



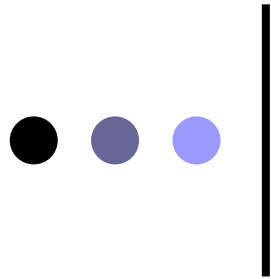
# Association

# Clopidogrel et IPP

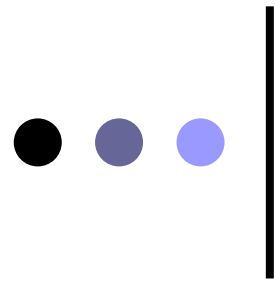


## Cas signalé au CRPV

- 26/03/2014: patient de 72 ans (diabétique, hypertendu avec une hyperlipidémie, surpoids ...) hospitalisé pour une douleur thoracique angineuse typique à 6 h du matin
- Thrombolyse + coronarographie → **angioplastie** de l'IVA moyenne avec implantation d'un **stent actif**
- Complication par une FA
- 07/04/2014: patient sort sous **clopidogrel** (PLAVIX®), **acétylsalicylate de lysine** (KARDEGIC® 75), **ésoméprazole** (INEXIUM®)



- 09/04/2014: réhospitalisation du patient à la suite d'une asthénie intense soudaine avec douleur rétrosternale et constrictive, irradiant dans les mâchoires
- Nouvelle coronarographie en urgence → **occlusion aiguë de l'IVA moyenne au niveau du stent actif**
- Recanalisation sans stent
- 15/04/2014: PLAVIX® remplacé par BRILIQUE®
- Evolution clinique favorable



# Clopidogrel

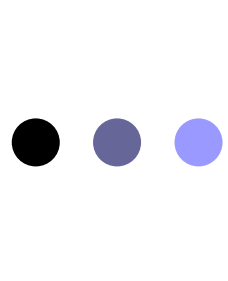
(PLAVIX® et ses génériques)

- Indiqué et largement utilisé en association avec l'aspirine comme **antiagrégant plaquettaire**
- Pour prévenir une thrombose artérielle après la pose d'un stent ou après un syndrome coronaire aigu



# Mécanisme d'action du Clopidogrel

- Prodrogue qui nécessite une bioactivation par les cytochromes **P450 2C19**, 3A4 et 1A2
- Le métabolite actif se fixe sur les récepteurs des plaquettes pour exercer son effet antiagrégant
- Le **CYP 2C19** joue un rôle majeur dans cette action mais présente un polymorphisme (porteurs de l'allèle CYP2C19\*2) → moins bonne réponse de l'effet antiagrégant voire même risque d'inefficacité



# Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

- **Les plus courants:** oméprazole, ésoméprazole, rabéprazole, pantoprazole, lansoprazole.
- Structure chimique et mécanisme d'action similaires et efficacité comparable
- Indiqués dans le traitement et la prévention de l'œsophagite de reflux, de l'ulcère gastro duodénal, pour l'éradication d' *Helicobacter pylori*,...



# Mécanisme d'action des IPP

- Métabolisés par le cytochrome P450
  - Fortement par le CYP2C19
  - Faiblement par le CYP3A4
- La plupart des IPP ont un **potentiel inhibiteur du CYP2C19**



## Interaction pharmacocinétique clopidogrel/IPP

- Le clopidogrel et les IPP agissent tous au niveau du CYP2C19
- Les IPP réduisent la transformation de la prodrogue clopidogrel en produit actif
- **Diminuent l'efficacité antiagrégante du clopidogrel**





## En clinique

- L'administration d'IPP en complément du clopidogrel ou de l'association clopidogrel/aspirine est courante dans le but de **diminuer le risque d'hémorragie gastro-intestinale**
- Mais le risque d'inefficacité du clopidogrel n'est pas négligeable



# Comment limiter les risques ?

- **Privilégier les anti H2** chez les patients sous clopidogrel (mais inefficaces pour diminuer le risque de saignements gastro intestinaux)
- **Décaler l'horaire de prise** (1/2 vie très courte → 1 h pour clopidogrel et 1 à 2 h pour les différents IPP)
- **Recommander un usage prudent** et respectueux des indications reconnues **des IPP**
- **Remplacer le clopidogrel** par un autre antiagrégant (ex: ticagrelor)



## Conclusion sur le rapport B/R de l'association clopidogrel/IPP

- Clopidogrel seul : plus de risque de saignements gastro-intestinaux
- Clopidogrel + IPP : risque d'inefficacité du clopidogrel
- Susceptibilité génétique du CYP 2C19 : risque d'inefficacité du clopidogrel