

Inhibiteurs de la pompe à protons, CYP2C19 et clopidogrel, où en sommes-nous?

Véronique Michaud, Jacques Turgeon

Dans ce numéro de *Pharmactuel*, Nicolas Morin et ses collaborateurs ont effectué une revue du rôle des inhibiteurs de la pompe à protons dans des interactions médicamenteuses significatives¹. Parmi les sujets traités, l'interaction du clopidogrel avec les inhibiteurs de la pompe à protons prend une large place. De fait, ce sujet de controverse est d'actualité, compte tenu des recommandations émises par la Food and Drug Administration et Santé Canada à l'effet de restreindre l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons chez des patients traités avec du clopidogrel.

Le clopidogrel, un antagoniste du récepteur P2Y₁₂, est un pro-médicament qui requiert une transformation séquentielle par différentes isoenzymes des cytochromes P450 (CYP450s) menant à la formation d'un métabolite actif (dérivé thiol) pour exercer son action antiplaquettaire. Ainsi, la première réaction de monoxydation implique principalement le CYP2C19 et moindrement les CYP1A2 et CYP2B6. Ceci mène à la formation d'un métabolite inactif, le 2-oxo-clopidogrel. Par la suite, la formation du métabolite actif (thiol) à partir du métabolite intermédiaire (2-oxo-clopidogrel) est principalement catalysée par les isoenzymes CYP2C19, CYP3A4 et CYP2B6. On estime qu'environ 15 % de la dose orale administrée de clopidogrel sont convertis en son métabolite actif². Étant donné que le CYP2C19 intervient dans les deux étapes menant à la formation du métabolite actif, on pense que cette isoenzyme joue un rôle important dans la variabilité interindividuelle de la réponse antiplaquettaire du clopidogrel.

Par ailleurs, le CYP2C19 affecte aussi le métabolisme de certains inhibiteurs de la pompe à protons, dont principalement l'oméprazole et le lansoprazole. Ainsi, la coadministration de ces agents avec le clopidogrel pourrait être associée à une inhibition compétitive du CYP2C19 et empêcher la formation du métabolite actif du clopidogrel, donc être associée à une perte d'efficacité de ce dernier. Quelles sont les observations qui sous-tendent cette hypothèse?

On sait que le CYP2C19 subit l'influence d'un polymorphisme génétique, on a d'ailleurs relevé 25 variants de ce seul gène. Selon la fonctionnalité de ces allèles, les individus peuvent être catégorisés comme métaboliseurs lents, intermédiaires, normaux ou ultrarapides. Le variant CYP2C19*2 se retrouve chez 75 à 85 % des métaboliseurs lents et possède respectivement une fréquence de 30 %, 15 % et 17 % chez les Asiatiques, les

Caucasiens et les Afroaméricains³. À l'opposé, l'allèle CYP2C19*17 est associé à un phénotype de métaboliseur ultrarapide. La fréquence allélique du variant CYP2C19*17 est estimée à 18 % dans la population caucasienne et africaine et à 4 % chez les Asiatiques⁴.

De nombreuses études ont montré que la présence d'allèles causant une baisse de l'activité du CYP2C19 (par exemple, les allèles CYP2C19*2 et CYP2C19*3) influence la réponse au clopidogrel⁵⁻¹¹. Mega et coll. ont rapporté une relation inverse entre le polymorphisme associé à une baisse de la fonction du CYP2C19 et les niveaux plasmatiques de la forme active du clopidogrel¹². Ils ont démontré que la présence du polymorphisme CYP2C19*2 est associée à une activité plaquettaire résiduelle plus élevée et à une incidence supérieure d'événements cardiovasculaires ischémiques (comme une thrombose du tuteur, un infarctus du myocarde, une revascularisation) et de décès¹³⁻¹⁹.

Récemment, on s'est intéressé au variant CYP2C19*17, lequel augmente l'activité transcriptionnelle de l'enzyme. Ceci résulte en un métabolisme accru des substrats du CYP2C19, comme le clopidogrel. Sibbing et coll. ont observé que l'agrégation plaquettaire était significativement plus faible chez les patients hétérozygotes ou homozygotes porteurs de l'allèle CYP2C19*17 comparativement aux sujets homozygotes porteurs de l'allèle sauvage (CYP2C19*1*1)²⁰. On rapporte que la présence de l'allèle CYP2C19*17 influençait la réponse au clopidogrel et, en plus, que les sujets porteurs de ce variant présentaient un risque de saignements plus grand (3,27 fois plus grand pour les sujets homozygotes CYP2C19*17)^{20,21}. Chez des patients ayant présenté un infarctus du myocarde aigu, on a observé que l'allèle CYP2C19*17 était associé à un effet protecteur quant à la nécessité de procéder à une revascularisation et à une réduction d'événements cardiovasculaires indésirables²².

Véronique Michaud, B.Pharm., Ph.D., stagiaire postdoctorale, Indiana University, School of Medicine, Division of Clinical Pharmacology, Indianapolis, IN, USA

Jacques Turgeon, B.Pharm., Ph.D., professeur titulaire, Faculté de pharmacie, Université de Montréal et Directeur de la recherche, Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM)

En somme, toutes ces études évaluant l'effet des polymorphismes dans le gène CYP2C19 sur la réponse au clopidogrel et les conséquences cliniques qu'ils entraînent confirment que le degré d'activité du CYP2C19 semble jouer un rôle important dans l'efficacité du traitement avec cet antiplaquettaire. Ainsi, ces données probantes indiquent que non seulement un génotype particulier mais aussi des modifications du phénotype du CYP2C19 d'un patient affecteront la réponse de celui-ci au clopidogrel. Les inhibiteurs de la pompe à protons ont donc été dans la mire de plusieurs études s'intéressant au véritable potentiel d'interactions entre ces agents et le clopidogrel.

Tout comme pour les analyses génotypiques, il existe de plus en plus données probantes qui montrent une interaction entre certains inhibiteurs de la pompe à protons et les effets antiplaquetitaires du clopidogrel²³⁻²⁶. Le potentiel d'inhibition de chacun des agents de cette classe n'est cependant pas identique, ce qui a mené à une confusion importante dans la littérature médicale. Ainsi, Sibbing et coll. ont montré que l'agrégation plaquettaire était significativement plus élevée lorsque l'oméprazole est coadministré avec le clopidogrel, alors que le pantoprazole et l'esoméprazole ne modifiaient pas la fonction plaquettaire du clopidogrel²³. Plusieurs études récentes ont corroboré ces différences entre les agents^{27,28}.

En octobre 2010, un article paru dans le *New England Journal of Medicine* soulève une fois de plus la controverse avec le clopidogrel et l'utilisation concomitante des inhibiteurs de la pompe à protons²⁹. Il faut d'abord noté que les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence puisque cette étude a dû être cessée prématurément et n'a donc pas la puissance nécessaire pour supporter certaines conclusions²⁹. Les résultats obtenus démontrent toutefois que le groupe de patients prenant la formulation oméprazole-clopidogrel présentait un risque de saignements gastro-intestinaux moindre que le groupe prenant du clopidogrel avec placebo. Cependant, aucune différence ne fut observée entre les groupes en rapport avec les événements cardiovasculaires, suggérant ainsi le maintien de l'efficacité du clopidogrel²⁹. En plus des contraintes liées à la puissance de l'étude, il faut aussi noter que cette étude a été effectuée avec une formulation particulière d'oméprazole et non avec la formulation régulière. Finalement, l'effet protecteur observé dans le groupe clopidogrel-oméprazole pourrait aussi signifier une diminution d'effet antiplaquettaire du clopidogrel, et non un effet protecteur de l'oméprazole.

Les récentes observations cliniques corroborent les données *in vitro* qui révèlent que l'oméprazole montre un potentiel inhibiteur plus puissant envers le CYP2C19 comparativement à d'autres membres de cette classe pharmacologique, comme le rabéprazole ou le panto-

prazole. Par conséquent, les résultats des études ont démontré une perte des avantages du clopidogrel lorsqu'il est associé à l'oméprazole alors que le pantoprazole ne semble pas modifier les effets bénéfiques antiplaquetitaires du clopidogrel. Pour les autres agents, comme le lansoprazole, le rabéprazole et l'esoméprazole, une incertitude prévaut encore, puisque les études sont peu nombreuses et que le nombre de patients participant à ces études et utilisant l'un des agents autres que l'oméprazole ou le pantoprazole était faible. Cependant, il semble évident qu'un phénotype lent du CYP2C19 expliqué par des variations génotypiques et/ou par une interaction médicamenteuse avec l'oméprazole soit clairement associé à une diminution de l'effet antiplaquettaire et à des répercussions cliniques non désirables. Il demeure que la variabilité dans la réponse au clopidogrel n'est expliquée qu'en partie par ces facteurs, que ce soit les interactions médicamenteuses, dont les inhibiteurs des pompes à protons (principalement l'oméprazole), ou les polymorphismes génétiques, mais que d'autres facteurs, comme l'âge, le sexe, la présence de comorbidités, doivent également être pris en considération dans la prise en charge d'une thérapie avec le clopidogrel.

Pour toute correspondance :

Jacques Turgeon

CRCHUM, Centre hospitalier de

l'Université de Montréal

Hôtel-Dieu, Pavillon Masson

3850, rue St-Urbain, salle 8-107

Montréal (Québec) H2W 1T7

Téléphone : 514 890-8044

Télécopieur : 514 412-7186

Courriel: jacques.turgeon@umontreal.ca

Références

1. Morin N, Parent M, Gélinas V, Gaugin G, Couture I. Un inhibiteur de la pompe à protons pour tous? *Pharmactuel* 2010;43:237-49.
2. Savi P, Zacharyus JL, Delesque-Touchard N, Labouret C, Herve C, Uzabiaga MF, et coll. The active metabolite of clopidogrel disrupts P2Y12 receptor oligomers and partitions them out of lipid rafts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:11069-74.
3. Zhou SF, Liu JP, Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab Rev* 2009;41:89-295.
4. Sim SC, Risinger C, Dahl ML, Aklillu E, Christensen M, Bertilsson L, et coll. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:103-13.
5. Geisler T, Schaeffeler E, Dippon J, Winter S, Buse V, Bischofs C, et coll. CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation. *Pharmacogenomics* 2008;9:1251-9.
6. Hochholzer W, Trenk D, Fromm MF, Valina CM, Stratz C, Bestehorn HP, et coll. Impact of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and of major demographic characteristics on residual platelet function after loading and maintenance treatment with clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2427-34.
7. Hulot JS, Bura A, Villard E, Azizi M, Remones V, Goyenville C, et coll. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006;108:2244-7.

8. Giusti B, Gori AM, Marcucci R, Saracini C, Sestini I, Panicia R, et coll. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism, but not CYP3A4 IVS10 + 12G/A and P2Y12 T744C polymorphisms, is associated with response variability to dual antiplatelet treatment in high-risk vascular patients. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17:1057-64.
9. Frere C, Cuisset T, Morange PE, Quilici J, Camoin-Jau L, Saut N, et coll. Effect of cytochrome p450 polymorphisms on platelet reactivity after treatment with clopidogrel in acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;101:1088-93.
10. Fontana P, Hulot JS, De Moerloose P, Gaussem P. Influence of CYP2C19 and CYP3A4 gene polymorphisms on clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *J Thromb Haemost* 2007;5:2153-5.
11. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, Payne CD, Farid NA, Ernest CS, et coll. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007;5:2429-36.
12. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et coll. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354-62.
13. Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J, et coll. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009;373:309-17.
14. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Chialda LE, Pahl A, Valina CM, et coll. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1925-34.
15. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB, et coll. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA* 2009;302:849-57.
16. Sofi F, Giusti B, Marcucci R, Gori AM, Abbate R, Gensini GF. Cytochrome P450 2C19(*)2 polymorphism and cardiovascular recurrences in patients taking clopidogrel: a meta-analysis. *Pharmacogenomics J* 2010; Epub: sous presse.
17. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et coll. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation* 2009;119(19):2553-60.
18. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Meneveau N, et coll. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;360(4):363-75.
19. Sibbing D, Stegherr J, Latz W, Koch W, Mehilli J, Dorrier K, et coll. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2009;30(8):916-22.
20. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, Schuster T, Braun S, Stegherr J, et coll. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation* 2010;121(4):512-8.
21. Wallentin L, James S, Storey RF, Armstrong M, Barratt BJ, Horrow J, et coll. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010; 376:1320-8.
22. Tiroch KA, Sibbing D, Koch W, Roosen-Runge T, Mehilli J, Schomig A, et coll. Protective effect of the CYP2C19 *17 polymorphism with increased activation of clopidogrel on cardiovascular events. *Am Heart J* 2010;160(3):506-12.
23. 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(4):714-9.
24. 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: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(3):256-60.
25. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009;157(1):148 e1-5.
26. Hulot JS, Collet JP, Silvain J, Pena A, Bellemain-Appaix A, Barthelemy O, et coll. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(2):134-43.
27. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmilko PE, Austin PC, Tu JV, et coll. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009;180(7):713-8.
28. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, 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(9):937-44.
29. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanos A, Schnitzer TJ et coll. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909-17.