

# Les IPP diminuent-ils l'effet anti-agrégant du Plavix ?

JC Delchier (hôpital H Mondor, Créteil)

## Risque de saignement sous clopidogrel

- Pas d'essai randomisé vs placebo
- Etude cas témoin ( Lanas 2006)
  - clodiprogelel RR= 2,8 (ic = 1,9 - 4,2)
  - aspirine RR= 3,7 (ic = 3,0 – 4,5)
- Essai randomisé vs Asp (CAPRIE 1996)
  - clodiprogelel RR= 0,69 (ic = 0,48-1,00)
- Clodiprogelel + Asp vs Asp (Yusuf 2001, active investigators 2009)
  - RR ↗ 85%

## Les IPP diminuent-ils le risque de saignement digestif sous clodiprogel?

- Etude cas témoin: malades qui saignent sous clodiprogel moins souvent sous IPP que les témoins (RR= 0.19, 0.07-0.49) *Lanas 2007*
- Etude randomisée double aveugle oméprazole vs placebo: moins de saignement et de lésions ulcérées (HR= 0.55, 0.36-0.85) *Bhatt 2009*
- Etudes randomisées: sous IPP, réduction des récurrences hémorragiques chez malades sous aspirine *Chan 2001, Lai 2002, Chan 2005, Lai 2006*
- Famotidine réduit le développement d'ulcères sous aspirine *Taha 2009*

**AFSSAPS nov 2007:**  
**RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE**  
**Les antisécrotoires gastriques chez l'adulte**

**4.3 PREVENTION DES LESIONS DIGESTIVES INDUITES PAR L'ASPIRINE A FAIBLE DOSE ( $\leq 300$  MG/JOUR)**

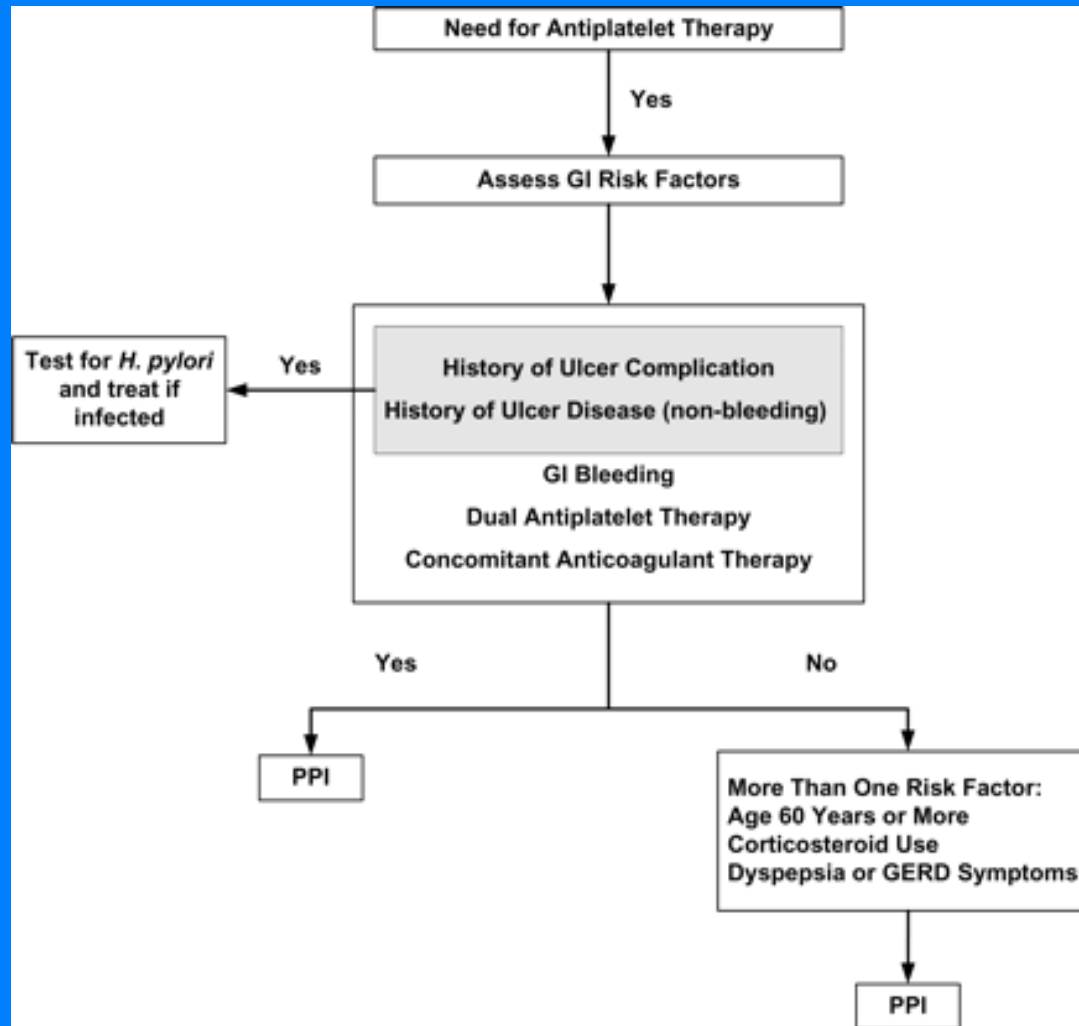
Il n'y a pas actuellement d'argument suffisant pour recommander l'association systématique d'un gastroprotecteur lors de l'utilisation d'aspirine à faible dose (AFD). Les associations AFD-clopidogrel et AFD-AVK augmentent le risque digestif mais il n'y a pas de preuve de l'efficacité des IPP dans ces situations. En revanche chez des patients ayant eu une hémorragie digestive lors d'un traitement par AFD et devant le poursuivre, il est recommandé d'associer systématiquement un IPP, après avoir recherché, et traité si nécessaire, une infection par *Helicobacter pylori* (Grade A).

**7. HEMORRAGIES DIGESTIVES HAUTES D'ORIGINE ULCEREUSE**

**7.2 TRAITEMENT PREVENTIF SECONDAIRE**

Chez les patients ayant fait une hémorragie digestive haute sous antiagrégant plaquettaire, (si le traitement est justifié) il convient de rechercher et traiter une infection par *H. pylori* et de poursuivre un traitement par IPP pendant la période de traitement par antiagrégant (Grade A).

## Steps for minimizing gastrointestinal bleeding



Bhatt, D. L. et al. *Circulation* 2008;118:1894-1909

**Circulation**

Copyright ©2008 American Heart Association

American Heart  
Association   
*Learn and Live*

Paris, le 29 octobre 2009

**La prise concomitante de PLAVIX® (clopidogrel) et d'inhibiteurs de la pompe à protons doit être évitée, sauf en cas de nécessité absolue. Le clopidogrel peut être moins efficace chez les patients prenant cette association.**

Chers Confrères,

Sanofi-aventis et Bristol-Myers Squibb, en accord avec l'Agence Européenne du médicament (EMA) et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), souhaitent vous informer que le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) européen de clopidogrel (PLAVIX®) a été mis à jour. Cette actualisation fait suite à plusieurs études cliniques récemment publiées <sup>(1, 2, 3, 4)</sup> suggérant une interaction possible avec les **inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)** qui pourraient diminuer l'efficacité du clopidogrel. Les rubriques 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 4.5 « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions » du RCP de PLAVIX® précisent désormais que **la prise concomitante d'un IPP et de PLAVIX® doit être évitée, sauf en cas de nécessité absolue.**

En revanche, il n'y a pas d'élément, métabolique ou épidémiologique, suggérant l'existence d'une telle interaction avec les autres substances réduisant l'acidité gastrique, comme les antagonistes des récepteurs H2 (hormis la cimétidine) ou les antiacides.

Les patients doivent continuer à prendre PLAVIX® conformément à leur prescription.

#### **Informations complémentaires**

Le clopidogrel est une prodrogue. Il est métabolisé par le foie, en partie par le cytochrome P450 2C19 (CYP2C19), avant d'être biologiquement actif dans la prévention des événements thrombotiques artériels.

Les IPP (indiqués dans la prévention et le traitement de l'ulcère gastro-duodéal et du reflux gastro-oesophagien) peuvent inhiber l'activité du CYP2C19. Bien que l'inhibition du CYP2C19 se manifeste différemment selon l'IPP, une interaction serait possible pour tous les médicaments de cette classe.

Outre les IPP, d'autres médicaments inhibent le CYP2C19 (fluvoxamine, fluoxétine, moclobémide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, ciprofloxacine, cimétidine, carbamazépine, oxcarbazépine et chloramphénicol). A noter que seuls les IPP ont été impliqués à ce jour dans des études pharmacopépidémiologiques.

De plus, les variations génétiques du CYP2C19, qui peuvent être la cause d'une réponse variable dans l'efficacité du clopidogrel, sont également mentionnées dans les rubriques 4.2 « Posologie et mode d'administration », 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques » et 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques » du RCP de PLAVIX®.

# Métabolisme du clopidogrel

- Clopidogrel= prodrogue métabolisée par le cytochrome P450(CYP)
- Blocage du récepteur P2Y12 des plaquettes
- Durée de vie courte dans le plasma
- Effet pharmacodynamique prolongé (plusieurs jours)
- Rôle important du CYP2C19
- Polymorphisme génétique: mauvais métaboliseurs homozygotes( asiatiques, très peu de caucasiens), hétérozygotes (16 à 37% des caucasiens)

# Métabolisme des IPP

- Prodrogues transformées en médicament actif en milieu acide dans la cellule pariétale
- Demi-vie plasmatique: 0,5- 2 H
- Effet pharmacodynamique 36 H
- Métabolisme hépatique CYP2C19
- Inhibition compétitive du métabolisme du clodiprogele: forte pour Ome et Lanso  
plus faible pour Panto et Rabé



# Variations de l'index de réactivité plaquettaire entre J0 et J7

	IRP J0 (%)	IRP J7 (%)	Variation de l'IRP (%)
Groupe placebo	83,2	39,8	- 43,3 %
Groupe oméprazole	83,9	51,4	- 32,6 %
p	Non significatif	0,0001	0,0001

IRP : index de réactivité plaquettaire

Gilard M 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;51:256-60.

## Effet des IPP sur la survenue d'accidents vasculaires chez les malades sous clopidogrel

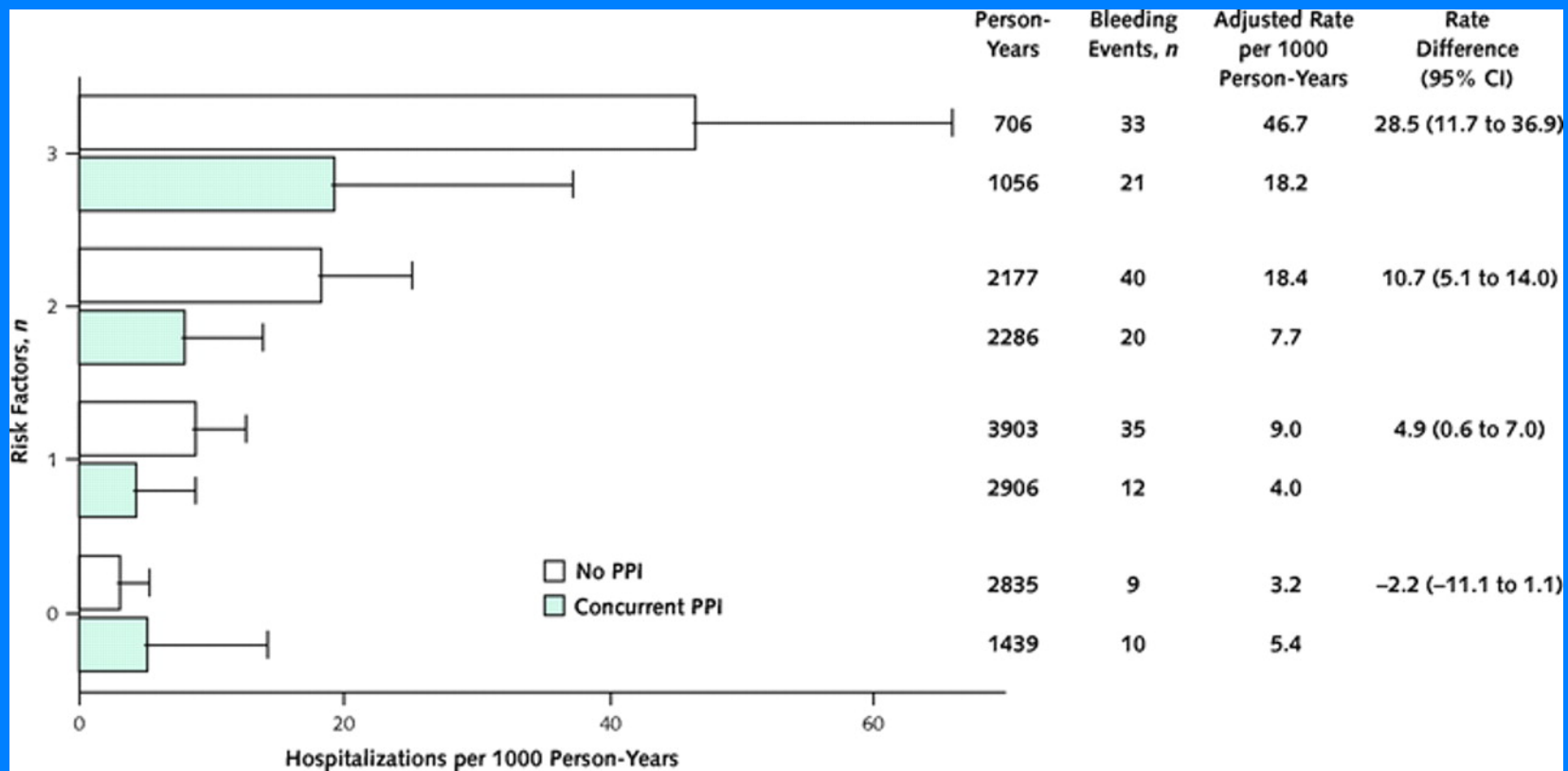
Auteurs	Type d'étude	population	End point	N	Résultats
Bhatt 2009	Double aveugle randomisé	IM ou stent	IM, AVC, stent, décès	IPP: 1801 Placebo : 1826	HR= 1.02 (0.70-1.51)
Pezalla 2008	Cohorte rétrospectif	<65 ans Sous clodiprogel	IM (1 an)	Non IPP : 4800 Low IPP : 712 High IPP : ?	1.38% 3.08% 5.03% Comorbidités différentes
Juurlink 2009	Cas-témoin niché	IM >65 ans	Décès ou réadmission Ajustement: age....	Cas : 734 (IPP : 194) Témoins : 2057 (IPP : 424)	OR= 1.27 (1.03-1.57) Panto OR= 1.02 Autres IPP= 1.40
Ho 2009	Cohorte rétrospectif	IM	Décès ou readmission	IPP : 5244 Sans IPP : 2961	OR= 1.25 (1.11- 1.41) Rabe > Ome
Stanek 2009	Cohorte rétrospectif	stent	IM, AVC, stent, décès	IPP : 6828 Sans IPP : 9862	HR= 1,51 (1.39-1.64) Ts IPP
Dunn 2008	Cohorte rétrospectif dans RCT	stent	IM, AVC, décès (1 an)	IPP : 366 Sans IPP : 1750	Clopidogrel+IPP vs clopidogrel OR= 1,63 (1,02-2,63) Plac + IPP vs placebo OR= 1,55 (1,03-2,34)
O'Donoghue 2009	Cohorte rétrospectif dans RCT	stent	IM, AVC, décès	IPP: 2257 Sans IPP : 4538	HR= 0,94 (0,80-1,11) Ts IPP idem
Simon 2009	Cohorte	IM	IM, AVC, stent, décès	IPP: 1606 Sans IPP : 602	IPP pas d'effet significatif en analyse multivariée
Stockl 2010	Cohorte rétrospectif Cas-témoin	IM, stent	IM, stent	IPP= 1033 Sans IPP : 1033	HR= 1,93 (1,05-3,54)

# Effet des IPP sur la prévention des hémorragies digestive et la survenue de complications vasculaires sous clodiprogel

*Ray W A et al. Ann Intern Med 2010;152:337-345*

- Une seule étude de cohorte rétrospective sur 20596 malades (7593 sous IPP)
- 50% de réduction des hémorragies digestives (HR= 0.50, 0.39-0.65)
- Risque de complication vasculaire non différent (HR= 0.99, 0.82-1.19)  
Sous groupe des indications de stent (HR= 1.01, 0.76-1.34)

**Risk for hospitalizations for gastroduodenal bleeding in current users of clopidogrel, according to concurrent use of PPIs. "Rate Difference" is for nonusers of PPIs versus current users and is adjusted for potential confounders.**



Facteurs de risque: âge > 65 ans, antécédents de Maladie ulcéreuse ou de saignement digestif haut anticoagulants, corticostéroïdes, AINS, hospitalisation dans la dernière année

Ray W A et al. Ann Intern Med 2010;152:337-345

# Que retenir de ces études ?

- Suspicion de diminution d'effet préventif des complications vasculaires
- Pas de conclusion définitive
  - études rétrospectives
  - La seule étude randomisée est négative
  - Nombreux facteurs confondants notamment IPP donnés aux malades les plus graves
- Nécessité de mettre en balance risque hémorragique et risque vasculaire
- Tenter de minimiser les risques d'interférences

## Comment minimiser les risques d'interférences?

- Les 2 médicaments ont une durée de vie plasmatique courte
- Séparation de 12-15 H devrait prévenir toute interférence
- Chez les métaboliseurs lents IPP peuvent<sup>^</sup>tre encore présents dans le plasma à 12 h alors que la présence du clodiprogele dans le plasma n'excède pas 4-6 h.
- Les IPP sont plus efficaces si pris avant le repas
- Suggestion: prise d'IPP avant le petit déjeuner et prise de clodiprogele au coucher ou IPP avant diner et clodiprogele à midi.