



Faut-il bannir les inhibiteurs de la pompe à protons chez les patients sous traitement de clopidogrel ?

M. Fleury, V. von Gunten, J. Beney, Institut Central, Hôpital du Valais, Sion

L'association aspirine et clopidogrel réduit le risque d'événement cardio-vasculaire chez les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu, ou post-PCI (percutaneous coronary intervention). Malheureusement cette association augmente le risque d'ulcères digestifs et de saignements. Dans ce contexte, un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) est souvent prescrit : 20 à 64% des patients traités par clopidogrel et aspirine reçoivent également un IPP [1]. L'interaction entre le clopidogrel et les IPP est documentée sur le plan pharmacologique (augmentation de l'agrégation plaquettaire). Par contre, son retentissement clinique fait débat.

Métabolisme et action du clopidogrel

Le clopidogrel est une pro-drogue : après absorption, environ 15% du clopidogrel est transformé dans le foie via le cytochrome P450 (CYP450) en deux étapes. Le CYP2C19 est responsable d'environ 45% de la formation du 2-oxo-clopidogrel (1^{ère} étape) et d'environ 20% du métabolite actif thiol (2^{ème} étape).

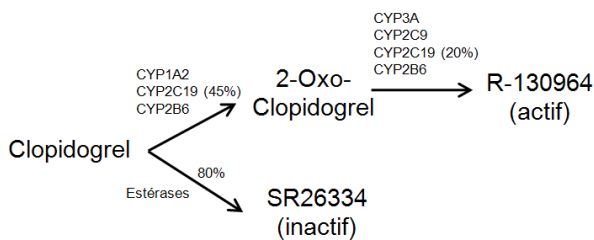


Figure 1 : Métabolisme du clopidogrel

Le métabolite actif inhibe de façon irréversible le récepteur ADP P₂Y₁₂ des plaquettes. Ceci bloque l'activation de la glycoprotéine IIb/IIIa, par la voie commune d'activation responsable de l'agrégation des plaquettes et du réseau de fibrine. Cet effet persiste le temps de vie d'une plaquette (environ 7-10 jours).

Métabolisme et durée d'action des IPP

Les IPP se lient de façon irréversible aux H⁺K⁺-ATPases (pompes à protons). Ceci explique que, malgré une courte 1/2 vie de l'IPP dans le plasma (esomeprazole=1-1.5 h, lansoprazole=0.9-1.6 h, oméprazole=0.5-1 h, pantoprazole=0.9-1.9 h, rabeprazole=1-2 h), la suppression de l'acidité de l'estomac est maintenue plus de 36 heures.

Mécanisme de l'interaction

En inhibant le CYP2C19, les IPP (lansoprazole > omeprazole, esomeprazole, rabeprazole > pantoprazole) modifient le métabolisme du clopidogrel, ce qui explique l'interaction pharmacologique et la diminution de l'efficacité du clopidogrel [2].

Facteurs génétiques

Différents polymorphismes génétiques du CYP2C19 modulent l'interaction IPP-clopidogrel : 15% des caucasiens ont une diminution de la fonctionnalité du CYP2C19 (métaboliseurs lents) qui résulte en une réponse plus faible au clopidogrel et les rend plus sensibles à l'interaction. A l'inverse, 40% sont des métaboliseurs ultra-rapides et sont en quelque sorte « protégés » de cette interaction.

Les données

La littérature est composée en majorité d'études de mesures d'agrégation plaquettaire et d'études observationnelles.

Les 5 études d'agrégation plaquettaire montrent que l'oméprazole et le lansoprazole diminuent l'effet antiagrégant, alors que le pantoprazole ne l'influence pas. Parmi les 8 études observationnelles, dont 2 ne sont disponibles que sous forme d'abstract, 7 concluent à une relation entre l'utilisation d'IPP et l'augmentation de syndrome coronarien aigu, d'événements cérébro-vasculaires ou de décès consécutif à un problème cardio-vasculaire. Cependant, comme il s'agit d'études observationnelles, il n'est pas possible de se prononcer sur le lien de causalité.

A notre connaissance, un seul essai contrôlé randomisé a été entrepris (Clopidogrel and the Optimisation of Gastrointestinal Events – COGENT) [3]. Celui-ci comparait l'association d'un comprimé (75 mg de clopidogrel autour d'un noyau à dissolution retardée d'oméprazole) + aspirine versus 75 mg de clopidogrel + aspirine. L'essai qui s'est terminé prématurément et n'a pas encore été publié n'a pas mis en évidence d'effet délétère de l'oméprazole. En séparant l'absorption de l'IPP de celle du clopidogrel, il est possible que la cinétique de l'inhibition du CYP2C19 par l'oméprazole ait été modifiée, ce qui complique l'interprétation des résultats de cette étude. Le niveau de preuve demeure donc insuffisant pour répondre définitivement à la question de l'éventuel effet délétère d'un IPP chez les patients traités par l'association aspirine et clopidogrel.

Quelles conclusions tirer à l'heure actuelle ?

Le risque d'une diminution de l'effet du clopidogrel constaté dans les études observationnelles est modeste (OR entre 1.22 et 1.51), ceci s'explique par les éléments suivants :

1° Les études d'agrégation montrent que les IPP diminuent mais n'abolissent pas l'effet du clopidogrel, probablement parce que d'autres CYP permettent la formation du métabolite actif.

2° L'inhibition des CYP ne survient que lorsque les taux plasmatiques d'IPP sont suffisants. Comme la demi-vie des IPP est courte, il est probable que l'inhibition n'intervienne que durant une partie de la journée. [4]

En pratique

L'interaction n'est donc probablement pas problématique pour la majorité des patients. Cependant, pour une minorité non identifiable de patients, une conjonction de plusieurs facteurs peut s'avérer néfaste (médicaments, dose, co-morbidités et génétique). Dès lors, pour tout patient au bénéfice d'une association d'aspirine et clopidogrel, la nécessité d'un traitement d'IPP doit être soigneusement évaluée. Si celle-ci est nécessaire, l'utilisation de pantoprazole, l'IPP pour lequel une diminution de l'effet antiagrégant n'a pas été démontrée à ce jour, paraît logique. Finalement, l'espacement des prises (IPP au minimum 4 heures après le clopidogrel) devrait théoriquement diminuer le risque d'interaction. (en pratique prescription du clopidogrel le matin et de l'IPP le soir)

Références

- [1] Momary K, Cavallari LH. Clopidogrel and proton pump inhibitors: between a rock and a hard place. *Pharmacotherapy* 2010;30(8):762-5.
- [2] Liu T.J, Jackevicius CA. Drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *Pharmacotherapy* 2010;30(3):275-89.
- [3] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00557921> accès le 05.08.2010
- [4] Juurlink DN. Proton pump inhibitors and clopidogrel: putting the interaction in perspective. *Circulation* 2009;120(23):2310-2.

Personnes de contact

Dr Johnny Beney
Dr Vera von Gunten

johnny.beney@ichv.ch
vera.vongunten@ichv.ch