

## Clopidogrel et inhibiteurs de la pompe à protons : danger d'interactions ?

Certaines études épidémiologiques et pharmacologiques suggèrent une interaction néfaste entre le clopidogrel et les inhibiteurs de la pompe à protons. Cet article se penche sur ce risque et tente d'en envisager le mécanisme ainsi que l'implication thérapeutique.

### Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses non diagnostiquées sont à l'origine d'un tiers des hospitalisations pour effets indésirables (4-7% des admissions aux urgences) et de 1% de l'ensemble des entrées à l'hôpital.<sup>1</sup> Elles comprennent :

- les interactions pharmacodynamiques, c'est-à-dire additives ou synergiques, entre médicaments dont la cible, l'effet pharmacologique ou les effets indésirables sont de même nature. Elles sont en général facilement identifiables, telle l'addition des effets antiagrégants de l'aspirine et anticoagulants de l'acénocoumarol, d'où un risque accru de saignement en cas de prise concomitante.
- Les interactions pharmacocinétiques, qui dépendent des propriétés physico-chimiques de chaque molécule et peuvent se produire à chaque étape du trajet du médicament : absorption, distribution, métabolisation et excrétion. Les prévenir demanderait de connaître parfaitement la cinétique de chaque médicament administré, ce qui n'est guère possible dans la majorité des cas. On peut cependant en anticiper une partie grâce à une meilleure compréhension de certaines étapes primordiales du métabolisme, comme le système des enzymes impliquées au niveau hépatique, notamment les isoenzymes appelées cytochromes P450, responsables de près de 80% du métabolisme des médicaments. Un tableau de nombreuses substances pharmacologiques et de leur effet sur les principaux cytochromes P450 est d'ailleurs publié et régulièrement mis à jour sur la base de la littérature expérimentale et clinique.<sup>1</sup>

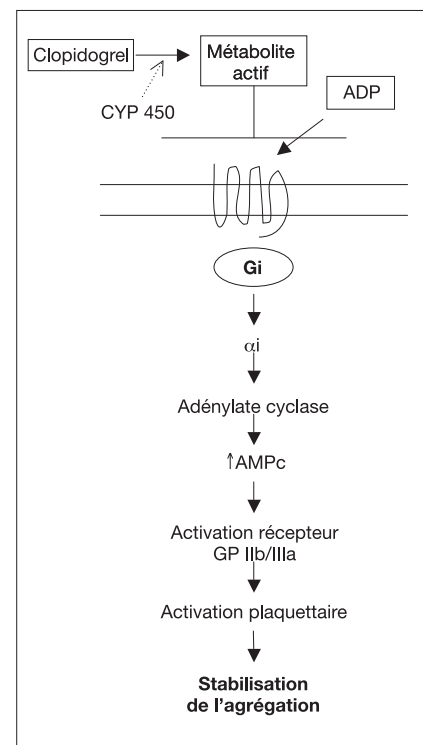
### Clopidogrel

Le clopidogrel (Plavix) est indiqué et largement utilisé en association avec l'aspirine comme antiagrégant plaquettaire pour prévenir une thrombose artérielle suite à la pose d'un stent (traitement à long terme de 3 à 6 mois) ou après un syndrome coronarien aigu (traitement  $\geq 4$  semaines). En 2007, plus de 65 millions de personnes avaient déjà été traitées par clopidogrel.<sup>2</sup> On observe cependant une grande variabilité interindividuelle de la réponse conduisant parfois à l'inefficacité thérapeutique. Ce phénomène est généralement appelé « résistance au clopidogrel »<sup>3</sup> et plusieurs hypothèses pharmacogénétiques ont tenté de l'expliquer.

Le clopidogrel est une prodrogue qui nécessite une bioactivation par les cytochromes P450 hépatiques. Le métabolite actif se fixe sur les récepteurs à l'adénosine diphosphate P2Y<sub>12</sub> des plaquettes sanguines pour exercer son effet antiagrégant (figure 1).

Il est principalement métabolisé par les cytochromes P450 2C19, 3A4 et 1A2. L'implication du CYP1A2 a été découverte en 1991 par Savi *et al.* qui montrèrent que la sous-famille CYP1A était très impliquée dans la bioactivation du clopidogrel par la mesure de son activité antiagrégante. Cette observation a été confirmée récemment par une étude randomisée contrôlée réalisée sur un sous-groupe de l'étude CLARITY-TIMI 28 comportant seulement des sujets fumeurs sous clopidogrel à la suite d'un infarctus du myocarde. Les auteurs ont observé que chez les fumeurs, qui présentent une induction du CYP1A2 due au tabac, l'effet bénéfique du clopidogrel sur les conséquences cliniques comme le décès par maladies cardiovasculaires ou la survenue d'infarctus du myocarde était augmenté.<sup>4</sup> Quant au CYP3A4, son implication fut d'abord observée lors d'études expérimentales *ex vivo* : l'agrégation plaquettaire des sujets sous clopidogrel était inversement corrélée à l'activité du CYP3A4.<sup>5</sup> Les analyses rétrospectives de sous-groupes de patients de l'étude CREDO (*Clopidogrel for the reduction of events during observation*) n'ont cependant pas confirmé l'influence d'une modulation de l'activité

Figure 1. Voie d'inhibition irréversible du récepteur plaquettaire à l'ADP P2Y<sub>12</sub> par le clopidogrel. ADP : Adénosine diphosphate ; AMPc : Adénosine monophosphate cyclique ; GP : Glycoprotéine.



du CYP3A4 sur les indices de morbidité ou de mortalité cardiovasculaires.<sup>6</sup> Par ailleurs, le rôle du CYP2C19 a été démontré. Une étude prospective menée par Geisler *et al.* sur plusieurs centaines de patients avec un syndrome coronarien aigu, sous clopidogrel et génotypés pour les CYP450 2C19 et 3A4/5, souligne qu'un polymorphisme induisant une perte de fonction du CYP2C19 provoque une diminution de l'effet antiagrégant du clopidogrel.<sup>7</sup> Simon *et al.* aussi, dans le cadre d'une étude observationnelle prospective sur 2208 patients sous clopidogrel ayant eu un infarctus du myocarde, ont montré que le taux de survenue d'événements cardiovasculaires était plus important chez les patients qui présentaient ce même polymorphisme.<sup>8</sup> L'étude de Mega *et al.* sur un sous-groupe de l'étude randomisée en double aveugle TRITON-TIMI mon-

tre que le risque d'infarctus du myocarde, d'AVC ou de mortalité cardiovasculaire est augmenté de 53% chez les patients avec un syndrome coronarien aigu traités par clopidogrel et porteurs d'un allèle CYP2C19\*2 induisant une perte de fonction du CYP2C19, par comparaison avec les non-porteurs.<sup>9</sup> Ces résultats renforcent la probabilité d'une implication primordiale du CYP2C19 dans la bioactivation du clopidogrel. Ainsi, les sujets porteurs de l'allèle CYP2C19\*2 répondent moins bien au clopidogrel.<sup>10</sup> De plus, des variations dans les séquences de la cible au niveau du gène du récepteur P2Y12 pourraient avoir un effet sur cette réponse.<sup>11</sup>

### Inhibiteurs de la pompe à protons

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont indiqués dans le traitement et la prévention de l'œsophagite de reflux, de l'ulcère peptide hémorragique, pour l'éradication d'*Helicobacter Pylori*, etc.<sup>12</sup> Les IPP les plus courants sont l'oméprazole, son isomère actif l'ésoméprazole, le rabéprazole, le pantoprazole et le lansoprazole, dont la structure chimique et le mécanisme d'action sont similaires et l'efficacité comparable.<sup>13</sup> Toutes ces molécules sont métabolisées par les cytochromes P450, fortement par le CYP2C19 et

en faible proportion par le CYP3A4, sauf le rabéprazole qui est biotransformé par une réduction sulfoxyde non enzymatique, quoiqu'il soit partiellement pris en charge par les CYP2C19 et 3A4.<sup>14</sup>

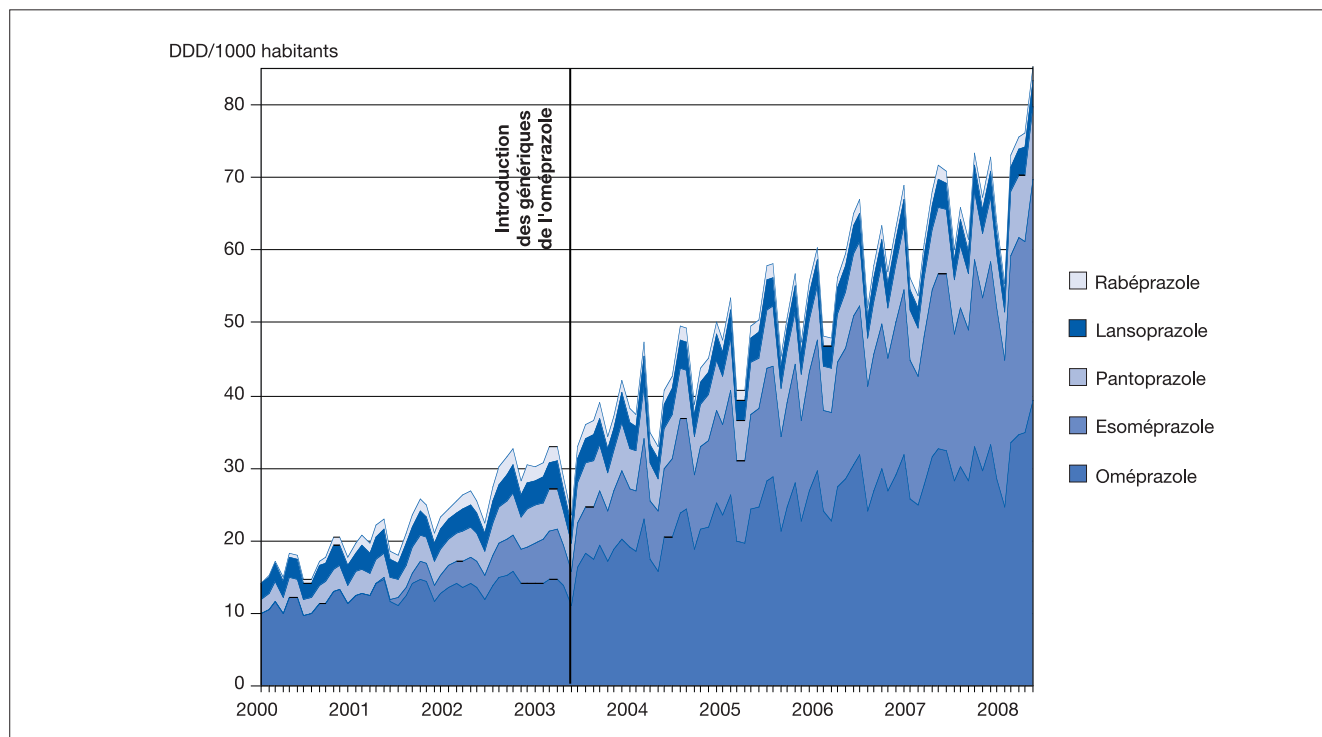
Les IPP ont pour la plupart un potentiel inhibiteur du CYP2C19, bien que plus faiblement pour le pantoprazole. Le CYP2C19 étant très impliqué dans la métabolisation du clopidogrel, la question d'une interaction pharmacocinétique et de sa pertinence clinique se pose.

Ce risque est vraisemblable étant donné que les IPP sont prescrits à une large population souffrant de problèmes gastro-intestinaux et cardiovasculaires et que, pour ne prendre que les données pharmaco-économiques genevoises, leur utilisation institutionnelle et hospitalière a plus que doublé depuis 2002 et leur prescription triplé entre 2000 et 2008, sans que leurs indications aient changé. Ainsi, malgré l'arrivée des génériques en 2003, la charge économique de ces médicaments pour l'assurance maladie a augmenté de 61% entre 2000 et 2008 (figure 2).<sup>15</sup> Les prescriptions d'IPP en dehors de leur autorisation de mise sur le marché peuvent atteindre 70%.<sup>16</sup> De plus, face à la recrudescence des problèmes cardiovasculaires nécessitant la pose d'un stent au niveau coronaire, l'utilisation du clopidogrel a triplé au cours des cinq dernières années et le coût correspondant pour

l'assurance maladie a augmenté de plus de 300% entre 2000 et 2008.<sup>15</sup> Sa durée d'administration tend à s'allonger alors que son efficacité n'est clairement documentée que pour les six premiers mois après la pose d'un stent.

En pratique clinique, l'administration d'IPP en complément du clopidogrel ou de la double thérapie antiplaquettaire aspirine-clopidogrel est courante et s'inscrit vraisemblablement dans l'idée de diminuer le risque d'hémorragie gastro-intestinale. Même si cette indication des IPP n'est pas reconnue, quelques indices tendent à la légitimer chez certains patients. Une étude de cohorte de Ng *et al.* sur 987 patients sous cothérapie clopidogrel + aspirine montre une survenue de saignements gastro-intestinaux majeurs au bout de  $5,8 \pm 6,5$  mois chez 4% des patients;<sup>17</sup> en présence d'IPP, les auteurs ont montré que ce risque était significativement réduit par rapport au groupe contrôle (Réduction absolue du risque - RAR - de 5,5%; NNT = 18). De plus, selon une étude « cas-contrôles » de Lanas *et al.* menée sur des milliers de patients présentant des saignements gastro-intestinaux,<sup>18</sup> les IPP sont les seuls antiacides associés à une réduction des saignements gastro-intestinaux majeurs chez les patients sous clopidogrel ou ticlopidine (12,15% vs 28,39% pour le groupe contrôle) (RAR: 16,2%; NNT = 6).

**Figure 2. Prescriptions des différents IPP (en DDD Defined daily dose)/1000 habitants) à Genève de janvier 2000 à décembre 2008. Etude interne des Hôpitaux universitaires de Genève.**



Il est donc vraisemblable de voir associé le clopidogrel à des IPP en pratique clinique mais quels sont les risques encourus par les patients qui recevraient une telle prescription ?

## **Pantoprazole, l'IPP de choix chez les patients sous clopidogrel ?**

Li *et al.* ont montré en 2004 que le pantoprazole était le seul IPP à n'inhiber que faiblement le CYP2C19.<sup>14</sup> Quelques groupes de recherche ont alors étudié son intérêt lors de la prescription concomitante avec le clopidogrel.

Dans une étude « cas-contrôles » de Juurling *et al.* sur 13 636 patients sous clopidogrel à la suite d'un infarctus du myocarde,<sup>19</sup> les résultats sur 734 patients réadmis pour infarctus du myocarde après un syndrome coronarien aigu et 2057 cas contrôles montrent une association entre le nombre de réadmissions pour infarctus du myocarde et la prise concomitante d'un IPP. Cette augmentation du risque d'infarctus du myocarde n'a été observée ni avec les antihistaminiques H2 ni en l'absence de clopidogrel. Dans cette même étude, tous les IPP, sauf le pantoprazole, l'accroissent dans les quatre-vingt-dix jours après la sortie de l'hôpital. Les auteurs proposent donc de privilégier le pantoprazole chez les patients prenant du clopidogrel. Cette étude souffre cependant de l'inhomogénéité des groupes : on note plus de patients diabétiques et une consommation plus importante de diurétiques dans le groupe qui reçoit des IPP avec le clopidogrel et, au contraire, d'IPP et de statines dans le groupe contrôle ; les IPP y sont considérés en tant que classe thérapeutique, sauf le pantoprazole qui a été étudié séparément ; de plus, aucun patient sous ésomeprazole n'y a été inclus.

Ho *et al.* ont réalisé une étude de cohorte rétrospective sur 8205 patients, dont 5244 prenant simultanément un IPP, présentant un syndrome coronarien aigu pour lequel du clopidogrel a été prescrit<sup>20</sup>. Ils ont observé un accroissement de 20,8% du taux de décès et de réhospitalisations pour syndrome coronarien aigu chez les patients sous clopidogrel seul et de 29,8% chez les patients recevant du clopidogrel et des IPP durant l'année et demi suivant leur sortie de l'hôpital (RAR: 9%; NNT = 11). Une analyse multivariée a pu montrer que l'association clopidogrel + IPP augmentait le risque par rapport au clopidogrel seul. De plus, les patients sous clopidogrel + IPP étaient davantage hospitalisés pour une récurrence de syndrome coronarien aigu ou une procédure de revascularisation que ceux sous clopidogrel seul. Cette

association n'a par contre pas influencé le taux de mortalité globale. En outre, pour déterminer si l'utilisation d'IPP seuls pouvait augmenter les taux de décès ou de réhospitalisations pour syndrome coronarien aigu, les auteurs ont analysé un groupe de 6450 patients avec un syndrome coronarien aigu sans prescription de clopidogrel, composé de 80% de patients sous IPP et 20% sans. Les résultats montrent que l'utilisation d'un IPP seul n'est pas associée à une augmentation de décès ni de réhospitalisations pour syndrome coronarien aigu. Cette étude présentait néanmoins quelques limitations : tout d'abord, les différents groupes n'étaient pas homogènes, les patients sous clopidogrel et IPP étant plus âgés et ayant des comorbidités plus fréquentes que ceux sous clopidogrel seul. D'autre part, chaque IPP était pris par une proportion différente de patients (de 0,2% sous prescription de pantoprazole à 59,7% sous oméprazole), mais les résultats étaient donnés pour les IPP comme classe thérapeutique et aucun patient n'était sous ésomeprazole.

Les résultats d'une étude rétrospective réalisée par l'assureur *Medco health solutions* concernant l'interaction clopidogrel-IPP ont été présentés lors du congrès de la *Society for cardiovascular angiography and intervention* (SCAI) en mai 2009 : Stanek *et al.* ont évalué le risque de réhospitalisation pour événements cardiovasculaires majeurs (infarctus, angor instable, AVC,...) chez 16 690 patients sous clopidogrel après la pose d'un stent avec prescription concomitante d'IPP ou non.<sup>21</sup> Au bout d'un an de traitement, le taux de réhospitalisations était plus élevé dans le groupe clopidogrel + IPP que chez les sujets sous clopidogrel seul (25,1% vs 17,9%;  $p < 0,0001$ ). Ils ont aussi remarqué que le type d'IPP n'influe pas sur les résultats, ce qui va dans le sens d'un effet de classe sur l'activité antiagrégante du clopidogrel. Cette étude présente cependant quelques limites : les patients du groupe sous IPP étaient plus âgés (67-69 vs 65 ans), présentaient plus de comorbidités et il comprenait davantage de femmes (37-40 vs 26%).

## **Etudes expérimentales ex vivo**

Gilard *et al.* ont entrepris une étude *ex vivo* contrôlée en double aveugle sur 124 patients avec un stent coronaire qui recevaient du clopidogrel et de l'aspirine.<sup>22</sup> Ils ont analysé l'effet de l'oméprazole, l'IPP le plus prescrit, sur l'agrégation plaquettaire. Leurs résultats ont montré qu'après une semaine de traitement, l'oméprazole augmentait significative-

ment l'index de réactivité plaquettaire, qui est inversement corrélé à l'effet du clopidogrel, de 39,8% pour les patients sous clopidogrel seul à 51,4% pour ceux avec oméprazole.

En outre, Siller-Matula *et al.* ont effectué une étude *ex vivo* sur 300 patients prévus pour une coronarographie de contrôle et prenant du clopidogrel.<sup>23</sup> Ils ont recherché les effets du pantoprazole et de l'ésomeprazole sur l'inhibition plaquettaire par le clopidogrel. Contrairement à ce que Gilard *et al.* avaient observé avec l'oméprazole, leurs résultats ne montraient pas de différences significatives au niveau de l'index de réactivité plaquettaire ni de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP (ag) entre les patients sous clopidogrel seul (IRP = 49%; ag = 41U), clopidogrel et ésomeprazole (IRP = 54%; ag = 42U) ou clopidogrel et pantoprazole (IRP = 50%; ag = 47U).

Enfin, Sibbing *et al.* ont confirmé ces dernières données par mesure de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP sur 1000 patients avec une maladie coronarienne traités par clopidogrel et aspirine.<sup>24</sup> L'agrégation plaquettaire était plus élevée (295,5 AU\*min) chez les patients prenant clopidogrel + oméprazole que chez ceux sous clopidogrel seul (220,0 AU\*min) ( $p = 0,001$ ), ce qui n'était pas le cas en présence d'ésomeprazole ou de pantoprazole (226,0 et 209,0 AU\*min respectivement). Selon ces dernières études *ex vivo*, l'oméprazole semble donc interagir avec le clopidogrel en diminuant son effet antiagrégant plaquettaire, ce qu'on ne note pas avec le pantoprazole et l'ésomeprazole.

## **Comment limiter les risques ?**

Etant donné que les récentes études sur l'interaction entre le clopidogrel et les IPP sont souvent incomplètes et contradictoires, des études prospectives randomisées contrôlées sont nécessaires pour confirmer ce risque et mieux définir s'il s'agit d'un effet de classe ou si certains IPP comportent davantage de risques.

Les autres antiacides tels que les antihistaminiques H2 devraient être privilégiés chez les patients sous clopidogrel car aucune interaction n'a été démontrée à ce jour;<sup>19</sup> de précédents résultats montrent toutefois qu'ils sont inefficaces en association avec le clopidogrel pour diminuer le risque de saignements gastro-intestinaux.<sup>18</sup> Une possible alternative au traitement concomitant de clopidogrel et IPP serait un décalage dans l'horaire de leur prise, du fait de leur demi-vie très courte, de l'ordre de 1 heure pour le clopidogrel et de 1 à 2 heures pour les différents IPP. Etant donné l'interaction pharmacocinétique

suspectée, cette mesure pourrait diminuer les risques en évitant un blocage du CYP2C19 par les IPP lors de la métabolisation du clopidogrel. On manque toutefois de données cliniques pour confirmer cette hypothèse.

Dans l'attente de ces résultats, le *Medical Letter* de février 2009, le *Canadian medical association journal* (éditorial de mars 2009), la *European medicines agency*, la *European society of cardiology* et la SCAI recommandent un usage prudent et respectueux des indications reconnues des IPP et une vérification régulière de la nécessité de prescrire cette classe de médicaments.

La *Société européenne de cardiologie* recommande un usage prudent des IPP chez les patients à la symptomatologie gastrique incertaine et, dans la mesure du possible, l'utilisation d'autres gastroprotecteurs chez les patients avec un ulcère gastrique vérifié.

Une autre étude, randomisée en double aveugle (*Clopidogrel and the optimization of gastrointestinal events*), était prévue pour tester un comprimé unique

composé de clopidogrel + oméprazole sur 5000 patients sous clopidogrel pendant au moins un an après la mise en place d'un stent, un syndrome coronarien aigu ou un infarctus du myocarde. Elle était attendue par l'*American college of cardiology* pour une prise de position quant à la prescription concomitante de clopidogrel et d'oméprazole mais a été stoppée en janvier 2009 pour raisons économiques.

## Que retenir



Bien que très efficace et utilisé très largement comme antiagrégant plaquettaire, le clopidogrel montre une très grande variabilité individuelle qui est souvent d'origine multifactorielle. L'implication démontrée du CYP2C19 dans sa bioactivation et l'inhibition de ce même cytochrome par la plupart des IPP permettent de poser l'hypothèse d'une

interaction pharmacocinétique au niveau du CYP2C19 entre ces deux médicaments et un risque d'inefficacité du clopidogrel lors de leur association. Cependant, les études demeurent contradictoires et il paraît à ce jour raisonnable de considérer que cette interaction peut potentiellement survenir avec tous les IPP. Les études à disposition ne permettent pas d'en identifier un qui soit clairement dénué de risque lors de prescription concomitante avec le clopidogrel.

Il est important de rappeler que seule une utilisation légitime des IPP dans le cadre des indications reconnues (chez des patients à risque d'hémorragie digestive) peut se justifier et que, dans tous les cas, la révision régulière de la nécessité de prescription de cette classe de médicaments est essentielle.<sup>25</sup>

Compte tenu du mécanisme suspecté de l'interaction et des données cinétiques des molécules en question, la prise décalée du clopidogrel et d'un IPP à des intervalles d'au moins douze heures est conseillée si une utilisation simultanée s'avérait inévitable.

## Références

1. Pharma flash 2008 vol.35 n°6.
2. Sanofi Aventis. Communiqué de presse. 4 juillet 2007.
3. Ford. J Clin Pharm 2009.
4. Desai NR. JACC 2009;53:1273-8.
5. Lau. Circulation 2004;109:166-71.
6. Saw. Circulation 2003;108:921-4.
7. Geisler. Pharmacogenomics 2008;9:1251-9.
8. Simon. N Engl Med 2009;360:363-75.
9. Mega. N Engl J Med 2009;360:354-3629.
10. Hulot. Blood 2006;108:2244-7.
11. Fontana. Circulation 2003;107:2908-13.
12. Astra Zeneca. Nexium. Compendium Suisse des Médicaments. Juillet 2008.
13. Miner. Am J Gastroenterol 2003;98: 2616-20.
14. Li. Drug Metabolism and Disposition 2004; 32:821-7.
15. Vernaz. Etude statistique interne. Pharmacie HUG. 2009.
16. Pham Co. Ann Pharmacother 2006;40: 1261-6.
17. Ng. Digestion 2008;77:173-7.
18. Lanas. Am J Gastroenterol 2007; 102: 507-15.
19. Juurlink. CMAJ.2009;180:713-8.
20. Ho. JAMA 2009;301:937-44.
21. Stanek. SCAI 2009.
22. Gilard. JACC 2008;51:256-60.
23. Siller-Matula. American Heart Journal 2009;157;148.e1.
24. Sibbing. Thromb Haemost 2009;101: 714-9.
25. Vogt-Ferrier. CAPP INFO n°51. Octobre 2008.

La rédaction remercie Mmes Virginie Ancrenaz et Nathalie Vernaz pour leur contribution à ce numéro.

Toute correspondance éditoriale doit être adressée au Prof J. Desmeules

**Rédacteur responsable:** Prof J. DESMEULES – E-mail: [Jules.Desmeules@hcuge.ch](mailto:Jules.Desmeules@hcuge.ch)

**Comité de rédaction:** Prof J. BIOLLAZ, Division de pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Prof P. BONNABRY, Pharmacie des HUG, Genève. Dr T. BUCCLIN, Division de pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Prof J. CORNUZ, Division d'évaluation et de coordination des soins, CHUV, Lausanne. Prof P. DAYER, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève. Prof J. DESMEULES, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève. Prof J. DIEZI, Institut de pharmacologie et toxicologie, Lausanne. Prof J.P. GUIGNARD, Service de pédiatrie, CHUV, Lausanne. Dr C. LUTHY, Clinique de médecine interne de réhabilitation, Genève. Dr M. NENDAZ, Clinique de médecine I, HUG, Genève. Dr P. SCHULZ, Unité de psychopharmacologie clinique, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr N. VOGT, Unité de gériatopharmacologie clinique, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève.

**Secrétariat de rédaction:** Mme F. Morel, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpital cantonal, 1211 Genève 14, Suisse. Tél. 022 382 99 32 - Fax 022 382 99 40 - Email: [florence.morel@hcuge.ch](mailto:florence.morel@hcuge.ch).

**Administration et abonnements:** Editions Médecine et Hygiène, Case postale 475, 1225 Chêne-Bourg, Suisse.

Tél. 022 702 93 11 - Fax 022 702 93 55 - Email: [abonnements@medhyg.ch](mailto:abonnements@medhyg.ch)

CCP 12-8677-8. Tarif d'abonnement annuel: Suisse: institutionnel CHF 59.- ; individuel CHF 52.-, (étudiants et assistants: CHF 29.-) étranger CHF 98.-, € 61.-.

Paraît six fois par an.

Copyright, Fondation Pharma-Flash 2009 – Genève