

## Existe-t-il une interaction liée aux cytochromes entre les inhibiteurs de la pompe à protons et le clopidogrel?

Valérie Phaneuf

### Mots clés

clopidogrel, inhibiteurs de la pompe à protons, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole, esoméprazole, lansoprazole.

### Exposé de la question

En 2008, trois associations américaines, l'American College of Cardiology Foundation (ACCF), l'American College of Gastroenterology (ACG) et l'American Heart Association (AHA), publiaient un consensus recommandant de prescrire un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) à tous les patients recevant une bithérapie antiplaquettaire<sup>1</sup>. Les patients recevant la combinaison clopidogrel-aspirine utilisent donc couramment un IPP<sup>2</sup>. Une question se pose : les IPP peuvent-ils affecter l'efficacité du clopidogrel (Plavix<sup>MD</sup>)?

### Réponse à la question

En janvier 2008, Gilard et coll. ont publié une étude évaluant l'effet potentiel de l'oméprazole sur la réactivité plaquettaire des patients sous clopidogrel<sup>3</sup>. Cette étude à répartition aléatoire à double insu regroupait 140 participants à qui l'on devait implanter une endoprothèse vasculaire. Tous les patients ont reçu de l'aspirine (75 mg par jour) et du clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie de 75 mg par jour), puis soit de l'oméprazole à raison de 20 mg par jour, soit un placebo pendant 7 jours<sup>3</sup>. Les chercheurs ont évalué l'index de réactivité plaquettaire aux jours 1 et 7. Les résultats indiquaient clairement une diminution de la réponse plaquettaire au clopidogrel ( $p < 0,0001$ )<sup>3</sup>.

Cependant, la signification clinique de ces résultats demeure incertaine. Un des mécanismes d'interaction proposés serait l'inhibition compétitive du CYP2C19 par l'oméprazole, mais d'autres IPP affecteraient aussi ce cytochrome<sup>3,4</sup>. Rappelons que le clopidogrel est un promédicament qui doit être transformé dans le foie pour être actif, entre autres par le CYP2C19<sup>3,4</sup>, mais aussi par les cytochromes 3A4/5, 1A2, 2B6 et 2C9<sup>2,5</sup>.

Par ailleurs, différents biais peuvent avoir affecté les résultats. Par exemple, le nombre de participants « résistants » au clopidogrel dans l'étude était inconnu<sup>4,6</sup>. En effet, le nombre de patients présentant un polymorphisme génétique n'avait pas été évalué

(Trente pour cent des Caucasiens et 55 % des Asiatiques de l'Est auraient un CYP2C19 déficient)<sup>7</sup>. Idéale-

ment, il aurait fallu exclure ces patients pour clarifier le rôle du CYP2C19 et de l'oméprazole dans cette interaction<sup>6</sup>.

Dans une autre étude, des chercheurs ont sélectionné, parmi 13 636 patients ayant reçu du clopidogrel à la suite d'un infarctus du myocarde, 734 patients qui ont dû être réhospitalisés pour un autre infarctus du myocarde dans les 90 jours après leur congé de l'hôpital ainsi que 2057 cas-témoins<sup>8</sup>. De ces 734 patients, 46 prenaient du pantoprazole et 148 un autre IPP. Ils ont constaté que lorsque le pantoprazole était combiné au clopidogrel, il n'y avait pas d'augmentation du risque d'infarctus récurrent (rapport de cotes ajusté 1,02 avec IC95 % : 0,70-1,47)<sup>8</sup>. Par contre, ils ont noté une augmentation de 40 % du risque d'infarctus récurrent dans les 90 jours qui suivaient le congé, associé à l'usage concomitant d'oméprazole, de lansoprazole ou de rabéprazole et de clopidogrel (rapport de cotes 1,40 avec IC95 % : 1,10-1,77)<sup>8</sup>. Cependant, les cas à l'étude présentaient plus de comorbidités (insuffisance cardiaque, diabète et insuffisance rénale) que les cas-témoins, ce qui a peut-être influencé les résultats<sup>4,8</sup>. De plus, les chercheurs n'avaient pas d'information sur le statut tabagique, la pression artérielle ou les lipoprotéines des patients<sup>8</sup>.

D'autre part, dans une étude rétrospective, Ho et coll. ont évalué une cohorte rassemblant 8205 vétérans recevant du clopidogrel après avoir été hospitalisés pour un syndrome coronarien aigu. Les chercheurs ont comparé les résultats cliniques des participants qui prenaient un IPP (63,9 %) avec ceux qui n'en prenaient pas (36,1 %) <sup>9</sup>. Après plusieurs analyses, ils ont conclu que l'usage concomitant de clopidogrel et d'un IPP était associé à une augmentation du risque de décès ou de réhospitalisation pour syndrome coronarien aigu (rapport de cotes ajusté de 1,25 avec IC95 % : 1,11-1,41) comparativement à l'utilisation du clopidogrel sans IPP<sup>9</sup>. Comme dans l'étude précédente, les participants qui prenaient des IPP étaient plus âgés et présentaient plus de comorbidités<sup>9</sup>. Une autre limite de ce type d'étude est qu'elle ne permet pas d'établir de lien de causalité ou d'exclure des facteurs confondants non évalués<sup>4,9</sup>.

Sibbing et coll. ont publié une étude observationnelle transversale regroupant 1000 participants sous clopidogrel porteurs d'une endoprothèse vasculaire. Cette étude avait pour but d'évaluer l'impact des différents IPP (pan-

*Valérie Phaneuf, B.Pharm., est pharmacienne à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal*

toprazole, oméprazole, esoméprazole) sur la réponse plaquettaire au clopidogrel. Au total, 26,8 % des patients prenaient un IPP (pantoprazole, n = 162; oméprazole, n = 64; esoméprazole, n = 42). L'agrégation plaquettaire était significativement plus élevée chez les patients sous oméprazole comparativement à ceux qui ne prenaient pas d'IPP (p = 0,001)<sup>2</sup>. Cependant, l'agrégation plaquettaire était similaire dans les groupes sous pantoprazole ou esoméprazole comparativement à ceux qui ne prenaient pas d'IPP (p = 0,69 et p = 0,88, respectivement)<sup>2</sup>. En effet, l'oméprazole inhibe moins le CYP2C19 que l'oméprazole<sup>2</sup>. Par ailleurs, le pantoprazole est aussi métabolisé par une voie non saturable et indépendante des cytochromes (sulfotransférase cytosolique), ce qui lui confère un plus faible potentiel d'interaction<sup>2</sup>.

Actuellement, le mécanisme de l'interaction n'est pas totalement élucidé, mais la principale hypothèse est l'inhibition du CYP2C19 par certains IPP. Les conséquences cliniques de l'interaction ne sont pas clairement établies, mais les études publiées soulèvent des interrogations quant à la nécessité de prescrire d'emblée des IPP à tous les patients sous la bithérapie antiplaquettaire clopidogrel-aspirine afin de diminuer les risques de saignements gastro-intestinaux<sup>9</sup>. Quelques auteurs seraient d'avis de réserver l'usage des IPP aux patients qui présentent d'autres facteurs de risque, tels que des antécédents de saignements gastro-intestinaux<sup>4,9</sup>. Pour l'instant, l'American College of Cardiology (ACC), l'ACG et l'AHA sont d'avis qu'il est prématuré de changer l'IPP des patients sur la base des données actuelles<sup>10</sup>. Par ailleurs, la FDA a conclu une entente avec le fabricant du clopidogrel (Plavix<sup>MD</sup>) pour effectuer des études permettant de préciser l'effet des médicaments, tels que les IPP et des facteurs génétiques sur l'efficacité du clopidogrel<sup>11</sup>. Pour le moment, le pantoprazole semble un choix prudent, puisqu'il ne semble pas inhiber le CYP2C19 et qu'il n'a pas été associé à une augmentation des risques cardiovasculaires<sup>4,8</sup>.

Pour toute correspondance :

Valérie Phaneuf

Département de pharmacie

Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

5400, boul. Gouin Ouest

Montréal (Québec) H4J 1C5

Téléphone : 514 338-2161

Télécopieur : 514 338-3670

Courriel : cip.hsc@ssss.gouv.qc.ca

## Références

1. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD et coll. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2890-907.
2. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M et coll. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009;101:714-9.
3. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G et coll. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:256-60.

4. Proton pump inhibitor and Plavix interaction: does it exist? *Pharmacist's letter/Prescriber's letter* 2009;25:250419.
5. Trenk D. Proton pump inhibitors for prevention of bleeding episodes in cardiac patients with dual antiplatelet therapy – between Scylla and Charybdis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009;47:1-10.
6. Gurbel PA, Lau WC et Tantry US. Omeprazole: a possible new candidate influencing the antiplatelet effect of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:261-3.
7. Moayyedi P et Sadowski DC. Proton pump inhibitors and clopidogrel – hazardous drug interaction or hazardous interpretation of data? *Can J Gastroenterol* 2009;23:251-2.
8. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítko PE, Austin PC, Tu JV et coll. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009;180:713-8.
9. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SP, Jesse RL, Peterson ED et coll. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009;301:937-44.
10. American Heart Association. American College of Cardiology (ACC)/American College of Gastroenterology (ACG)/American Heart Association (AHA) Joint comment on studies regarding possible interaction of clopidogrel and proton pump inhibitors, <http://americanheart.mediaroom.com/index.php?s=43&item=611> (site visité le 7 mai 2009).
11. U.S. Food and Drug Administration. Early communication about an ongoing safety review of clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix), [http://www.fda.gov/cder/drug/early\\_comm/clopidogrel\\_bisulfate.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/clopidogrel_bisulfate.htm) (site visité le 6 mai 2009).