

INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

Date de l'évaluation: septembre 2022

Les inhibiteurs de la pompe à protons autorisés en Suisse sont:

- oméprazole
- esoméprazole
- pantoprazole
- lansoprazole
- dexlansoprazole
- rabéprazole

Les indications sont similaires pour l'oméprazole, l'esoméprazole et le pantoprazole (1). Plusieurs revues systématiques n'ont pas trouvé de différence d'efficacité entre ces IPP pour le traitement de l'oesophagite de reflux et de l'ulcère gastro-duodénal (2, 3).

L'esoméprazole 20 mg/j est indiqué pour le traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique, la prophylaxie à long terme des récurrences de l'œsophagite, l'éradication d'*Helicobacter pylori* et la prévention des ulcères gastro-duodénaux. L'esoméprazole 40 mg/j est indiqué pour le traitement curatif des ulcères gastriques imputables à un traitement par un AINS, et le syndrome de Zollinger-Ellison. Le pantoprazole 20 mg/j est indiqué pour la maladie de reflux gastro-œsophagien légère et le traitement et la prévention des récurrences de l'œsophagite par reflux. Le pantoprazole 40 mg/j est indiqué pour l'éradication de *Helicobacter pylori*, le traitement de l'ulcère gastro-duodénal, l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien et la prévention des ulcères gastro-duodénaux induits par les AINS, et le syndrome de Zollinger-Ellison.

Interaction avec clopidogrel et voriconazole

Le clopidogrel est une prodrogue, qui doit être métabolisée par les cytochromes P450 pour produire le métabolite actif qui inhibe l'agrégation plaquettaire en inhibant sélectivement et irréversiblement la liaison de l'adénosine diphosphate (ADP) à son récepteur plaquettaire P2Y₁₂ et l'activation consécutive du complexe GPIIb/IIIa par l'ADP (1). Le clopidogrel est métabolisé par plusieurs cytochromes P450 pour conduire à la formation du métabolite actif. Ce métabolite actif serait principalement formé sous l'action du cytochrome CYP2C19 avec la contribution en moindre partie de plusieurs autres cytochromes (1). La synthèse du métabolite actif et donc l'efficacité antiagrégante du clopidogrel peuvent ainsi être modifiées en cas d'administration concomitante de médicaments inhibant le CYP2C19. Diverses études pharmacocinétiques ont mis en évidence une possible interaction entre le clopidogrel et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), en particulier l'oméprazole et l'esoméprazole. En effet, les IPP inhiberaient la formation du métabolite actif du clopidogrel, conduisant ainsi à une diminution de l'effet antiagrégant plaquettaire et à une augmentation des risques cardiovasculaires (3,6–8). Parmi les IPP, le pantoprazole a le plus faible potentiel inhibiteur du

CYP2C19 in vitro et quelques études suggèrent que cette molécule ne causerait pas d'effet significatif sur l'effet antiplaquettaire du clopidogrel, voire le préconise comme alternative au traitement (2,5–7).

A l'heure actuelle, les résultats des études testant l'influence de cette possible interaction sur l'aggrégation plaquettaire et/ou le risque d'événements cardiovasculaires, de même que les études évaluant la substitution de l'(és)oméprazole par le pantoprazole sont contradictoires. Une méta-analyse de 11 études, pour la plupart observationnelles et rétrospectives (8), publiées entre 2012 et 2016, portant sur un total de 84'729 patients après revascularisation coronaire, met en évidence une augmentation statistiquement significative des événements cardiovasculaires majeurs à long-terme (OR = 1.37 ; IC95 % = 1.23-1.53), des infarctus du myocarde (OR = 1.41 ; IC95 % = 1.26-1.57) et des thromboses de stent (OR = 1.38 ; IC95 % = 1.13-1.7) mais pas de différence statistiquement significative de la mortalité à long terme chez les patients prenant un IPP (oméprazole, ésomeprazole, lansoprazole, pantoprazole ou rabeprazole) en association avec le clopidogrel comparé à ceux sans IPP. Une méta-analyse de 27 études randomisées contrôlées ou observationnelles, publiées entre 2009 et 2016, portant sur un total de 156'823 patients n'a pas mis en évidence d'élévation du risque cardiovasculaire lors d'association d'un IPP (omeprazole, pantoprazole, esomeprazole, lansoprazole ou rabeprazole) et du clopidogrel, conduisant les auteurs à conclure qu'aucune précaution n'était à ce jour nécessaire lors de la co-prescription de ces deux molécules (9). Compte tenu du fait que le clopidogrel et l'(és)oméprazole ont tous deux une demi-vie courte et sont rapidement métabolisés, plusieurs auteurs ont avancé l'hypothèse qu'une administration différée de 12-20 heures permettrait en théorie d'empêcher l'inhibition compétitive au niveau du CYP2C19 et de minimiser ainsi le risque d'interaction (11). Cependant, d'autres études ne montrent pas cet avantage à séparer les temps d'administration du clopidogrel et de l'IPP (7,12,13).

Le voriconazole est métabolisé par le CYP2C19. Dans une étude clinique multicentrique prospective sur l'impact pharmacocinétique de différents IPPs sur le métabolisme du voriconazole, la concentration du voriconazole était significativement plus basse chez les patients traités par pantoprazole (1.44 ± 1.22 µg/mL) que chez les patients traités par oméprazole (2.67 ± 1.88 µg/mL) (16).

Ainsi, les indications et l'efficacité thérapeutique des différents IPPs sont similaires. Il existe une interaction médicamenteuse possible entre les IPP et le clopidogrel via le CYP2C19 qui engendre un risque de diminution de la formation du métabolite actif du clopidogrel et donc de son efficacité antiagrégante. En pratique, il est recommandé chez les patients sous clopidogrel d'opter pour du pantoprazole, qui inhibe en principe moins le CYP219 que les autres IPPs.

Références

1. <http://www.swissmedicinfo.ch/>
2. Therapeutics Initiative. A systematic review of the comparative effectiveness of proton pump inhibitors for the treatment of adult patients with gastroesophageal reflux disease or peptic ulcer disease. 2016; British Columbia Ministry of Health, Pharmaceutical Services Division. <http://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/health-drugcoverage/pharmacare/derp-ppi.pdf>
3. Comparative effectiveness and acceptability of the FDA-licensed proton pump inhibitors for erosive esophagitis Mei-Juan Li, MS,a Qing Li, PhD,b,* Min Sun, MD, PhD,c,d and Li-Qin Liu, MSa Medicine (Baltimore). 2017 Sep; 96(39): e8120. doi: 10.1097/MD.00000000000008120

4. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost.* avr 2009;101(4):714 9.
5. Mizia-Stec K, Haberka M, Mizia M, Lasota B, Kunecki M, Gieszczyk K, et al. Effects of pantoprazole on dual antiplatelet therapy in stable angina pectoris patients after percutaneous coronary intervention. *Pharmacol Rep PR.* 2012;64(2):360 8.
6. Chen C-H, Yang J-C, Uang Y-S, Lin C-J. Differential inhibitory effects of proton pump inhibitors on the metabolism and antiplatelet activities of clopidogrel and prasugrel. *Biopharm Drug Dispos.* juill 2012;33(5):278 83.
7. Drug interaction: Clopidogrel and PPIs. *Med Lett Drugs Ther.* 27 2017;59(1515):39 40.
8. Bundhun PK, Teeluck AR, Bhurtu A, Huang W-Q. Is the concomitant use of clopidogrel and Proton Pump Inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular outcomes following coronary angioplasty?: a systematic review and meta-analysis of recently published studies (2012 - 2016). *BMC Cardiovasc Disord.* 05 2017;17(1):3.
9. Demcsák A, Lantos T, Bálint ER, Hartmann P, Vincze Á, Bajor J, et al. PPIs Are Not Responsible for Elevating Cardiovascular Risk in Patients on Clopidogrel—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol* [Internet]. 2018 [cité 20 nov 2019];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2018.01550/full>
10. Ford NF. The Metabolism of Clopidogrel: CYP2C19 Is a Minor Pathway. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(12):1474 83.
11. Laine L, Hennekens C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? *Am J Gastroenterol.* janv 2010;105(1):34 41.
12. Wedemeyer R-S, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf.* avr 2014;37(4):201 11.
13. Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S, Ollier C, Nicolas O, Bergougnan L, et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther.* janv 2011;89(1):65 74.
14. <https://pharmacie.hug.ch/>
15. Lin HJ, Lo WC, Cheng YC, Perng CL. Effects of 3-day IV pantoprazole versus omeprazole on 24-hour intragastric acidity at 3 days in Chinese patients with duodenal ulcer: A single-center, prospective, randomized, comparative, pilot trial. *Clin Ther.* 2006 Sep;28(9):1303-7.
16. A multicentre prospective study evaluating the impact of proton-pump inhibitors omeprazole and pantoprazole on voriconazole plasma concentrations. Blanco Dorado S, Maroñas Amigo O, Latorre-Pellicer A, Rodríguez Jato MT, López-Vizcaíno A, Gómez Márquez A, Bardán García B, Belles Medall D, Barbeito Castiñeiras G, Pérez Del Molino Bernal ML, Campos-Toimil M, Otero Espinar F, Blanco Hortas A, Zarra Ferro I, Carracedo Á, Lamas MJ, Fernández-Ferreiro A. *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Aug;86(8):1661-1666. doi: 10.1111/bcp.14267. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32110830