique et non par son affinité pour son récepteur. L'activité de la molécule va donc pouvoir se porter :

- sur des sites P2Y₁₂ extra-plaquettaires qui n'étaient que peu ou pas accessibles aux inhibiteurs irréversibles, et ainsi dévoiler au niveau vasculaire des effets vasodilatateurs ;
- sur des sites récepteurs transporteurs de moindre affinité. C'est ainsi que le ticagrelor inhibe l'« erythrocyte equilibrative nucleoside transporter », transporteur situé à la membrane des globules rouges et responsable de l'incorporation rapide et active de l'adénosine dans les globules. L'inhibition de l'ENT induit une accumulation d'adénosine avec toute une série d'effets possibles, « les effets adénosine », qui peuvent potentiellement renforcer l'effet primaire : l'adénosine a une activité directe d'anti-agrégant plaquettaire et pas seulement inhibitrice de l'agrégation plaquettaire ; l'adénosine a des effets vasculaires : vasodilatateurs mais aussi de pré- et de post-conditionnement en protection contre

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : ludovic.drouet@lrb.aphp.fr

l'ischémie-reperfusion, et des effets anti-inflammatoires au niveau local. Mais c'est aussi cet effet adénosine qui peut expliquer certains effets secondaires notés lors des études avec le ticagrélol (dyspnée, augmentation des taux plasmatiques d'acide urique et de créatinine, bradycardie en particulier). L'observation que ces patients présentant ces effets secondaires tirent un bénéfice même supérieur du traitement est un argument fort pour indiquer que l'effet adénosine participe de manière significative au bénéfice global net du traitement par le ticagrélol.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Ticagrelor;
Adenosine;
P2Y₁₂ receptor;
Antiplatelet agents

Summary

Cangrelor, administered intravenously, was the first reversible inhibitor of P2Y₁₂ receptors. More recently, ticagrelor is the first oral reversible inhibitor of P2Y₁₂ receptors. These drugs act through their extracellular concentration, in contrast to thienopyridines, which act through irreversible binding of their active metabolite to P2Y₁₂ receptors. These drugs also differ in terms of their pharmacokinetics, pharmacodynamics and modes of action (direct vs indirect). Besides inhibition of platelet P2Y₁₂ receptors, ticagrelor also acts on P2Y₁₂ receptors of other cells. These receptors are much less accessible to the high affinity and short plasma survival of the active metabolites of thienopyridines. At the vascular level, inhibition of P2Y₁₂ receptors on smooth muscle cells prevents vasoconstriction induced by adenosine diphosphate. Ticagrelor also inhibits the erythrocyte equilibrative nucleoside transporter (ENT) (which is responsible for the rapid and active incorporation of adenosine into erythrocytes), and therefore leads to extra-cellular adenosine accumulation. Adenosine, a potent cellular mediator responsible for the 'adenosine effects' of ticagrelor, can reinforce the primary effect of ticagrelor (adenosine has a direct inhibitory effect on platelet activation/aggregation and is not only an inhibitor of the ADP pathway of platelet activation/aggregation). Adenosine exerts multiple vascular effects - vasodilatation and protection against ischaemic - reperfusion lesions (pre-conditioning and post-conditioning effects) - and these effects can explain some of the secondary effects observed during clinical studies in patients receiving ticagrelor (dyspnoea, increase in plasma concentrations of uric acid and creatinine, bradycardia). The observation that patients affected by such side-effects benefit to a greater extent than patients who do not, provides substance to the argument that the adenosine effect of ticagrelor is significantly implicated in the net global benefit of treatment in patients with acute coronary syndromes.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

L'inhibition de la voie de recrutement plaquettaire est une manière (et peut-être la plus puissante) de prévenir un des modes d'activation des plaquettes et de l'agrégation qui s'ensuit. Notre possibilité thérapeutique actuelle reposait sur une inhibition irréversible des récepteurs P2Y₁₂ plaquettaires par les métabolites actifs des thiénoxyridines. Le cangrelor, premier inhibiteur réversible des récepteurs P2Y₁₂ actif par voie injectable, et surtout le ticagrélol, premier inhibiteur réversible actif per os, ont certes des pharmacocinétiques et des pharmacodynamies mais surtout des modes d'actions directs et indirects nouveaux : la multiplication des modes d'actions explique les effets pléiotropes du ticagrélol dont les effets additionnels principaux vont se porter :

- sur des sites P2Y₁₂ extra-plaquettaires qui n'étaient que peu ou pas accessibles aux inhibiteurs irréversibles ;
- sur des sites récepteurs transporteurs de moindre affinité. Ainsi que pour le ticagrélol, a été décrit un effet inhibiteur sur l'*erythrocyte equilibrative nucleoside*

transporter (ENT), transporteur situé à la membrane des globules rouges et responsable de l'incorporation rapide et active de l'adénosine dans les globules. L'inhibition de l'ENT va avoir pour effet une accumulation d'adénosine avec tous ses effets potentiels, appelé « l'effet adénosine ».

Effet adénosine

Pour comprendre ce que peut être un effet adénosine, il faut d'une part connaître le métabolisme des nucléotides adényliques chez l'homme, en particulier dans le domaine vasculaire [1], d'autre part comprendre comment celui-ci peut être modifié par différents types de thérapeutiques [2].

Les spécialistes de l'hémostase et de la thrombose connaissent mieux un des membres de la famille des nucléotides adényliques : l'adénosine diphosphate ou ADP qui joue

un rôle majeur dans la thrombose et l'hémostase [3]. En effet :

- L'ADP active les récepteurs spécifiques purinergiques P2Y₁ et P2Y₁₂ situés à la surface des plaquettes, entraînant activation et agrégation des plaquettes ;
- et l'ADP incorporé dans les plaquettes est mis en réserve à l'intérieur des granules denses, et sera libéré lors de l'activation plaquettaire au cours de laquelle les plaquettes sécrètent activement leur réserve en nucléotides (de la même façon que de l'ADP peut aussi être libéré par la lyse des érythrocytes).

Cette sécrétion de l'ADP par les plaquettes joue un rôle central dans le phénomène de recrutement plaquettaire. En effet, les plaquettes activées par l'ADP mais aussi par tout autre inducteur (tel que la thrombine, le thromboxane A₂, le collagène, etc.) vont libérer dans leur milieu environnant de l'ADP qui va activer les plaquettes de voisinage, renforçant ainsi l'activation/agrégation induite par les autres inducteurs.

Les déficits constitutionnels plaquettaires de réponse à l'ADP se traduisent par une pathologie hémorragique faite d'hématomes et de saignements faciles [4].

Les thiénoxyridines, dont la première a été la ticlopidine suivie par le clopidogrel, et dernière apparue, le prasugrel, sont des antagonistes irréversibles des récepteurs P2Y₁₂ à la surface membranaire des plaquettes [5-7]. En complément de l'aspirine, la classe des thiénoxyridines est actuellement la classe d'anti-agrégants plaquettaires la plus largement utilisée en prévention des événements thrombotiques dans la circulation artérielle. Les thiénoxyridines, par leur puissant effet antithrombotique artériel, ont démontré la part importante de cette voie de l'ADP dans les thromboses plaquettaires (et dans l'hémostase). Aujourd'hui apparaissent de nouveaux inhibiteurs du P2Y₁₂ non thiénoxyridines : un injectable, le cangrelor, et un actif par voie orale, le ticagrélor.

Parmi les nucléotides adényliques, l'adénosine triphosphate (ATP) intervient dans le métabolisme énergétique cellulaire, mais peut aussi être libéré dans le secteur extracellulaire à partir des cellules.

Dans la circulation, l'ATP n'induit pas directement l'agrégation plaquettaire. Des effets apparemment contradictoires ont été rapportés mais, une fois compris le métabolisme de l'ATP dans la circulation, ces apparentes contradictions peuvent être facilement interprétées. Initialement, l'ATP a été rapporté comme un antagoniste de l'ADP au niveau des récepteurs P2Y₁ et P2Y₁₂, ce qui se comprend facilement par un encombrement allostérique au niveau de ces récepteurs où l'ATP va empêcher l'ADP d'agir.

C'est la raison pour laquelle à côté des thiénoxyridines, des molécules analogues à l'ATP ont servi de concept pour concevoir de nouvelles classes d'agents anti-agrégants plaquettaires agissant sur la voie du P2Y₁₂, comme le cangrelor et le ticagrélor. Cet effet anciennement connu d'inhibition de l'agrégation plaquettaire par l'ATP lorsqu'il est ajouté aux plaquettes isolées apparaît contradictoire avec les effets pro-agrégants de l'ATP décrits quand il est ajouté au sang total en présence d'autres éléments figurés circulants et en particulier des leucocytes [1].

Cette observation s'explique par le fait que les leucocytes (à la fois les monocytes et les polynucléaires) expriment une ecto-enzyme, l'ENTPD1, ou ectonucléoside triphosphate diphosphohydrolase 1, ou CD39. Le CD39 convertit l'ATP en ADP. Dans ces conditions, l'ADP ainsi généré à partir de

l'ATP induit une agrégation plaquettaire. Le devenir de l'ADP dans la circulation est donc comme déjà décrit d'une part d'aller activer les récepteurs purinergiques P2Y₁ et P2Y₁₂ en particulier plaquettaires, mais aussi d'autre part de pouvoir être repris par le système enzymatique du CD39 qui convertit l'ADP en adénosine-5-monophosphate (AMP).

Le CD39 est une ecto-ADPase qui, comme déjà dit, est exprimée à la surface des leucocytes mais également à la surface des cellules endothéliales. Cette implication du CD39 permet de comprendre pourquoi l'ajout d'ATP à du sang contenant des plaquettes va induire ou inhiber l'agrégation plaquettaire en fonction de la présence de cellules exprimant le CD39 mais aussi du nombre de ces cellules puisque l'ATP va être transformé en ADP, lui-même pouvant être converti en AMP par la même enzyme. On comprend donc l'importance qu'ont les leucocytes dans la conversion de l'ATP en ADP et dans la conversion d'ADP en AMP.

L'expression du CD39 au niveau de la membrane endothéliale fait partie des caractéristiques et des propriétés antithrombotiques de l'endothélium.

Il a été rapporté que les plaquettes avaient, elles aussi, une activité ecto-ADPase, mais les résultats expérimentaux suggèrent fortement que soit l'expression, soit l'activité de cette ecto-ADPase est bien plus faible que celle exprimée par les leucocytes et les cellules endothéliales.

Le CD39 est une ecto-enzyme et, comme pour beaucoup d'ecto-enzymes, elle peut circuler sous forme soluble au niveau plasmatique, entraînant une petite activité ADPase plasmatique.

Pour être complet sur cette étape, il faut mentionner l'existence au niveau plasmatique d'une activité enzymatique probablement de type adénylate-kinase qui pourrait reconverter de l'ADP en ATP mais, soit la concentration de cette enzyme est faible, soit son activité est relativement modérée de telle façon que sa participation est assez restreinte. Donc l'ATP plasmatique est rapidement transformée en ADP mais essentiellement par l'activité liée aux cellules et tout particulièrement aux leucocytes et aux cellules endothéliales.

Alors que les leucocytes participent activement à la transformation de l'ATP en ADP, ils ne semblent pas être impliqués dans la dégradation ultérieure de l'AMP, activité qui paraît beaucoup plus être une activité plasmatique, puisque ni les plaquettes ni les érythrocytes ne semblent non plus y participer.

Dans le milieu sanguin physiologique, c'est apparemment essentiellement la forme soluble du CD73 qui participe à l'hydrolyse de l'AMP en adénosine. Cette enzyme CD73 ou NT5E (5'-nucleotidase-ecto) existe à la fois sous forme soluble et comme expression ecto-cellulaire. Le devenir de l'adénosine dépend de la présence ou non d'érythrocytes. En présence d'érythrocytes, le seul métabolite qui peut être détecté est l'hypoxanthine. Mais en l'absence d'érythrocytes, l'AMP conduit à la génération d'adénosine, d'inosine et d'hypoxanthine. Ceci est dû à l'effet des érythrocytes qui, incorporant rapidement et efficacement l'adénosine, la convertissent en inosine et en hypoxanthine au niveau intra-érythrocytaire. Cette transformation est une réaction rapide, et l'équilibre transmembranaire qui s'ensuit entre les concentrations intra et extracellulaires d'hypoxanthine explique l'augmentation du taux plasmatique d'hypoxanthine en présence d'érythrocytes. L'incorporation de l'adénosine dans les érythrocytes est sous la dépendance d'un transporteur ENT situé à la membrane

des érythrocytes. Si l'adénosine reste dans la circulation, elle exerce un effet d'inhibiteur actif de l'activation plaquettaire par action sur un récepteur spécifique de type A₂, récepteur lié à l'adénylate cyclase. L'importance de cette implication de l'ENT a été soulignée par l'utilisation en thérapeutique du dipyridamole, un inhibiteur de l'ENT qui induit donc une accumulation d'adénosine dans la circulation, exerçant d'une part son effet antiplaquettaire et d'autre part son effet vasodilatateur. Ces deux effets sont médiés par des récepteurs A₂ qui agissent en induisant une augmentation de l'AMP cyclique d'une part dans les plaquettes et d'autre part dans les cellules musculaires lisses vasculaires.

D'un point de vue physiologique, l'ADP intra-plasmatique (qui peut provenir d'une libération par les globules rouges, d'une sécrétion par les plaquettes ou d'une transformation d'ATP en ADP) conduit à une activation plaquettaire qui est physiologiquement limitée par la dégradation de cet ADP par le CD39 leucocytaire et endothélial. En conditions pathologiques, cet équilibre peut être perturbé dans un sens prothrombotique.

Avec l'utilisation des antagonistes P2Y₁₂, se posent les questions de savoir comment ce métabolisme des nucléotides adényliques va être modifié et si leur effet va se résumer à la simple et seule inhibition de la liaison d'un métabolite au récepteur P2Y₁₂.

Bien que l'ADP soit habituellement considéré comme un agoniste de l'agrégation plaquettaire, il faut aussi considérer qu'il puisse être métabolisé en AMP puis en adénosine qui, agissant au niveau des récepteurs A_{2A} et A_{2B} (activateurs de la voie de l'adénylate cyclase), va donc avoir un effet inhibiteur direct de l'agrégation plaquettaire. La modulation du métabolisme et les effets des nucléotides adényliques en présence des récepteurs de P2 et des inhibiteurs de récepteur de P2Y₁₂ ont déjà été anciennement considérés, par exemple lorsqu'il était montré que la PGE-1, qui est un agoniste de l'adénylate cyclase, avait un effet potentialisateur de l'effet antiplaquettaire du clopidogrel. De même, il a été montré que la prostacycline (PGI-2) et la PGE-1 avaient un effet potentialisateur de l'effet anti-agrégant plaquettaire du cangrelor. Il apparaît donc que l'agrégation plaquettaire peut être inhibée soit par antagonisme des activateurs (thiénopyridines, inhibiteurs des récepteurs à la thrombine), soit par inhibition d'enzymes de métabolisme intermédiaire (aspirine), ou bien encore par inhibition directe (adénosine, prostacycline PGE1).

Mais l'on a vu le rôle important que jouait la phase d'incorporation intra-érythrocytaire (donc de métabolisme) rapide de l'adénosine par l'ENT de la membrane érythrocytaire. L'ENT se présente donc comme un antagoniste fonctionnel de l'effet antiplaquettaire potentiel de l'adénosine [8] (Fig. 1).

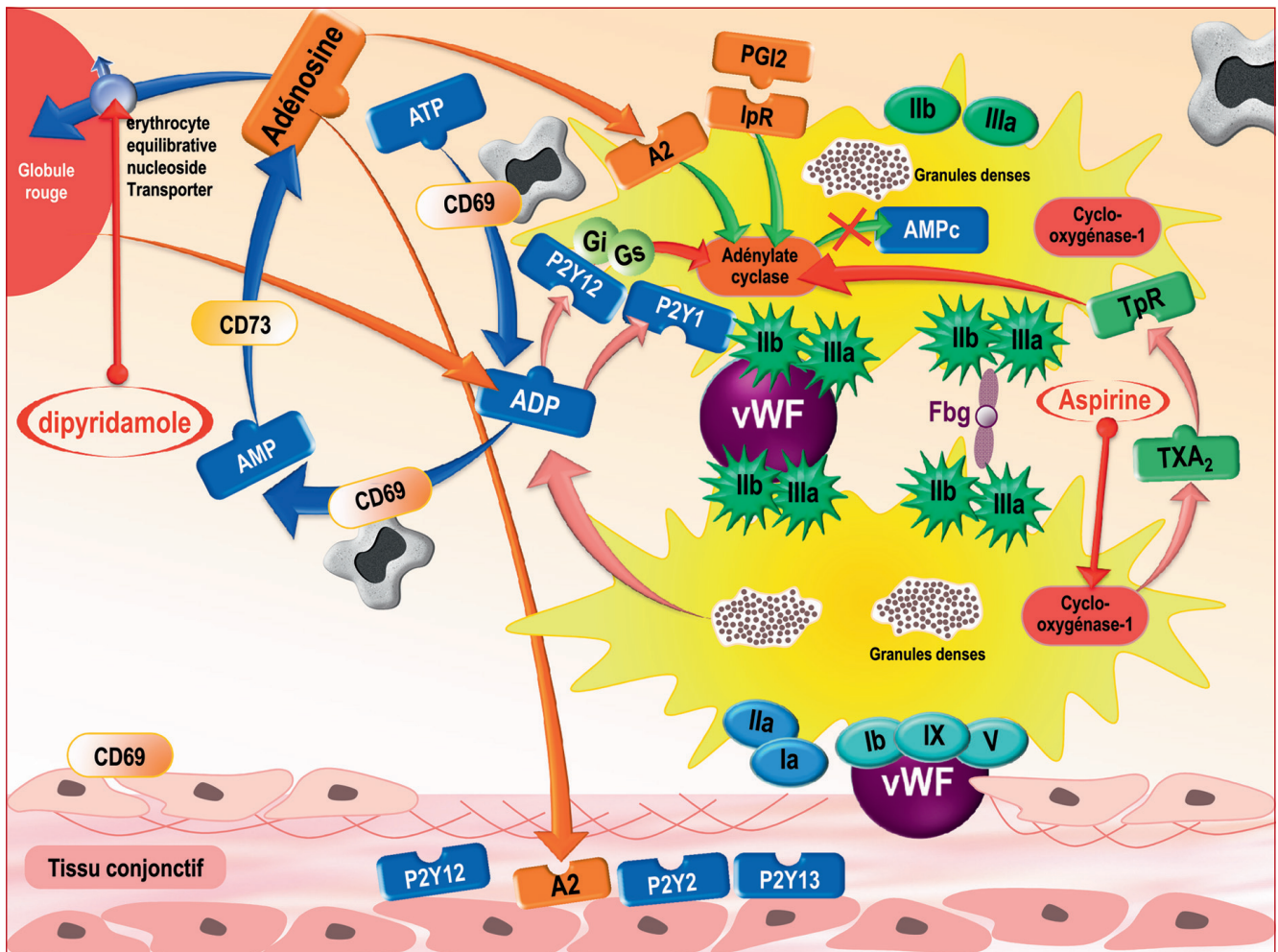


Figure 1. Mode d'action de l'effet antiplaquettaire du dipyridamole par inhibition de l'incorporation de l'adénosine dans les globules rouges par effet sur l'ENT.

Plus récemment, le ticagrélor, antagoniste réversible du P2Y₁₂ actif par voie orale, a été montré inhiber aussi l'ENT [9] : cette molécule peut donc renforcer son effet antiplaquettaire non seulement par l'inhibition directe du récepteur P2Y₁₂ plaquettaire mais également par la stimulation des récepteurs plaquettaire A_{2A} et A_{2B} (Fig. 2).

Si cette accumulation d'adénosine atteint un niveau important en particulier dans la microcirculation, elle peut entraîner des effets de type adénosine certes au niveau plaquettaire mais aussi par effet vasculaire au niveau de cette microcirculation.

Adénosine et ses effets

Le système de l'adénosine est complexe et connu depuis de nombreuses années mais faisant toujours l'objet de nouvelles découvertes : en plus d'être un intermédiaire du métabolisme énergétique de l'ATP, il est impliqué dans de nombreuses fonctions physiologiques donc pathologiques en agissant sur ces récepteurs dont quatre sous-types ont été différenciés : A₁, A_{2A}, A_{2B} et A₃ [10]. Le récepteur A₃ est de découverte

la plus récente car, bien qu'apparaissant très actif, il est extrêmement difficile à mettre physiquement en évidence.

Ces récepteurs appartiennent à la famille des récepteurs liés aux G protéines. Ces récepteurs à l'adénosine existent dans l'ensemble de l'organisme et sont impliqués dans une grande variété de processus physiologiques et pathologiques, neurologiques, cardiovasculaires, inflammatoires et néoplasiques. Le mode d'action apparaît être plus complexe que celui décrit par la physiologie classique : un activateur, un récepteur, un effet. La multiplication des récepteurs, des types de récepteurs, des interactions avec ces récepteurs montre que les effets sont complexes avec des intégrations de signaux aboutissant à des effets cellulaires physiologiques différents, mais permet aussi de comprendre que cela conduit à des systèmes de contrôle fin de la réponse au cours du temps en associant des phénomènes de désensibilisation et d'internalisation des récepteurs. L'objectif de cette revue sur les effets de l'adénosine est essentiellement en rapport avec les effets vasculaires et tout particulièrement thrombotiques des pathologies artérielles et leur modulation par des antiplaquettaires, aussi nous ne ferons que citer les implications potentielles du système de l'adénosine dans les fonctions neuro-cérébrales de types aussi variés que l'épilepsie, la

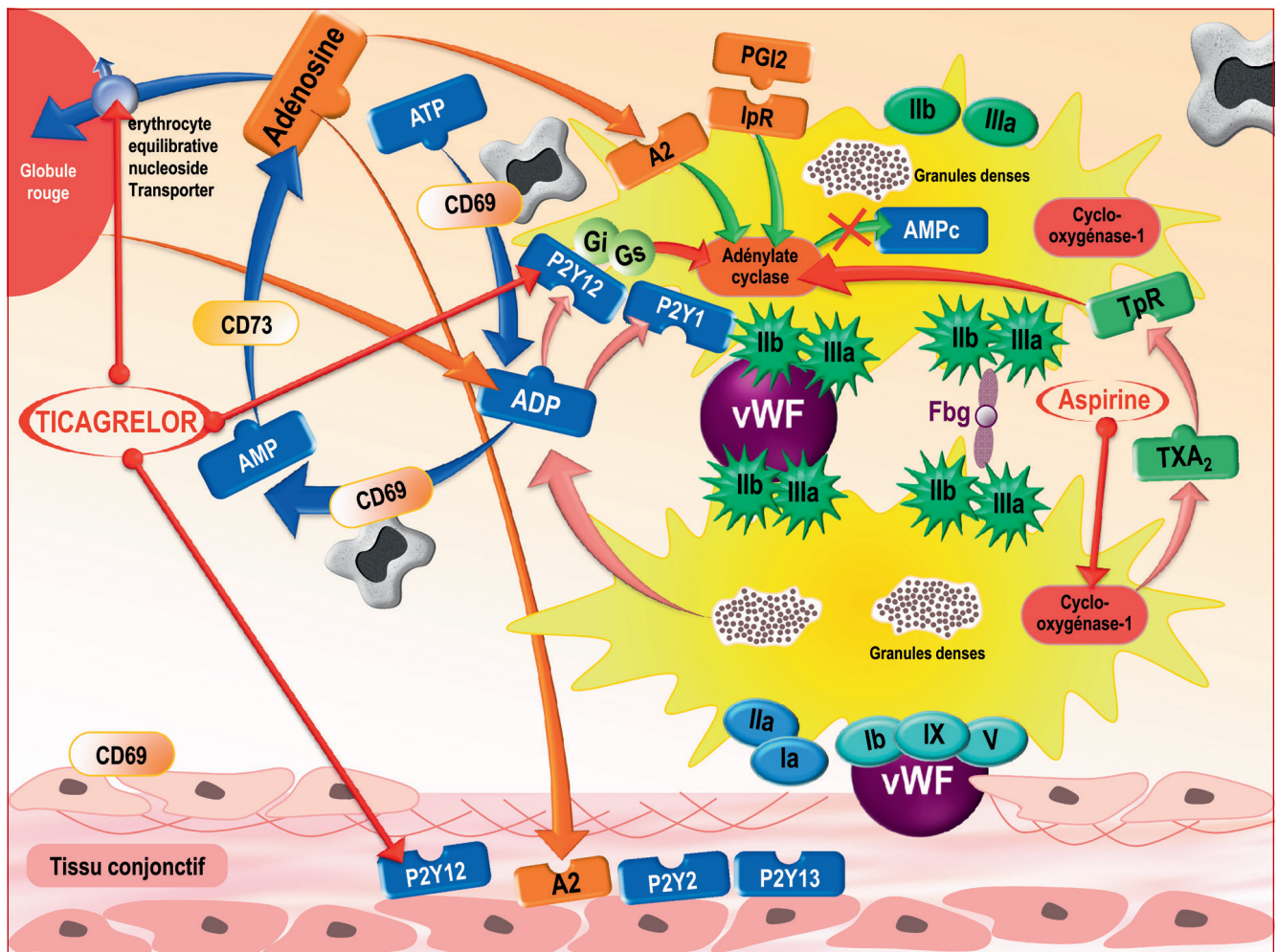


Figure 2. Mode d'action du ticagrélor par inhibition directe du récepteur P2Y₁₂ plaquettaire mais également par la stimulation des récepteurs plaquettaire A_{2A} et A_{2B}.

douleur, la régulation du sommeil, les fonctions supérieures cognitives et de mémoires, l'ischémie cérébrale, mais aussi dans des pathologies comme la maladie de Parkinson, ou bien encore des pathologies psychiatriques en particulier l'anxiété, les désordres de l'humeur, l'addiction aux drogues. Le métabolisme de l'adénosine de l'autre côté de la barrière hémato-encéphalique n'implique pas l'ENT. Aussi un inhibiteur réversible de P2Y₁₂ ne devrait pas avoir d'action sur ces systèmes. Par ailleurs, dans ce qui est connu de la possibilité pour le ticagrélor de traverser la barrière hémato-encéphalique, il apparaît que le passage soit possible mais en quantité tellement modeste qu'un effet sur la fonction neuro-médiatrice centrale de l'adénosine semble peu probable.

Il en va tout à fait différemment au niveau vasculaire. Pour ce qui est des effets circulatoires et cardiovasculaires, l'adénosine est impliquée dans les phénomènes d'ischémie et de pré-conditionnement et dans les réponses aux lésions d'ischémie-reperfusion [11,12].

L'activation des récepteurs A₁ de la circulation pulmonaire induit une protection contre l'ischémie. L'administration d'adénosine induit un pré-conditionnement contre les lésions d'ischémie-reperfusion. En conséquence, les agonistes sélectifs des récepteurs A₁ pourraient être des agents pharmacologiques utiles de pré-conditionnement pour prévenir les lésions d'ischémie-reperfusion après transplantation pulmonaire ou dans d'autres formes d'ischémies vasculaires pulmonaires.

À côté des récepteurs A₁, les récepteurs A_{2B} sont aussi impliqués dans les réactions contre les lésions vasculaires consécutives à des agressions aussi variées qu'un effet de l'endotoxine ou une lésion mécanique par cathéter.

Il est connu de longue date que l'adénosine extracellulaire est impliquée dans les phénomènes d'adaptation à l'hypoxie. Les études les plus récentes montrent que la stimulation des récepteurs A_{2B} limite l'œdème intra-tissulaire secondaire à la lésion hypoxique. Ainsi lorsque des souris dont les récepteurs A_{2B} ont été génétiquement inactivés sont exposées à une ambiance hypoxique, elles présentent une forte augmentation de perméabilité vasculaire dans la majorité des organes. La transplantation médullaire de ces animaux avec une moelle normale montre que ce sont bien les récepteurs vasculaires et non les récepteurs des cellules hématopoïétiques qui sont impliqués dans cette augmentation de la perméabilité vasculaire. Ces mêmes souris inactivées pour le récepteur A_{2B} ne peuvent pas avoir de pré-conditionnement ischémique positif. Cette absence de pré-conditionnement est associée à une activation de la voie NF-κB et à une augmentation des réactions inflammatoires.

Tout comme les récepteurs A₁ et A_{2B}, les récepteurs A₃ sont impliqués dans la protection contre les lésions d'ischémie-reperfusion, et il est probable qu'une partie de l'efficacité cardio-protectrice qui avait été attribuée aux récepteurs A₁ soit en fait due aux récepteurs A₃. Cette méprise est liée au fait que les récepteurs A₃ sont exprimés à un degré très faible au niveau tissulaire, en particulier au niveau du tissu myocardique. Mais le prétraitement par les agonistes spécifiques A₃ induit un puissant effet protecteur anti-ischémique.

Une partie de cet effet anti-ischémique est médiée par les canaux K_{ATP} mitochondriaux.

L'activation de la voie du récepteur A₃ est particulièrement efficace pour induire un pré-conditionnement myocardique. Une stimulation des récepteurs A₃ avant l'inducteur de l'ischémie conduit à une réponse anti-ischémique à la fois précoce et prolongée.

Pour son utilisation pratique, il est important de noter que cette cardio-protection anti-ischémique, si elle existe dans le pré-conditionnement, est aussi nette quand elle est faite au moment de la reperfusion. Cette situation appelée post-conditionnement passe par un changement de perméabilité des pores mitochondriaux (MTP) *via* la voie PI3K-Akt. L'efficacité de la stimulation de cette voie dans le pré- et surtout dans le post-conditionnement laisse espérer des possibilités de développements pharmacologiques futurs, mais sa forte efficacité reste difficile à comprendre du fait de la faible expression des récepteurs A₃ dans les tissus cibles. C'est probablement l'importance de la voie de signalisation intracellulaire des récepteurs A₃ qui explique que, malgré leur densité extrêmement faible, ils puissent exercer des effets aussi importants.

Dans les effets cardiovasculaires de l'adénosine et de ses récepteurs, il faut également associer les effets plaquettaires de l'adénosine, qui est un inhibiteur direct de l'activation et de l'agrégation plaquettaire concourant au total à l'effet anti-ischémique. Cet effet antiplaquettaire de l'adénosine a initialement été rapporté à la stimulation par l'adénosine des récepteurs A_{2A} et A_{2B} plaquettaires ; depuis, il a été suspecté qu'il existait également des récepteurs A₃ plaquettaires, mais il est probable que leur faible niveau d'expression, comme sur d'autres tissus, explique la difficulté à démontrer leur existence au niveau plaquettaire.

À côté de ces effets vasculaires, l'adénosine et ses récepteurs A_{2A}, A_{2B} et A₃ jouent un rôle important dans le contrôle de la réponse inflammatoire qui est, elle aussi, impliquée en pathologie cardiovasculaire [13,14] (Fig. 3).

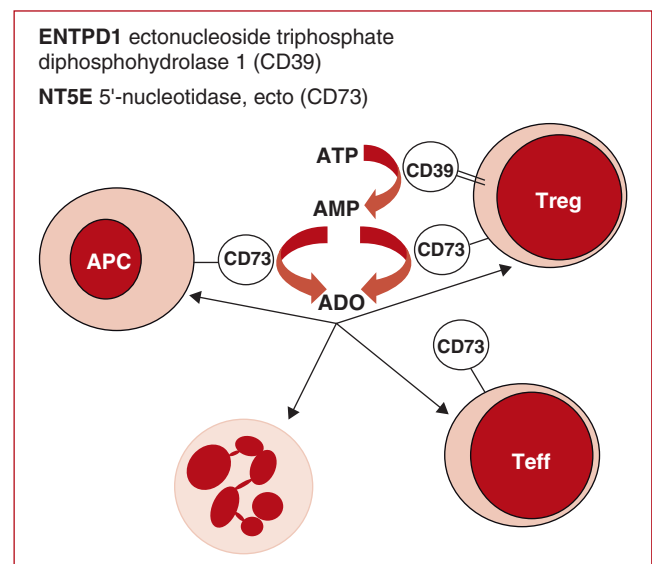


Figure 3. Adénosine et inflammation : les équipements ectoenzymatiques (expression de CD39 et de CD73) par les cellules de la réponse immunologique (APC, Treg et Teff) expliquent que l'accumulation locale de nucléotides adényliques, comme l'on observe en cas d'inflammation, d'hypoxie, de stress métabolique et/ou de mort cellulaire, conduise à la génération locale d'adénosine avec ses effets sur ces mêmes cellules et les cellules myéloïdes [14].

Les récepteurs A_{2A} sont largement exprimés sur les cellules inflammatoires, en particulier les monocytes, les lymphocytes et les mastocytes qui sont impliqués dans l'immunité innée.

La voie du récepteur A_{2A} joue un rôle physiologique immunosuppresseur qui protège les tissus normaux des dommages collatéraux induits par une hyper-expression des cellules, et de leurs cytokines dans les cas de réactions immunes ou inflammatoires.

Dans plusieurs modèles *in vivo* d'inflammation, la stimulation spécifique des récepteurs A_{2A} diminue la réponse inflammatoire en limitant la perméabilité endothéliale. Ceci a été en particulier montré au niveau de la barrière hémato-encéphalique par diminution de la migration trans-endothéliale de leucocytes dans des modèles expérimentaux d'inflammation méningée mais aussi dans d'autres territoires comme en cas d'arthrites septiques. Ces effets sur les lésions tissulaires et d'inflammations ont été montrés à la fois dans des modèles septiques et dans des modèles d'inflammation non infectieuse.

Dans le même ordre d'idée, l'activation de cette voie diminue la réponse inflammatoire participant aux lésions de reperfusion.

L'importance de cette voie est la base de nouveaux concepts de manipulation du processus inflammatoire en n'évaluant que la stimulation de la voie du récepteur A_2 , entraînant ainsi une « régulation négative » du processus inflammatoire dans les traitements des inflammations aiguës et chroniques. Mais à l'inverse, la même voie pourrait être utilisée avec les antagonistes de cette voie, utilisés cette fois-ci de façon spécifique dans des tissus cibles pour augmenter la réaction anti-inflammatoire dans ces tissus comme par exemple dans des tissus tumoraux.

L'évaluation de l'importance de cette voie dans toutes les pathologies chroniques, qu'il s'agisse de pathologies rhumatismales ou digestives, est à l'heure actuelle en cours d'exploration.

Cette implication de la voie de l'adénosine dans les phénomènes inflammatoires conduit à une implication dans la protection contre le cancer, l'angiogenèse tumorale et les métastases.

Les tumeurs, en particulier les tumeurs solides, se caractérisent par la création d'une atmosphère hypoxique, l'implication déjà évoquée des récepteurs A_2 , et plus encore particulièrement des récepteurs A_3 . Cette réponse à l'adénosine pourrait suggérer que les récepteurs A_3 ont un effet tumorigénique dans certaines formes de tumeurs.

En conclusion, les effets pléiotropes de l'adénosine ouvrent un champ nouveau de possibilité de compréhension de phénomènes pathologiques jusqu'à présent peu compris et de nouvelles voies thérapeutiques. Le décryptage de l'hétérogénéité des récepteurs à l'adénosine et de leur large diffusion d'expression à travers l'organisme aide à expliquer un certain nombre de points qui, jusqu'à présent, restaient obscurs. Cependant, même si l'on commence à comprendre les mécanismes moléculaires qui impliquent la multitude des interactions des protéines, leur dimérisation et les interactions fonctionnelles des récepteurs, il reste beaucoup à comprendre et à identifier avant que de nouveaux agents pharmacologiques puissent être spécifiquement développés.

Les effets adénosine des nouveaux inhibiteurs $P2Y_{12}$ aident-ils à expliquer les effets principaux et certains effets secondaires de ces nouvelles molécules ?

Comme précédemment souligné, la libération des nucléotides, en particulier de l'ADP, lors de l'activation plaquettaire conduit à la potentialisation de l'activation/agrégation plaquettaire. Cet effet peut être inhibé par des inhibiteurs spécifiques des récepteurs à l'ADP, en particulier le récepteur $P2Y_{12}$. Mais, qui plus est, cet effet inhibiteur d'un effet adverse peut être reversé vers un effet potentiellement bénéfique si l'inhibition des récepteurs s'accompagne aussi d'une inhibition de l'incorporation intra-érythrocytaire d'adénosine. Cette augmentation de l'adénosine peut alors exercer son effet propre à la fois antiplaquettaire mais aussi sur d'autres tissus cibles.

Parmi les molécules pour lesquelles une telle action a été suspectée, vient en premier lieu le ticagrélor. Lorsque sont évalués les effets antithrombotiques seuls, il est difficile de faire la part de ce qui revient à un effet inhibiteur de l'activation par l'ADP et à un effet antiplaquettaire direct de l'adénosine. En revanche, un certain nombre d'effets secondaires non expliqués peuvent être rapportés à des effets adénosine [15].

L'effet adénosine peut-il permettre à lui seul de distinguer une inhibition des récepteurs $P2Y_{12}$ par une thiénoxyridine d'une inhibition par un inhibiteur réversible ?

Au niveau de la circulation artérielle périphérique, l'ADP libéré par les plaquettes activées a certes l'effet pro-agrégant par effet sur les récepteurs $P2Y_{12}$ plaquettaires, mais les cellules musculaires lisses artérielles portent également des récepteurs $P2Y$ (le plus efficace est encore le $P2Y_{12}$, mais il existe aussi des récepteurs $P2Y_1$ et $P2Y_{13}$). L'ADP (en plus de son effet activant les plaquettes) a un effet vasoconstricteur également médié par des récepteurs $P2Y_{12}$ mais situés sur les cellules musculaires lisses artérielles. L'étude des artères coronaires prélevées chez des patients traités par clopidogrel montre que l'effet vasoconstricteur de l'ADP sur ces artères n'est pas inhibé. En revanche, expérimentalement, le ticagrélor inhibe cet effet. Ceci peut s'expliquer par le fait que le métabolite actif du clopidogrel, produit au niveau hépatique, a une très grande affinité pour les récepteurs plaquettaires et une demi-vie dans la circulation extrêmement courte ne lui permettant pas d'atteindre les récepteurs vasculaires. Par contre, le ticagrélor, agissant par sa concentration plasmatique qui s'équilibre entre les territoires intra- et extravasculaires, va également pouvoir inhiber les récepteurs $P2Y_{12}$ des cellules musculaires lisses, et ainsi exercer un effet anti-spastique contre l'ADP localement libéré (Fig. 4).

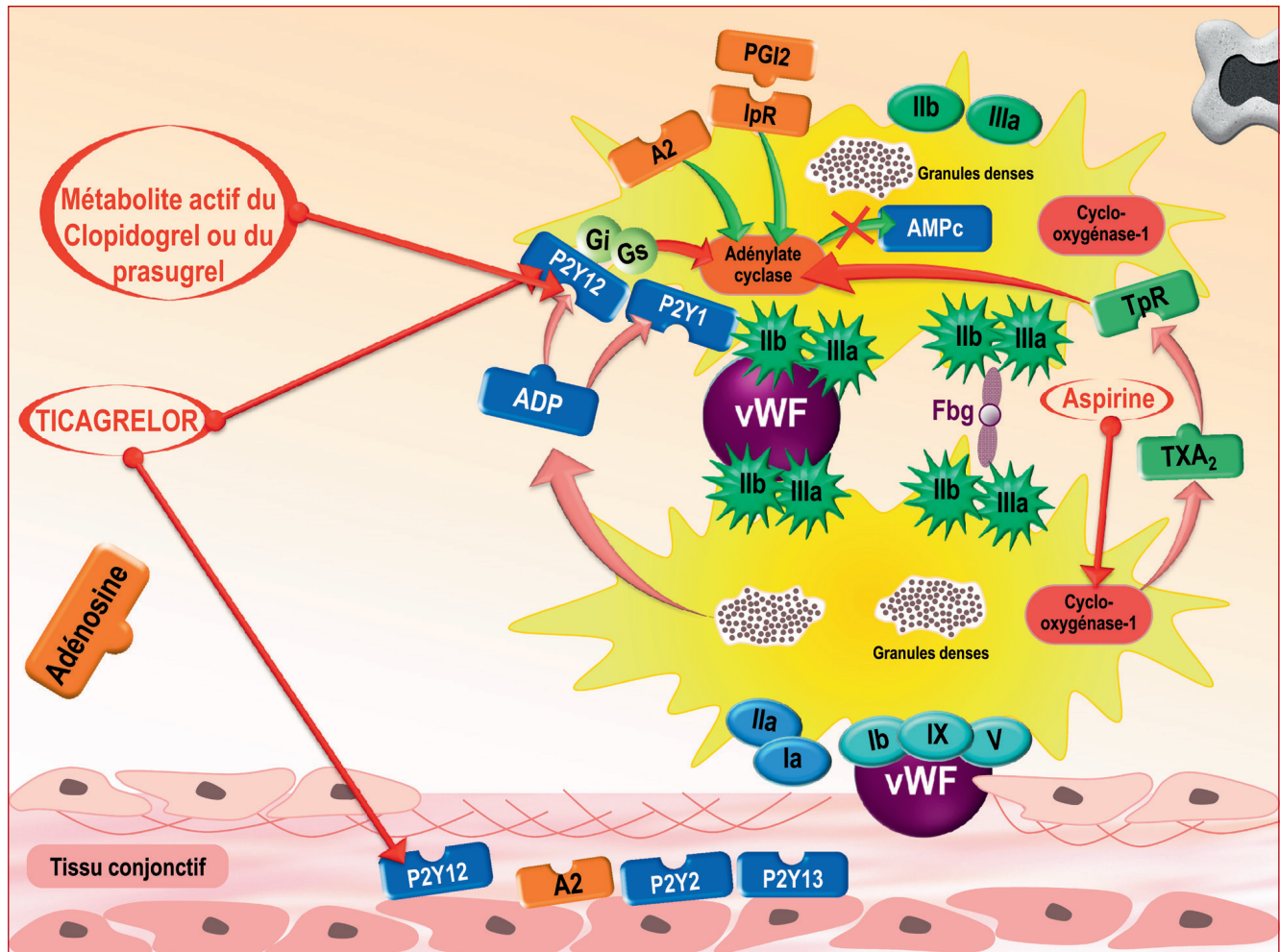


Figure 4. Différents modes d'action des inhibiteurs de P2Y₁₂ : alors que les métabolites actifs (d'énorme affinité et de durée de vie extrêmement courte) des thiénopyridines n'ont la possibilité de se lier qu'aux récepteurs P2Y₁₂ plaquettaires, le ticagrélol (qui agit par son taux plasmatique et du compartiment extracellulaire) peut exercer son effet sur les récepteurs P2Y₁₂ d'autres tissus dont les récepteurs P2Y₁₂ des cellules musculaires lisses artérielles.

Existe-t-il des données issues du développement du ticagrélol qui permettent d'évoquer un rôle bénéfique adjuvant des effets pléiotropes de cette molécule ?

L'observation probablement la plus exemplaire est celle d'un sous-groupe de l'étude PLATO : celui des patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronaire [16].

La réversibilité plus rapide de l'inhibition plaquettaire par le ticagrélol par rapport au clopidogrel avait fait émettre l'hypothèse que le bénéfice potentiel du ticagrélol dans ce sous-groupe de patients viendrait d'une diminution des événements hémorragiques péri- et post-opératoires immédiats. Or les données de survenue d'événements hémorragiques ne font pas apparaître manifestement ce bénéfice. Ceci est probablement dû au fait que les patients sous ticagrélol se sont retrouvés avec un acte chirurgical réalisé significativement avant le temps où

était réalisé l'acte chirurgical dans le bras des patients sous clopidogrel.

Mais ce qui est inattendu, c'est qu'en l'absence de bénéfice significativement statistique sur le risque hémorragique, la survie des patients du groupe ticagrélol en termes de mortalité cardio-vasculaire à un an est améliorée de manière stupéfiante, montrant un bénéfice de 50 % par rapport au groupe clopidogrel (4,1 % de mortalité à un an dans le groupe ticagrélol, 7,9 % de mortalité à un an dans le groupe clopidogrel).

La survie dans le groupe ticagrélol des patients opérés d'un pontage aorto-coronaire est nettement supérieure à celle du groupe clopidogrel, ce qui fait émettre l'hypothèse qu'un effet adénosine pourrait jouer un rôle significatif dans cette situation. Or nous avons montré préalablement l'implication de l'adénosine et de ses récepteurs dans le pré- et le post-conditionnement ischémique tissulaire en particulier myocardique. Ce bénéfice en termes de mortalité observé dans le sous-groupe des patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronaire pourrait-il être expliqué par un effet adénosine ?

À l'inverse de ces effets bénéfiques inespérés pour lesquels un effet adénosine peut être suspecté, se pourrait-il qu'une partie des effets secondaires, inattendus eux aussi, observés au cours de l'étude PLATO, soit en rapport avec un effet de type adénosine ?

Bradycardie et pauses ventriculaires

Même si les cardiomyocytes portent des récepteurs à l'adénosine [12,17], c'est plus probablement par son rôle de neuromédiateur que l'adénosine est impliquée dans ces phénomènes, les récepteurs à l'adénosine participant (comme cela a été montré au niveau du système nerveux central) à une fine régulation par ses récepteurs pré- et post-synaptiques. En effet, l'adénosine est un neuromédiateur très ubiquitaire qui exerce un effet modulateur sur la transmission d'autres neurotransmetteurs plus « classiques » [18].

Dyspnées

La mise en évidence que l'enprofylline et la théophylline sont des antagonistes des récepteurs A_{2B} [19,20] peut aider à comprendre que le ticagrélor puisse induire une dyspnée chez les sujets sensibles.

De même, des récepteurs à l'adénosine existent au niveau néphronique, en particulier du tube contourné distal avec une implication dans la réabsorption tubulaire. Une stimulation du système adénosine pourrait expliquer une augmentation des concentrations plasmatiques en acide urique et en créatinémie sans que cela traduise une insuffisance rénale.

Comme la voie de l'adénosine avait aussi été impliquée en cancérogenèse et qu'une augmentation des néoplasies avait été observée avec le prasugrel dans l'étude TRITON, ce point a été scrupuleusement observé avec le ticagrélor dans l'étude PLATO, mais aucun signe n'a pas pu être mis en évidence.

Conclusion

L'observation en sous-groupe de l'étude PLATO montrant que les patients ayant présenté ces effets secondaires mais n'ayant pas arrêté le traitement par le ticagrélor tirent un bénéfice supérieur à ceux qui n'ont pas présenté ces effets secondaires est un argument fort certes pour leur bénignité mais surtout pour le point de vue que nous avons développé dans cette revue sur les effets pléiotropes pour indiquer que les « effets adénosine » du ticagrélor sont significativement impliqués dans le bénéfice global que tirent les patients quand ils sont traités par le ticagrélor dans la maladie coronaire aiguë.

Déclarations d'intérêts

L. Drouet : essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (Sanofi-Aventis, Lilly) ; interventions ponctuelles : activités de conseil (Sanofi-Aventis, Boehringer-Ingelheim, Lilly, AstraZeneca, Pfizer, BMS) ; conférences : invitations en qualité d'intervenant (Sanofi-Aventis, Boehringer-Ingelheim,

Lilly, AstraZeneca, Bayer, Pfizer, BMS) ; conférences : invitations en qualité d'auditeur (Boehringer-Ingelheim, LFB). C. Bal dit Sollier : aucun pour cet article.

Références

- [1] Heptinstall S, Johnson A, Glenn JR, et al. Adenine nucleotide metabolism in human blood: important roles for leukocytes and erythrocytes. *J Thromb Haemost* 2005;3:233-9.
- [2] Iyu D, Glenn JR, White AE, et al. Adenosine Derived From ADP Can Contribute to Inhibition of Platelet Aggregation in the Presence of a P2Y12 Antagonist. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:416-22.
- [3] Kunapuli SP, Dorsam RT, Kim S, et al. Platelet purinergic receptors. *Curr Opin Pharmacol* 2003;3:175-80.
- [4] Rao AK. Inherited defects in platelet signaling mechanisms. *J Thromb Haemost* 2003;1:671-81.
- [5] Gachet C. P2 receptors, platelet function and pharmacological implications. *Thromb Haemost* 2008;9:466-72.
- [6] Becker RC, Gurbel PA. Platelet P2Y12 receptor antagonist pharmacokinetics and pharmacodynamics: A foundation for distinguishing mechanisms of bleeding and anticipated risk for platelet-directed therapies. *Thromb Haemost* 2010;103:535-44.
- [7] Michelson AD. Antiplatelet therapies for the treatment of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:154-9.
- [8] Gamboa A, Abraham R, Diedrich A, et al. Role of adenosine and nitric oxide on the mechanisms of action of dipyridamole. *Stroke* 2005;36:2170-5.
- [9] Björkman JA, Kirk I, van Giezen JJ. AZD6140 inhibits adenosine uptake into erythrocytes and enhances coronary blood flow after local ischemia or intracoronary adenosine infusion. *Circulation* 2007;116(suppl):II-28 [Abstract 245].
- [10] Trincavelli ML, Daniele S, Martini C. Adenosine receptors: what we know and what we are learning. *Curr Top Med Chem* 2010;10:860-7.
- [11] Yang D, Koupenova M, McCrann DJ, et al. The A2b adenosine receptor protects against vascular injury. *Proc Natl Acad Sci* 2008;105:792-6.
- [12] Peart JN, Headrick JP. Adenosinergic cardioprotection: multiple receptors, multiple pathways. *Pharmacol Ther* 2007;114:208-21.
- [13] Hasko G, Pacher P. A2A receptors in inflammation and injury: lessons learned from transgenic animals. *J Leukoc Biol* 2008;83:447-55.
- [14] Ernst PB, Garrison JC, Thompson LF. Much ado about adenosine: adenosine synthesis and function in regulatory T cell biology. *J Immunol* 2010;185:1993-8.
- [15] Husted S, van Giezen JJ. Ticagrelor: the first reversibly binding oral P2Y12 receptor antagonist. *Cardiovasc Ther* 2009;27:259-74.
- [16] Held C, Asenblad N, Bassand JP, et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery Results From the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;57:672-84.
- [17] Headrick JP, Peart J. A3 adenosine receptor-mediated protection of the ischemic heart. *Vascul Pharmacol* 2005;42:271-9.
- [18] Ferre S, Lluís C, Justinova Z, et al. Adenosine-cannabinoid receptor interactions. Implications for striatal function. *Br J Pharmacol* 2010;160:443-53.
- [19] Mustafa SJ, Nadeem A, Fan M, et al. Effect of a specific and selective A(2B) adenosine receptor antagonist on adenosine agonist AMP and allergen-induced airway responsiveness and cellular influx in a mouse model of asthma. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;320:1246-51.
- [20] Polosa R, Holgate ST. Adenosine receptors as promising therapeutic targets for drug development in chronic airway inflammation. *Curr Drug Targets* 2006;7:699-706.