

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

2020-2021

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le vendredi 30 avril 2021 à POITIERS
par Mademoiselle SIMONET Aurore
née le 14 août 1995 à Thouars (79)

Interaction entre les antiagrégants plaquettaires et les inhibiteurs de la pompe à protons
--

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur SEGUIN François, UFR Médecine
Pharmacie Poitiers

Membres : Monsieur BAY Mathieu, pharmacien hospitalier au CHU de
Poitiers
Monsieur BINSON Guillaume, assistant hospitalier universitaire
au CHU de Poitiers
Madame BAUD Laetitia, pharmacien d'officine à Poitiers
Madame CHATELIN Adeline, cardiologue à Poitiers

Directeur de thèse : Monsieur BAY Mathieu
et son co-directeur : Monsieur BINSON Guillaume

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

2020-2021

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le vendredi 30 avril 2021 à POITIERS
par Mademoiselle SIMONET Aurore
née le 14 août 1995 à Thouars (79)

**Interaction entre les antiagrégants plaquettaires et
les inhibiteurs de la pompe à protons**

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur SEGUIN François, UFR Médecine
Pharmacie Poitiers

Membres : Monsieur BAY Mathieu, pharmacien hospitalier au CHU de
Poitiers
Monsieur BINSON Guillaume, assistant hospitalier universitaire
au CHU de Poitiers
Madame BAUD Laetitia, pharmacien d'officine à Poitiers
Madame CHATELIN Adeline, cardiologue à Poitiers

Directeur de thèse : Monsieur BAY Mathieu
et son co-directeur : Monsieur BINSON Guillaume

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Guylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHARVET Caroline, MCU, physiologie
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)

- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

Maîtres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

Enseignants d'anglais

- DEBAIL Didier

REMERCIEMENTS

A mon maître de thèse,

Monsieur Bay, merci de m'avoir fait l'honneur d'encadrer cette thèse, merci pour votre dévouement et votre implication. Recevez toute ma reconnaissance et mon plus grand respect.

A mon co-directeur de thèse,

Merci à Monsieur Binson pour sa collaboration et d'avoir accepté de co-diriger cette thèse. Recevez l'assurance de toute ma reconnaissance.

A mes jurys,

Merci à Monsieur Seguin de présider ce jury et d'analyser le travail effectué pour la rédaction de cette thèse. Recevez mes sincères remerciements.

Merci à Laëtitia d'avoir accepté de faire partie de mon jury, c'est un honneur pour mon travail. Merci pour tous les conseils que tu as pu m'offrir durant mon parcours universitaire mais aussi pour ton soutien.

Merci à Adeline pour sa présence au sein de mon jury afin d'évaluer mon travail.

A mes confrères,

Merci à l'ensemble de l'équipe de la pharmacie Bourdois, merci de m'avoir accompagnée durant le début de mon parcours, merci pour les bases de la formation qui m'ont été d'un avantage considérable pour la suite. Merci pour votre coopération et soyez assurés de ma reconnaissance.

Merci à l'équipe de la pharmacie Barthélémy Brissard pour m'avoir accueillie dans votre équipe et donné le goût des saisons. Grâce à vous, j'ai pu enrichir ma formation et gagner une assurance concernant les conseils estivaux.

Merci à toute l'équipe de Nieuil L'Espoir, votre soutien et vos connaissances m'ont été d'une aide précieuse pour terminer mon parcours avec confiance. Vous avez su me faire prendre confiance en moi et je vous en suis entièrement reconnaissante. Une équipe formidable avec qui mon stage de six mois n'a été qu'enrichissant !

Merci à la pharmacie Asselin Scanu pour m'avoir bien intégrée à La Rochelle, c'était un plaisir de travailler avec vous. Gardez votre bonne humeur et merci pour votre confiance durant mes premiers mois en tant que pharmacien.

Merci à la pharmacie du Minage pour cette expérience inédite dans le monde des plantes. Equipe très sympathique et m'ayant beaucoup appris dans ce domaine.

A ma famille,

Sans vous je ne serais pas arrivée jusqu'ici, merci de m'avoir accompagnée durant toutes mes études pour atteindre mon objectif. Merci de m'avoir soutenue et encouragée tout au long de mon parcours. Je suis très reconnaissante pour tout ce vous m'avez offert. Merci de m'avoir fait grandir dans un cocon familial propice à la réussite.

A mes amis,

Merci à Manon, Sarah, Charlotte, Margot, Mélanie, Lucie pour ces dernières années ensemble et pour toutes les soirées partagées. Que de bons souvenirs et un soutien indispensable pour la réussite de mes études. Je vous souhaite le meilleur pour la suite et à très vite pour de nouveaux événements.

Merci à Clémence et Benjamin pour avoir toujours été d'un soutien mémorable. Merci pour votre écoute et pour tous les moments drôles occasionnés.

Merci à mes amies d'enfance, Emma, Dorine, Anaïs pour tous ces moments partagés ensemble, un soutien inestimable après 25 années passées. Merci pour toutes ces soirées de rire, de bonheur, tellement de souvenirs qui me mettent en joie. Merci d'avoir toujours été là. Vous êtes les meilleures.

Merci à Alban, Louise, Chloé, Margaux pour être toujours à mes côtés. Merci pour tous les bons moments partagés. Merci pour votre positivité et votre joie de vivre.

Merci beaucoup à Caroline pour l'aide apportée à la fin de ce travail. Quel plaisir d'avoir travaillé avec toi à La Rochelle, je suis heureuse de te compter parmi mes amies.

Merci à mes amis de la course, Laure, Anaïs, Arnaud, pour tous ces entraînements et ce soutien mutuel qui ont su m'offrir un courage et une force indispensables. Merci pour toutes ces courses partagées à divers endroits, avec différents paysages mais toujours plus agréables les unes que les autres.

Merci à Louis et Saskia pour leurs encouragements à la fin de la rédaction de cette thèse mais aussi pour toutes les merveilleuses journées passées en Corse. A toutes celles qui arrivent !

Un grand merci à Olivia pour son soutien, son aide à la mise en page ainsi que pour la relecture de mon travail.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	
ABREVIATIONS.....	
INTRODUCTION.....	1
I/ Présentation et épidémiologie des inhibiteurs de la pompe à protons et des antiagrégants plaquettaires.....	2
I.1. Inhibiteurs de la pompe à protons.....	2
I.1.a) Historique.....	2
I.1.b) Présentation.....	2
I.1.c) Indications des IPP.....	3
I.1.d) Recommandations des IPP.....	3
I.1.e) Sujets à risque et IPP.....	7
I.1.f) Utilisation hors AMM des IPP.....	9
I.2. Les antiagrégants plaquettaires.....	9
I.2.a) Historique.....	9
I.2.b) Présentation.....	9
I.2.c) Précautions d'emploi.....	11
I.2.d) Indications.....	12
I.3. Epidémiologie des inhibiteurs de la pompe à protons.....	14
I.3.a) Place des IPP.....	14
I.3.b) Mésusage des inhibiteurs de la pompe à protons.....	15
I.3.c) Effets indésirables et interactions médicamenteuses.....	19
I.4. Epidémiologie des antiagrégants plaquettaires.....	22
I.4.a) Place des antiagrégants plaquettaires.....	22
I.4.b) Mésusage des antiagrégants plaquettaires.....	22
I.4.c) Effets indésirables.....	22
II/ Est-il nécessaire de prescrire un IPP avec un antiagrégant plaquettaire ?.....	23
II.1. Gastroprotection.....	23
II.1.a) Mécanisme des atteintes digestives.....	23
II.1.b) Facteurs de risque et antécédents hémorragiques.....	24
II.1.c) Prévention primaire et secondaire.....	28
II.2. Les recommandations.....	29
III/ Prescrire un IPP diminue-t-il l'action des antiagrégants plaquettaires ?.....	30
III.1. Interaction entre le clopidogrel et les inhibiteurs de la pompe à protons.....	30

III.1.a) Mécanismes d'action de l'interaction.....	30
III.1.b) Polymorphisme génétique.....	33
III.1.c) Pharmacocinétique.....	34
III.1.d) Impact clinique.....	37
III.1.e) Notion de différences entre les IPP	41
III.2. Interaction entre l'aspirine et les inhibiteurs de la pompe à protons.....	43
III.3. Autres antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs de la pompe à protons...	45
III.4. Double antiagrégation plaquettaire et inhibiteurs de la pompe à protons. .	47
CONCLUSION.....	55
BIBLIOGRAPHIE.....	
RESUME.....	

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Illustration 1: Mécanisme d'action des IPP, pharmacomedicale.org.....	2
Illustration 2: Recommandations IPP par la HAS, juin 2009.....	4
Illustration 3: Recommandations IPP dans le cadre d'un RGO selon la HAS, juillet 2011.....	4
Illustration 4: Recommandations IPP dans le cadre d'un RGO par la HAS, juillet 2011.....	5
Illustration 5: Recommandations ulcère duodénal, vidal, février 2021.....	7
Illustration 6: Recommandations IPP par voie orale chez la personne âgée, Omedit Centre Val de Loire, mai 2017.....	8
Illustration 7: Mécanisme d'action des antiagrégants plaquettaires, pharmacomédicale.com.....	10
Illustration 8: Recommandations de la double antiagrégation plaquettaire par European Society of Cardiology, 2017.....	12
Illustration 9: Recommandations de la double antiagrégation plaquettaire par European Society of Cardiology, 2017.....	13
Illustration 10: Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons, ANSM, décembre 2018.....	15
Illustration 11: Déprescription des IPP, Omedit Centre val de Loire Commission gériatrie, juin 2018.....	19
Illustration 12: D'après l'article de Gilles Macaigne, Effets secondaires des IPP au long cours, 2018.....	20
Illustration 13: Mécanismes impliqués dans le risque osseux des IPP, d'après l'article de Yang et al. publié dans Gastroenterologie 2010.....	21
Illustration 14: Métabolisme du clopidogrel.....	31
Illustration 15: Métabolisme des IPP d'après l'article de Scott et al., 2014.....	32
Illustration 16: Métabolisme du prasugrel.....	46
Illustration 17: Métabolisme du ticagrelor.....	47
Illustration 18: Variation du taux de ré-hospitalisation pour SCA en fonction de l'anti-acide utilisé.....	52

ABREVIATIONS

ADP : Adénosine DiPhosphate

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

AUC : Area Under the Curve = Aire Sous Courbe

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

COX : Cyclo-Oxygénase

DAPT : Double Antiagrégation Plaquettaire

EMA : European Medicines Agency

ESC : European Society of Cardiology

FDA : Food and Drug Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons

RGO : Reflux Gastro-Oesophagien

SMR : Service Médical Rendu

TVR : Target Vessel Revascularisation = Revascularisation du vaisseau cible

INTRODUCTION

Apparus en 1987 sur le marché, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ont supplanté les anti-histaminiques H2 (anti-H2), traitement de référence concernant les maladies ulcéreuses, et les autres anti-acides. Cette classe de médicament est actuellement une des plus prescrites en France. Au fil des années, des effets indésirables au long cours ont été détectés chez les patients traités par IPP. Leur consommation n'a pourtant pas cessé d'augmenter ces dernières années.

Le clopidogrel, apparu en 1998, chef de file des anti-agrégants plaquettaires, est très utilisé en cardiologie. Cette famille thérapeutique, de part ses nombreux mécanismes d'action, intervient dans la prise en charge athéro-thrombotique et participe à la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire. Le clopidogrel est fréquemment prescrit en association avec l'aspirine pour la réduction des événements athérothrombotiques chez des patients après un syndrome coronarien aigu ou une intervention coronarienne percutanée.

Ces deux classes de médicaments ont une place importante dans les stratégies thérapeutiques et font l'objet de nombreuses recommandations. Cependant, elles sont parfois surprescrites entraînant ainsi un mésusage.

Du fait de l'augmentation du risque hémorragique par les antiagrégants plaquettaires, ces médicaments sont couramment utilisés en association avec les inhibiteurs de la pompe à protons dans la prévention des lésions gastro-duodénales. Est-il nécessaire de prescrire un IPP pour pallier ce risque ? S'agit-il d'une recommandation systématique ou est-il préférable de les prescrire uniquement pour des personnes présentant des facteurs de risque hémorragiques ?

Une interaction potentielle avait été soulevée par la FDA et l'EMA concernant l'oméprazole et le clopidogrel. Les inhibiteurs de la pompe à protons sont des médicaments très prescrits, certains patients se retrouvent alors sous antiagrégants plaquettaires et IPP pour des indications indépendantes. Quel est l'impact des IPP sur les anti-agrégants plaquettaires dans ce cas ?

I/ Présentation et épidémiologie des inhibiteurs de la pompe à protons et des antiagrégants plaquettaires

I.1. Inhibiteurs de la pompe à protons

I.1.a) Historique

Mis sur le marché pour la première fois en 1989, l'oméprazole connu sous la spécialité Mopral® est devenu le chef de file de cette classe. A partir de 2003, les génériques de cette spécialité sont apparus. Avant l'apparition de cette famille thérapeutique, il n'existait sur le marché que les anti-H2 et les pansements gastriques. En septembre 1996, l'oméprazole représentait un progrès thérapeutique majeur dans la prévention des récives ulcéreuses. L'ASMR était de III en 1997 dans la prise en charge des effets indésirables digestifs des AINS. Le lansoprazole mis sur le marché en 1990, possédait un ASMR V par rapport à l'oméprazole en 2001. Le pantoprazole arrivé en 1995 sur le marché, ne présentait pas d'ASMR par rapport aux autres inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dans les indications de l'AMM, de même pour le rabéprazole, apparu un peu plus tard sur le marché en 1998. En 2000, l'ésoméprazole obtient un ASMR IV comparé à l'oméprazole pour des effets maximaux plus rapides. Dans le traitement du syndrome de Zollinger Ellison, son ASMR est de V par rapport aux autres molécules. Tous les IPP possédaient un SMR important dans les indications de l'AMM. Seul l'oméprazole a obtenu un SMR insuffisant dans le traitement d'entretien de l'ulcère duodénal chez les patients non infectés par *Helicobacter pylori* ou chez qui l'éradication n'a pas été possible. Dans les autres indications le SMR demeurait important.

I.1.b) Présentation

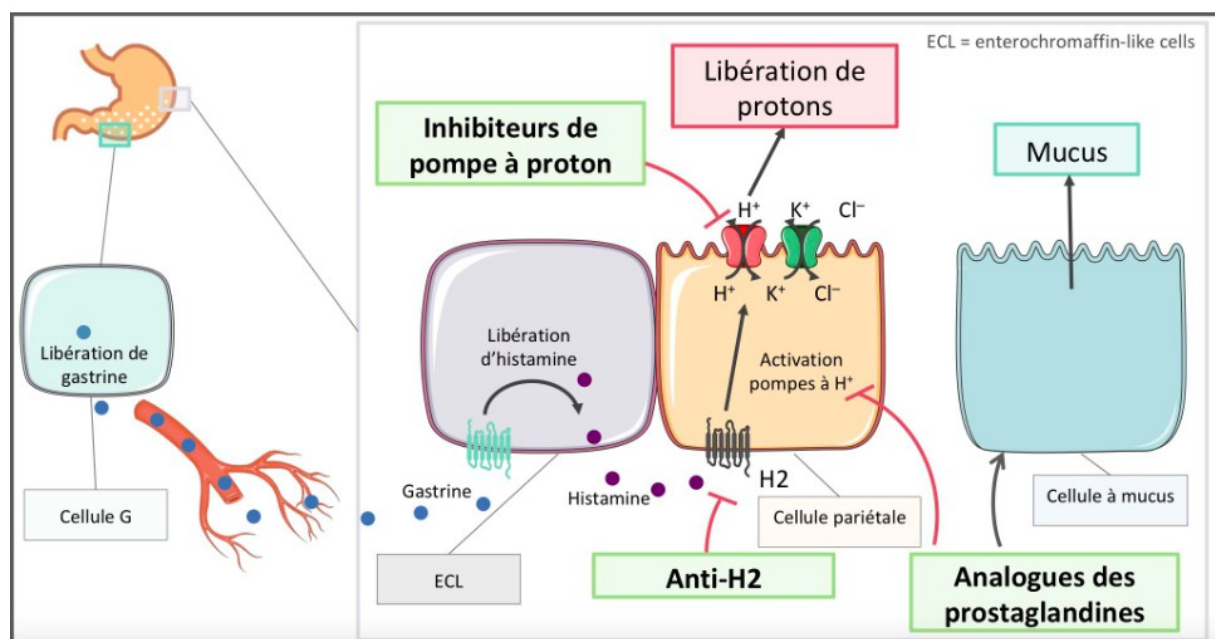


Illustration 1: Mécanisme d'action des IPP, pharmacomedicale.org

Les cinq molécules existantes sont l'ésoméprazole (Inexium®), le lansoprazole (Lanzor®, Ogast®, Ogastoro®), l'oméprazole (Mopral®), Le pantoprazole (Eupantol®, Inipomp®) et le rabéprazole (Pariet®). Les inhibiteurs de la pompe à protons agissent en inhibant la pompe à protons (H⁺/K⁺ ATPase) située sur le pôle apicale des cellules pariétales. Le milieu acide des canalicules des cellules pariétales provoquent leur transformation en forme active (composés actifs sulfénamides). Ces médicaments bloquent, de manière prolongée la pompe H⁺/K⁺ ATPase en se fixant à l'une de ses sous-unités de façon covalente et irréversible. Ils interviennent dans de nombreux troubles acido-peptiques(1). L'effet anti-sécrétoire est dose-dépendant et se manifeste pour tout stimulus de l'acidité gastrique. Une inhibition rapide et efficace de la sécrétion d'acide gastrique est obtenue avec une seule prise par jour par voie orale, l'effet étant au maximum au bout de quatre jours.

I.1.c) Indications des IPP

L'AMM des IPP a été obtenue en France dans les indications suivantes:

- ◆ traitements des ulcères duodénaux et gastriques
- ◆ éradication d'*Helicobacter pylori*
- ◆ hémorragies digestives hautes
- ◆ reflux gastro-oesophagien compliqué ou non d'oesophagite
- ◆ prévention des lésions induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les sujets ayant des facteurs de risque
- ◆ prophylaxie chez les patients ayant plusieurs facteurs de risque d'ulcérations gastro-intestinales en milieu de réanimation
- ◆ syndrome de Zollinger-Ellison

I.1.d) Recommandations des IPP

Ces médicaments sont principalement indiqués en cas de reflux gastro-oesophagien notamment en cas de sténose peptique ou d'endobrachy-oesophage. Les IPP sont utilisés pour les ulcères duodénaux et gastriques. Ils peuvent être aussi prescrits dans l'éradication d'*Helicobacter pylori* en complément du traitement antibiotique. Souvent prescrits également pour pallier les effets indésirables des AINS comme les lésions gastroduodénales chez les patients à risque tels que les patients sous AINS de plus de 65 ans, les personnes ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal ou étant sous certains traitements comme les anticoagulants, les corticoïdes ou encore les antiagrégants plaquettaires. Ces indications sont hors AMM, et pour certaines,

elles font l'objet de recommandations, par exemple de la Haute Autorité de Santé (HAS). A de fortes doses, les inhibiteurs de la pompe à proton sont indiqués dans le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.

Recommandations HAS :

INDICATIONS LES PLUS FRÉQUENTES (dose quotidienne)						
	Durée du traitement	Pantoprazole	Lansoprazole	Oméprazole	Esoméprazole	Rabéprazole
Reflux gastro-œsophagien et œsophagite par reflux						
Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (RGO) sans œsophagite	4 semaines, puis éventuellement, traitement à la demande (long terme)	1/2 dose	1/2 dose	1/2 dose	1/2 dose	1/2 dose
			Pleine dose si réponse insuffisante	Pleine dose si réponse insuffisante		
Lésions gastroduodénales dues aux AINS						
Prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez les sujets à risque	Jusqu'à la fin du traitement par AINS	1/2 dose	1/2 dose	Pleine dose	1/2 dose	
spécialité ne disposant pas de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour cette indication						
Pantoprazole (Eupantol®, Inipomp®, génériques)	Demi-dose 20 mg	Pleine dose : 40 mg				
Lansoprazole (Lanzor®, Ogast®, Ogastoro®, génériques)	Demi-dose 15 mg	Pleine dose : 30 mg				
Oméprazole (Mopral®, Zoltum®, génériques)	Demi-dose 10 mg	Pleine dose : 20 mg				
Esoméprazole (Inexium®)	Demi-dose 20 mg	Pleine dose : 40 mg				
Rabéprazole (Pariet®)	Demi-dose 10 mg	Pleine dose : 20 mg				

Illustration 2: Recommandations IPP par la HAS, juin 2009

➤ Reflux gastro-oesophagien

Tous les IPP peuvent être prescrits à une demi-dose durant quatre semaines. En cas de réponse insuffisante, le traitement par lansoprazole ou oméprazole peut être augmenté à une pleine dose. A long terme, en cas de rechutes fréquentes ou d'un arrêt précoce du traitement, le traitement est à la demande.

	Lansoprazole	Oméprazole	Pantoprazole	Rabéprazole	Esomeprazole
Posologie journalière	15 mg	10 mg	20 mg	10 mg	20 mg
	30 mg si réponse insuffisante	20 mg si réponse insuffisante			
Durée	4 semaines puis éventuellement à la demande				
ASMR	Dans le traitement du RGO, la supériorité d'un IPP par rapport à un autre n'est pas démontrée ² C'est pourquoi la prescription doit observer la plus stricte économie				

Illustration 3: Recommandations IPP dans le cadre d'un RGO selon la HAS, juillet 2011

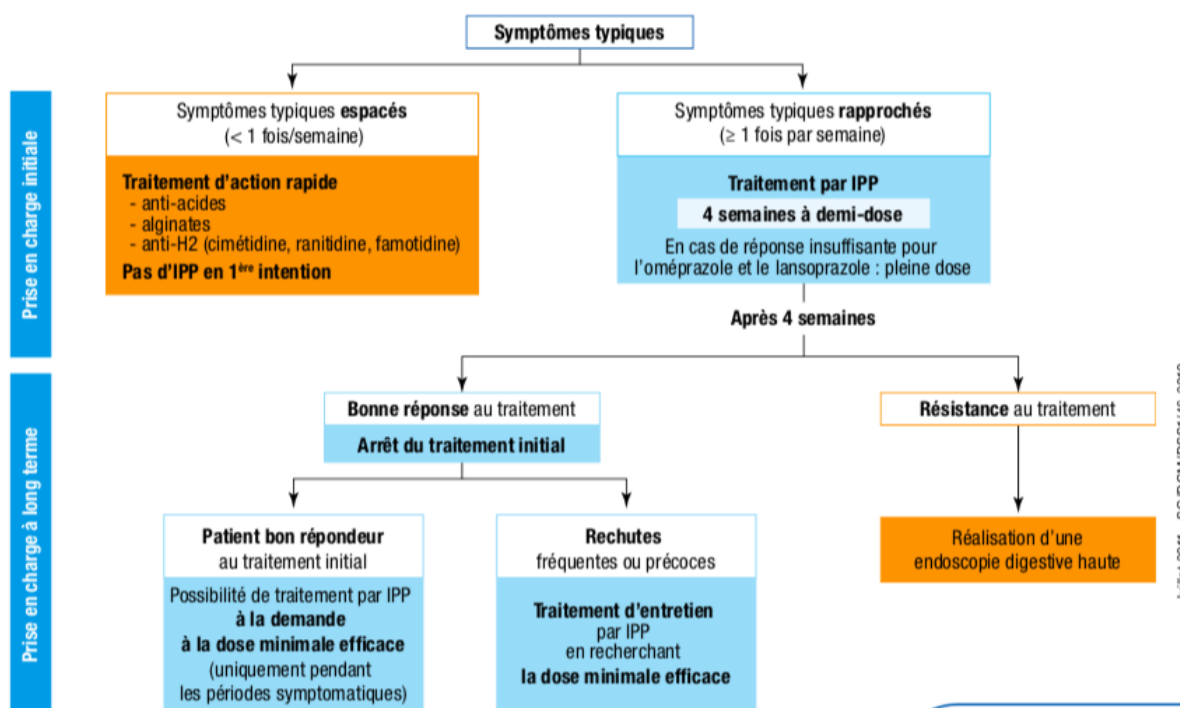


Illustration 4: Recommandations IPP dans le cadre d'un RGO par la HAS, juillet 2011

Les recommandations de la HAS concernant les oesophagites sont les suivantes :

➤ **Oesophagites par reflux gastro-oesophagien**

Indications	Durée de traitement	Pantoprazole	Lansoprazole	Omeprazole	Esomeprazole	Rabéprazole
Cicatrisation de l'oesophagite par RGO	4 semaines à 8 semaines (si sévère)	Dose forte	Dose forte	Dose forte	Dose forte	Dose forte
		Dose standard en cas d'oesophagite légère		Double dose en cas d'oesophagite sévère résistante après 4 semaines		
Prévention des récives d'oesophagite par RGO	Au long cours	Dose forte	Dose minimale efficace	Dose minimale efficace	Dose standard	Dose minimale efficace

Pantoprazole : 20 mg en dose standard et 40 mg en dose forte

Lansoprazole : 15 mg en dose standard et 30 mg en dose forte

Oméprazole : 10 mg en dose standard et 20 mg en dose forte

Esoméprazole : 20 mg en dose standard et 40 mg en dose forte

Rabéprazole : 10 mg en dose standard et 20 mg en dose forte

Pour la cicatrisation de l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien (RGO), une pleine dose (= dose forte) pendant quatre à huit semaines sera conseillée. Si l'oesophagite s'avère sévère résistante, la dose d'oméprazole sera doublée pendant quatre semaines par la suite. En cas d'oesophagite légère, une demi-dose (= dose standard) de pantoprazole sera recommandée.

En prévention des récurrences, la dose minimale efficace doit être recherchée et une demi-dose ou pleine dose d'IPP sera prescrite selon celle-ci. Une pleine dose sera toujours utilisée pour le pantoprazole et une demi-dose pour l'ésoméprazole.

Des recommandations par la HAS sont établies pour les lésions gastroduodénales et les ulcères gastriques et duodénaux :

➤ **Lésions gastroduodénales dues aux AINS**

Un traitement préventif est nécessaire chez les sujets à risque c'est à dire les patients sous AINS de plus de 65 ans ou ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal ou traités par antiagrégants plaquettaires, anticoagulants ou corticoïdes. Le rabéprazole n'a pas d'AMM dans cette indication. Jusqu'à la fin du traitement par AINS, une pleine dose d'oméprazole est privilégiée. Pour le lansoprazole, le pantoprazole et l'ésoméprazole, une demi-dose sera optimale.

En traitement curatif, une pleine dose de lansoprazole ou d'oméprazole ou bien une demi-dose d'ésoméprazole sera proposée pendant quatre à huit semaines. Le pantoprazole et le rabéprazole n'ont pas cette indication.

➤ **Ulcère gastrique et duodéal**

Pour un ulcère gastrique, une pleine dose d'IPP sera proposée pendant quatre à huit semaines. Pour l'oméprazole la durée de traitement sera réduite à quatre à six semaines tandis que pour le rabéprazole celle-ci sera augmentée pour une durée de six à douze semaines.

Pour l'ulcère duodéal, une pleine dose d'IPP sera administrée pendant quatre semaines. Si la cicatrisation est complète, on s'arrêtera à deux semaines de lansoprazole. Pour le rabéprazole la durée de traitement sera de quatre à huit semaines. La prescription d'ésoméprazole doit être reliée à une recherche et à l'éradication d'une infection par *Helicobacter pylori*. Cette molécule peut être utilisée en relais des 48-72h de perfusion IV à la suite d'un ulcère gastroduodéal

hémorragique. Au long cours, une demi-dose ou une pleine dose d'oméprazole en seconde intention après un traitement anti-H2 est indiquée.

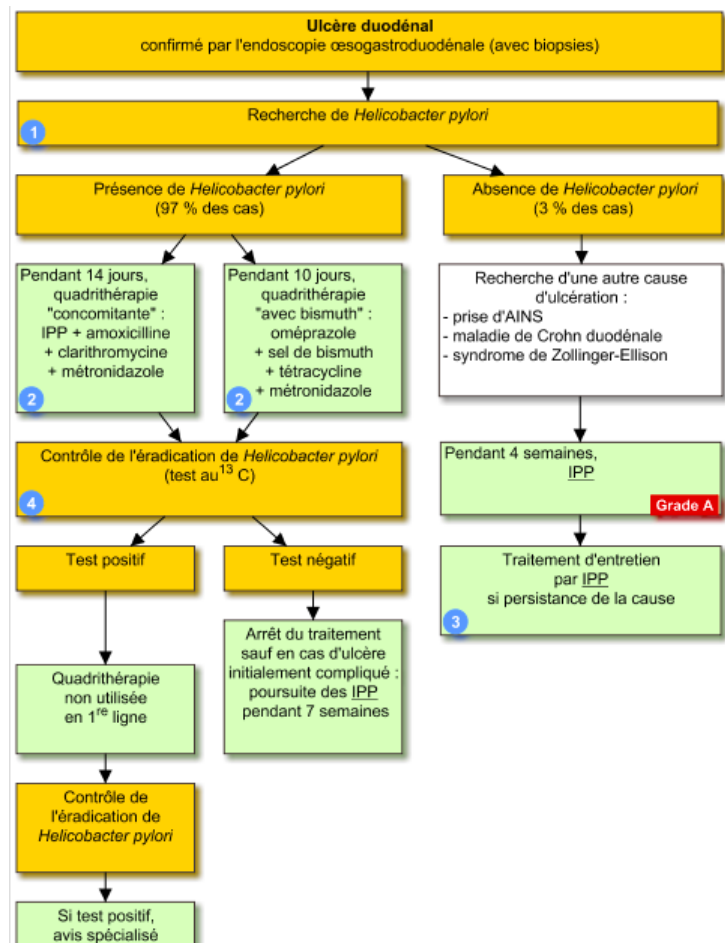


Illustration 5: Recommandations ulcère duodénal, Vidal, février 2021

Dans le cas d'une éradication d'*Helicobacter pylori*, en association à une antibiothérapie, une pleine dose d'IPP deux fois par jour pendant sept jours est recommandée.

Le traitement sera poursuivi à pleine dose une fois par jour pendant trois à sept semaines en cas d'ulcère duodénal compliqué.

I.1.e) Sujets à risque et IPP

Selon les études d'A. Delcher et al(2), de R. Nawabzad et P. Friocourt(3) dans la population gériatrique les excès de prescriptions d'IPP représentent entre 25 et 86%. En automédication, la prise d'IPP peut aussi être à l'origine des effets indésirables. Les patients de plus de 65 ans sont plus à risque de fractures, de désordres hydro-électrolytiques et la prise d'IPP au long cours pourrait être source de fractures ostéoporotiques, de carence en vitamine B12, d'hyponatémie,

d'hypomagnésémie(4), d'infection gastro-intestinale et d'atteintes rénales ou encore de pneumonies(4). Chez les patients polymédiqués, les interactions médicamenteuses sont également à prendre en compte notamment avec le clopidogrel.

La HAS a émis des recommandations particulières à l'initiation d'un traitement par IPP. Ces recommandations comprennent l'indication, la dose et la durée du traitement. Chez la personne âgée, la reconduction d'un traitement par IPP doit être évitée si le traitement a été prescrit sans preuve endoscopique, mais aussi pour un ulcère gastro-duodénal traité depuis plusieurs années. De même, ce traitement doit être proscrit dans la prise en charge des lésions par AINS si la personne ne possède pas de facteurs de risque et qu'aucune recherche d'H. Pylori n'a été faite.

	Durée du traitement	Pantoprazole	Lansoprazole	Oméprazole	Esoméprazole	Rabéprazole
Reflux gastro-œsophagien (RGO) et œsophagite par reflux						
Traitement symptomatique du reflux gastroœsophagien sans œsophagite	4 semaines, puis éventuellement traitement d'entretien (à long terme, si rechute fréquente ou précoce)	Dose standard	Dose standard Dose forte si réponse insuffisante	Dose standard Dose forte si réponse insuffisante	Dose standard	Dose standard
Cicatrisation de l'œsophagite par RGO	4 semaines à 8 semaines (si sévère)	Dose forte Dose standard en cas d'œsophagite légère	Dose forte	Dose forte Double dose en cas d'œsophagite sévère résistante, après 4 semaines	Dose forte	Dose forte
Prévention des récurrences d'œsophagite par RGO	au long cours	Dose forte	Dose minimale efficace**	Dose minimale efficace**	Dose standard	Dose minimale efficace**
Lésions gastroduodénales dues aux AINS						
Prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez les sujets à risques*	Jusqu'à la fin du traitement par AINS	Dose standard	Dose standard	Dose standard	Dose standard	
Traitement des lésions dues aux AINS	4 à 8 semaines		Dose forte	Dose forte	Dose standard	
Ulcère gastrique et duodénal						
Eradication d' <i>Helicobacter pylori</i> (non compliqué), en association à l'antibiothérapie	7 jours	Dose forte x 2	Dose forte x 2	Dose forte x 2	Dose standard x 2	Dose forte x 2
Eradication d' <i>Helicobacter pylori</i> compliquée ^{en} , en association à l'antibiothérapie	3 à 7 semaines (selon les symptômes)	Dose forte	Dose forte	Dose forte	Dose forte	Dose forte
Traitement de l'ulcère gastrique évolutif sans infection à <i>H. pylori</i>	4 à 8 semaines	Dose forte	Dose forte	Dose forte 4 à 6 semaines		Dose forte 6 à 12 semaines
Traitement de l'ulcère duodénal évolutif sans infection à <i>H. pylori</i>	4 semaines	Dose forte	Dose forte 2 semaines si cicatrisation complète	Dose forte		Dose forte 4 à 8 semaines
Traitement d'entretien de l'ulcère duodénal	au long cours			Dose minimale efficace**		
Syndrome de Zollinger-Ellison	Selon les besoins cliniques	Dose forte x 2	Dose forte	Dose forte x3 en 1 prise	Dose forte x 2	Dose forte x3 en 1 prise

Illustration 6: Recommandations IPP par voie orale chez la personne âgée, Omedit Centre Val de Loire, mai 2017

De plus, avant l'initiation d'un traitement par IPP, les mesures hygiéno-diététiques sont préconisées en cas de reflux gastro-oesophagien (RGO). Les alginates sont le traitement de première intention avant les IPP. Au long cours, les IPP peuvent provoquer des effets indésirables, il relève donc du rôle du pharmacien et du médecin de proposer une diminution de la dose. Le renouvellement du traitement par IPP ne doit pas être systématique, de même que la co-prescription avec un antiagrégant plaquettaire en prévention. Tous les trois mois, une réévaluation du

traitement est nécessaire. L'automédication par ces traitements, maintenant disponible sans ordonnance, est aussi à prendre en compte. Le patient doit être informé sur les risques au long cours de son traitement(5).

I.1.f) Utilisation hors AMM des IPP

Aucune AMM n'est disponible pour les enfants de moins d'un an et de moins de dix kilogrammes.

Aucun bénéfice ne semble établi quant à l'utilisation courante des IPP en cardiologie avec les anti-agrégants plaquettaires chez des patients n'ayant aucun antécédent d'ulcères gastro-duodénaux, de perforations digestives ou d'hémorragies et étant donc à bas risque de complications digestives. Une utilisation préventive des IPP chez des patients à haut risque de complications digestives devrait être évaluée afin de fournir des données complémentaires sur le bénéfice de ce traitement. Même chez des patients à haut risque, cette indication demeure hors AMM(6).

I.2. Les antiagrégants plaquettaires

I.2.a) Historique

Médicaments très souvent prescrits dans la prise en charge de pathologies athéro-thrombotiques pour la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire, il s'agit de médicaments sur liste I, soumis à une prescription médicale. Le clopidogrel, chef de file de cette classe, est commercialisé depuis 1998 tout comme l'acétylsalicylate de DL-lysine 75 mg. Le prasugrel n'a obtenu son AMM qu'en 2009 suivi du ticagrelor en 2010. L'acide acétylsalicylique connu sous le nom de spécialité Aspirine Protect® a été commercialisé à partir de 2014. Des formes pédiatriques sont également utilisées dans cette indication hors AMM: l'Aspegic® dosé à 100 mg et à 250 mg destinés aux nourrissons et l'Aspegic® 500 mg pour les enfants.

I.2.b) Présentation

On retrouve quatre classes parmi ces médicaments antiagrégants plaquettaires:

- les dérivés salicylés: Aspirine du Rhône®, Aspro®, Kardegic®, Aspegic®, Aspirine protect®, Resitune®
- les inhibiteurs du récepteur plaquettaire à l'ADP P2Y₁₂:
 - thiénopyridines: clopidogrel Plavix®, prasugrel Efient®
 - cyclopent-triazolo-pyrimidines: ticagrelor Brilique®

- forme injectable: cangrelor Kengrexal®
- les antagonistes du récepteur GPIIb/IIIa: abciximab Reopro®,
eptifibatide Integrilin®, tirofiban Agrastat®
- inhibiteur des phosphodiésterases: dipyridamole Persantine® (et
association avec l'aspirine: Asasantine®)

Les antiagrégants plaquettaires sont des anti-thrombotiques: ils luttent contre la formation d'un thrombus circulant. Lors d'une lésion vasculaire, le saignement est interrompu par un processus physiologique: l'hémostase. Celle-ci comprend trois phases: l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse. Les antiagrégants plaquettaires interviennent sur l'hémostase primaire qui comprend, elle aussi, trois phases: la vasoconstriction, l'adhérence plaquettaire et l'agrégation plaquettaire. Les antiagrégants plaquettaires agissent pour éviter la formation du clou plaquettaire en inhibant l'activation et l'agrégation plaquettaire(7).

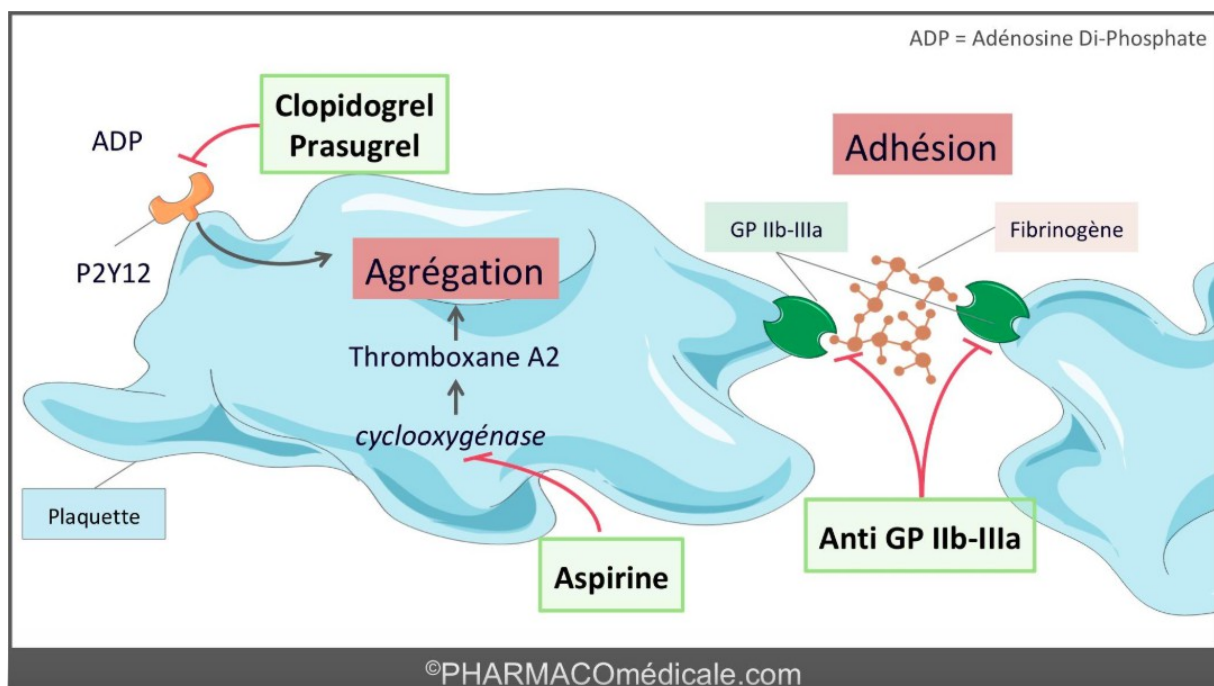


Illustration 7: Mécanisme d'action des antiagrégants plaquettaires, pharmacomédicale.com

Ces classes agissent par des mécanismes d'action différents et possèdent un effet synergique entre elles. Le risque de saignement se retrouve augmenté de façon proportionnel par rapport à leur puissance d'action(7).

Les dérivés salicylés

Les dérivés salicylés bloquent de façon irréversible la cyclo-oxygénase (COX), enzyme indispensable pour l'agrégation des plaquettes entre elles. Ils inhibent ainsi la voie du thromboxane A₂, puissant vasoconstricteur et inducteur de l'agrégation plaquettaire. L'inactivation de la COX perdure pendant toute la durée de vie de la plaquette concernée (sept à dix jours).(8)

Les inhibiteurs du récepteur plaquettaire à l'adénosine diphosphate (ADP) P₂Y₁₂

Le ticagrelor est un antagoniste allostérique qui se lie au récepteur de l'ADP. Il inhibe de façon non compétitive le récepteur plaquettaire ADP-P₂Y₁₂ et empêche la transduction du signal induit par l'ADP.(1) Cet effet antagoniste est réversible. Les thiénopyridines, quant à elles, sont des inhibiteurs irréversibles.

Les inhibiteurs du récepteur GPIIb/IIIa

Ils ont un mécanisme d'action distinct mais agissent tous sur la voie finale de l'agrégation plaquettaire. L'abciximab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la glycoprotéine IIb/IIIa; intégrine présente sur la surface membranaire des plaquettes. L'eptifibatide et le tirofiban sont tout deux des antagonistes du récepteur GPIIb/IIIa, l'un est peptidique et l'autre non. Ces médicaments sont utilisés dans le milieu hospitalier par voie intraveineuse.

Autres antiagrégants

Le dipyramidole agit comme antiagrégant en inhibant des phosphodiésterases plaquettaires entraînant ainsi une augmentation d'AMPc et modifiant donc les fonctions plaquettaires. Un blocage de l'adénosine est aussi connu par cet agent antiplaquettaire.(8)

I.2.c) Précautions d'emploi

En cas de gestes invasifs, le traitement antiagrégant doit être arrêté sept jours avant l'intervention pour les dérivés salicylés et le prasugrel s'il y a un risque hémorragique important. Pour le ticagrelor et le clopidogrel, l'arrêt avant l'intervention n'est que de cinq jours.(9)

Une surveillance biologique est nécessaire sous antiagrégants plaquettaires : une numération formule sanguine (NFS) est réalisée afin de dépister une éventuelle thrombopénie ou neutropénie. Un bilan hépatique est également demandé sous clopidogrel.

I.2.d) Indications

Cette classe de médicaments est indiquée dans le traitement de l'athérothrombose. Une double anti-agrégation plaquettaire par l'aspirine et clopidogrel est possible dans la prévention de la thrombose artérielle.

En prévention secondaire, les antiagrégants plaquettaires sont utilisés après un infarctus du myocarde, une ischémie des membres ou encore un accident vasculaire cérébral ischémique.

Ils sont également indiqués en phase aiguë de l'infarctus du myocarde.

Ces médicaments sont recommandés dans le traitement du syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST ou ST-. L'aspirine et le clopidogrel peuvent être utilisés après une angioplastie coronaire pour angor stable.

Recommendations	Class ^a	Level ^b
In patients with ACS treated with coronary stent implantation, DAPT with a P2Y ₁₂ inhibitor on top of aspirin is recommended for 12 months unless there are contraindications such as excessive risk of bleeding (e.g. PRECISE-DAPT ≥ 25). ^{20,23,40}	I	A
In patients with ACS and stent implantation who are at high risk of bleeding (e.g. PRECISE-DAPT ≥ 25), discontinuation of P2Y ₁₂ inhibitor therapy after 6 months should be considered. ^{13,18,143}	IIa	B
In patients with ACS treated with bioresorbable vascular scaffolds, DAPT for at least 12 months should be considered.	IIa	C
In patients with ACS who have tolerated DAPT without a bleeding complication, continuation of DAPT for longer than 12 months may be considered. ^{26,139}	IIb	A
In patients with MI and high ischaemic risk ^c who have tolerated DAPT without a bleeding complication, ticagrelor 60 mg b.i.d. for longer than 12 months on top of aspirin may be preferred over clopidogrel or prasugrel. ^{29,115,142}	IIb	B

ACS = acute coronary syndrome; b.i.d. = bis in die; DAPT = dual antiplatelet therapy; MI = myocardial infarction; PRECISE-DAPT = PRÉdicting bleeding Complications in patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet Therapy.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cDefined as ≥ 50 years of age, and one or more of the following additional high-risk features: age of 65 years or older, diabetes mellitus requiring medication, a second prior spontaneous myocardial infarction, multivessel coronary artery disease, or chronic renal dysfunction, defined as an estimated creatinine clearance < 60 mL/min. These recommendations refer to stents that are supported by large-scale randomized trials with clinical endpoint evaluation leading to unconditional CE mark, as detailed in Byrne et al.¹³⁴

Illustration 8: Recommandations de la double antiagrégation plaquettaire par European Society of Cardiology, 2017

Selon l'European Society of Cardiology (ESC), la double antiagrégation plaquettaire (DAPT) dépend de l'inhibiteur du P₂Y₁₂ et du patient. La durée de celle-ci est à adapter selon le patient suivant son risque ischémique et hémorragique.

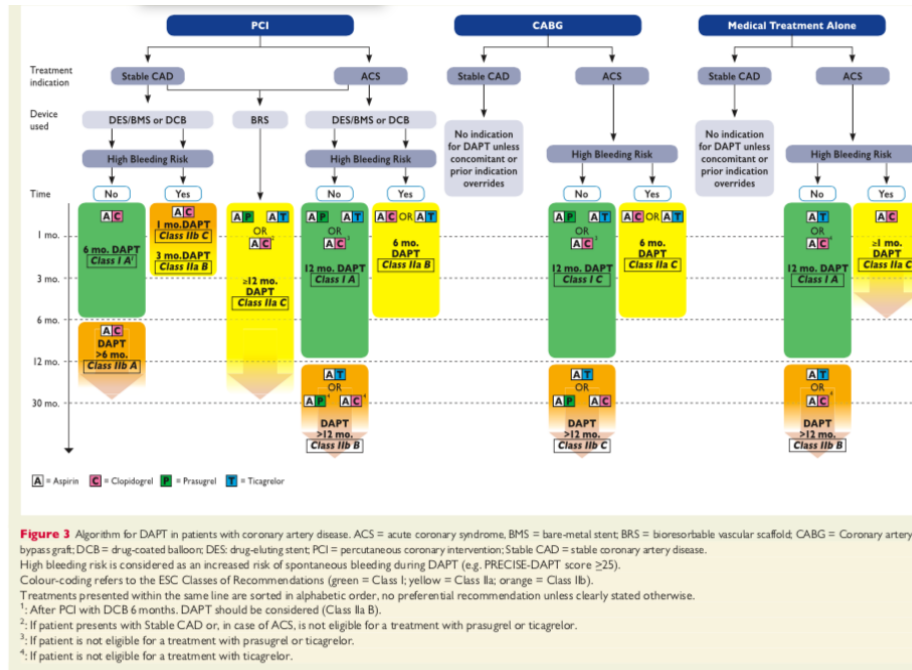


Illustration 9: Recommandations de la double antiagrégation plaquettaire par European Society of Cardiology, 2017

Lors d'une **intervention coronaire percutanée** pour des patients ayant une coronaropathie stable(10) :

- sans risque hémorragique élevé : DAPT par aspirine et clopidogrel recommandée pendant 6 mois
- haut risque hémorragique : DAPT pendant 3 mois (voir 1 mois s'il y a des problèmes de sécurité)

Le type de stent doit être pris en compte; l'utilisation d'un stent actif est généralement préférée.

Lors d'une intervention coronaire percutanée chez des patients atteints d'un syndrome coronarien aigu (SCA) :

- sans risque hémorragique élevé : DAPT par aspirine et prasugrel ou aspirine et ticagrelor pendant 1 an (aspirine et clopidogrel en troisième intention)
- haut risque hémorragique : DAPT par aspirine et clopidogrel ou aspirine et ticagrelor pendant 6 mois

Concernant le **pontage aorto-coronarien**, dans le cadre d'une coronaropathie stable :

- pas d'indication de DAPT sauf si autre indication antécédente ou concomitante

Si le patient bénéficie d'un pontage coronaire pour un syndrome coronarien aigu :

- sans risque hémorragique élevé : DAPT par prasugrel et aspirine ou ticagrelor et aspirine pendant 12 mois
- avec un risque hémorragique élevé : DAPT par aspirine et clopidogrel ou aspirine et ticagrelor pendant 6 mois

Dans le cadre d'une maladie coronarienne stable avec un **traitement médical seul** :

- pas d'indication à la double antiagrégation plaquettaire

Pour un syndrome coronarien aigu avec un **traitement médical seul** :

- sans risque hémorragique élevé : DAPT par aspirine et ticagrelor en première intention, sous aspirine et clopidogrel en seconde intention durant 1 an.
- avec un risque hémorragique élevé : DAPT par aspirine et clopidogrel pour une durée supérieure à un mois.

I.3. Epidémiologie des inhibiteurs de la pompe à protons

I.3.a) Place des IPP

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont des médicaments couramment prescrits. Ce sont des médicaments sur liste II, dispensés sur ordonnance. Pour l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole un dosage à 20 mg est disponible sans ordonnance, spécialités limitées à quatorze comprimés. Environ un quart de la population est sous ce traitement avec une consommation croissante en France soit plus de 85 millions de ventes en 2015(11). A l'initiation, les patients étaient plutôt sous oméprazole (44%), ésoméprazole (30%) et pantoprazole (14%). En général, la prescription était réalisée par le médecin généraliste(12). Par ailleurs, sur 58 millions de boîtes d'IPP vendues en officine entre juin 2008 et mai 2009, neuf boîtes sur dix étaient délivrées sous prescription du médecin généraliste. Le remboursement par l'assurance maladie s'élevait à 423 millions d'euros rien que pour cette classe en juillet 2019. Les autres prescriptions étaient rédigées par les rhumatologues et les gastro-entérologues. La prescription des IPP pour la tranche d'âge des 40 ans et plus correspondait à 86% des ventes d'IPP. Le nombre de boîtes d'IPP ne cessait d'augmenter avec 660 boîtes vendues par médecin de 2008 à 2009 pour 610 boîtes en 2006 et 620 en 2007. Les cardiologues les prescrivaient 3,3 fois moins que les prescripteurs cités ci-dessus, soit 800 boîtes par an versus 245 boîtes. Les pratiques ne sont pas les mêmes partout : 725 boîtes délivrées par an pour Ile-de-France, l'Alsace-Lorraine, le Nord et l'Ouest tandis qu'un peu moins de 300 par an pour le Sud-Ouest.(13)

Indication du traitement par IPP chez les utilisateurs incidents d'âge adulte (≥18 ans)

	Tous (n=7 399 303)	18 à 65 ans (n=5 792 716)	> 65 ans (n=1 606 587)
	%	%	%
Éradication d' <i>H. pylori</i>	0,5	0,5	0,5
Prévention ou traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS	53,5	56,2	43,5
Prévention ou traitement des lésions gastroduodénales dues aux antiagrégants plaquettaires ou aux anticoagulants	5,2	2,4	15,3
Prévention ou traitement des lésions gastroduodénales dues aux corticoïdes à usage systémique	5,3	5,2	5,8
Prévention ou traitement des complications gastroduodénales liées aux traitements spécifiques des cancers	0,5	0,3	1,1
Traitement d'une atteinte gastro-intestinale identifiée	2,5	2,4	3,1
Indication indéterminée	32,4	32,9	30,7

Illustration 10: Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons, ANSM, décembre 2018

D'après l'ANSM, en comparant l'indication des IPP en fonction de l'âge des patients, 15,3% des personnes âgées de plus de 65 ans, recevaient un traitement par IPP en prévention ou traitement des lésions gastroduodénales dues aux antiagrégants plaquettaires. La plupart (71,6%) des patients était sous acide acétylsalicylique seul. Une double antiagrégation plaquettaire était prescrite pour 17,3% des cas. 68,1% des patients recevaient l'IPP et l'antiagrégant plaquettaire dès l'initiation du traitement. L'ésoméprazole (39,9% des délivrances) et le pantoprazole (31,7%) étaient les plus prescrits pour cette indication. La durée du traitement initiale était de 133 jours(6). L'utilisation des IPP dans ce contexte se fait hors AMM avec les antiagrégants plaquettaires, pourtant plus de la moitié des patients recevaient les deux traitements. Avant d'initier un traitement par IPP chez un patient avec un antiagrégant plaquettaire, la pertinence de cette indication doit être évaluée. De nombreux mésusages au niveau des IPP ont été révélés et le risque de survenue des effets indésirables, notamment augmenté par la mauvaise prescription des IPP doit être pris en considération.

1.3.b) Mésusage des inhibiteurs de la pompe à protons

Des durées de traitement supérieures ou inférieures aux recommandations et des indications de prescription non respectées constituent un mésusage des inhibiteurs de la pompe à protons. D'après l'Assurance Maladie, entre 40 et 80% des prescriptions font l'objet de mésusage(14). La HAS a récemment réévalué cette

classe médicamenteuse et prévoit de fournir aux patients et aux professionnels de santé une fiche de bon usage des IPP.

Les principales indications dans lesquelles ces IPP font l'objet d'un mésusage ont été listées par la HAS : chez des patients non à risque de complications gastroduodénales la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS, un manque de réévaluation du traitement initial après huit semaines de traitement, et une sur-prescription chez les personnes les plus fragiles (personnes âgées, nourrissons, jeunes enfants)(15). En cas de régurgitation non compliquée, les IPP ne sont pas utiles chez les nourrissons et jeunes enfants.

Mésusage lié à l'indication

Les IPP sont à la première place des classes médicamenteuses en excès de prescription(3). Une étude rétrospective de janvier à mars 2014, au sein du service de médecine dans le Centre Hospitalier de Saint-Maure de Touraine, regroupant un petit échantillon de quarante patients a étudié si la prescription d'IPP était optimale, ou non, chez les plus de 75 ans à la sortie d'hospitalisation. Les résultats rapportaient que la prévalence de prescriptions non conformes aux recommandations de la HAS était de 82,5%(3). Les IPP apparaissaient parmi les classes les plus touchées et semblent moins bien prescrits en gériatrie. Une autre étude réalisée à Poitiers(16) a fourni des données complémentaires en assurant que 59,3% des prescriptions d'IPP, en prévention primaire avec l'aspirine à faible dose, étaient non conformes aux recommandations de la HAS.

Le mésusage est aussi induit par la sur-prescription des IPP.

D'après une étude observationnelle menée dans les unités de soins gériatriques au sein du CHU de Nantes et de l'hôpital de Saint-Nazaire, une sur-prescription(2) était notée dans 25 à 86% des cas concernés par un traitement IPP avec pour cause l'absence de réévaluation du traitement ou encore l'association avec un antiagrégant plaquettaire(16). Les personnes âgées étant sujettes à de nombreuses comorbidités et souvent polymédiquées, une utilisation excessive d'IPP pourrait entraîner des conséquences notables telles que l'augmentation des morbidités, des effets indésirables ou encore des hospitalisations(17). La polymédication était plus élevée chez les patients avec un IPP mal prescrit que chez ceux ayant un IPP répondant aux indications AMM. Les antiagrégants plaquettaires arrivaient en première position avec la co-prescription d'IPP. Une sur-utilisation des IPP avec les antiagrégants plaquettaires était notable chez 99 patients sur 207 soit 47,8% des cas.

La pertinence du traitement est également à prendre en compte afin d'éviter le mésusage.

Au CHU de Rouen dans un service de médecine interne, une étude(18) prospective a été menée sur trois mois en 2004. Cette étude s'intéressait à l'indication des IPP lors des prescriptions dans le service de médecine interne. Les informations ont été

recueillies grâce à un questionnaire standardisé. Au sein du service, 224 patients sur 729 étaient sous IPP. En ville, la prescription hors AMM des IPP pour la prévention du risque hémorragique sous antiagrégant plaquettaire était plus élevée que pour l'hôpital (21 vs 16,4%). 150 patients (67% des cas) ont reçu un IPP dans une indication hors AMM en justifiant comme indication la prévention des lésions gastro-intestinales sous antiagrégants plaquettaires dans 28% des cas mais aussi avec les corticoïdes et les AINS sans facteur de risque notable. D'autres motifs avaient été révélés comme des gastralgies, une hernie hiatale sans RGO, une dyspepsie et la prévention d'ulcère de stress en l'absence de facteur de risque. Chez les sujets âgés de plus de 65 ans, les prescriptions hors AMM étaient significativement plus fréquentes avec une augmentation des consommations d'IPP chez les 70-79 ans et les 80-89 ans(18).

En 2009, la Commission de transparence de la HAS avait déjà mentionné un nombre important de prescriptions injustifiées d'IPP, notamment hors AMM(6).

Une étude(19) observationnelle prospective a analysé les conditions de prescription des IPP au sein d'un service de médecine interne. Un recueil prospectif de cinq mois avait été réalisé à l'entrée des patients dans le service. Les données recueillies ont été comparées par rapport aux AMM et aux recommandations françaises de bon usage. Sur 173 prescriptions recueillies, 106 étaient non conformes dont 91 hors AMM. Au total, 53% des prescriptions étaient hors recommandations et ne respectaient donc pas l'indication recommandée. Cela confirme qu'une grande majorité des prescriptions d'IPP est non conforme. Des données additionnelles ont été retrouvées dans l'étude observationnelle multicentrique de G.Ducrocq et al.(20) auprès de 560 cardiologues : sur les 62,7% patients traités par un protecteur gastrique, 51,8% recevaient un IPP mais leur indication n'était pas toujours justifiée. Pour certaines indications, il existe aussi des alternatives thérapeutiques moins délétères que les IPP. En effet, dans l'étude de G. Ducrocq(20) seulement 3,6% des patients recevaient un anti-H2 et 7,3% un autre anti-acide. L'impact iatrogène et économique des IPP doit être pris en compte et des mesures de sensibilisation auprès des professionnels doivent être mis en place quant à la sur-prescription de cette classe médicamenteuse.

Mésusage lié à la posologie

Une réévaluation du traitement IPP est recommandée notamment dans le but de réduire la posologie. Si les symptômes persistent, une fibroscopie peut s'avérer nécessaire. Une révision des AMM sera demandée par la Haute Autorité de Santé puisque la Commission a soulevé le fait que les posologies AMM des IPP, dans le cadre d'un ulcère gastro-duodénal avec infection à H. pylori n'étaient pas conformes aux recommandations(6). De plus, dans l'étude citée ci-dessus(19), seulement

quinze des 173 prescriptions soit 9% du total étaient conformes aux recommandations du point de vue des posologies. Ce taux est faible et démontre bien que les posologies des IPP ne sont pas non plus respectées.

Mésusage lié à la durée de prescription

La durée de prescription des IPP est généralement trop longue. Une durée initiale de huit semaines de traitement est préconisée d'après les recommandations de la HAS dans le cadre du RGO. Une fois ce délai passé, une réévaluation du traitement est indispensable selon le profil du patient.

Une étude(18) au CHU de Rouen appuyait ses données dans un service de médecine interne rapportant que pour la moitié des cas (51%) le traitement par ces molécules était supérieur à un an.

Certaines causes de mésusage avaient été soulignées dans cette étude(18). En effet, du fait du « renouvellement automatique » des ordonnances, le traitement IPP est souvent répété sans indication justifiée. De plus les durées de traitement ne sont pas toujours connues par tous les professionnels de santé. Il est indispensable de se questionner à propos de la durée et de l'indication pour la prescription d'un IPP.

L'information des divers professionnels de santé à ce sujet pourrait nettement diminuer le mésusage et permettre un arrêt des traitements lorsque l'indication n'est plus valable. Une décroissance des doses peut être envisagée(21) afin d'éviter l'effet rebond des IPP chez les patients.

Un processus de dé-prescription peut être mis en place afin de diminuer la durée de prescription des IPP. L'avis des patients sur le sevrage des IPP démontrait une suppression des effets indésirables lors de l'arrêt du traitement mais une réapparition de l'oesophagite pour certains des cas comme cités dans l'étude de Barbara Farrell et al(22). Suite à cette étude, une dé-prescription a été proposée : lorsque des patients étaient traités par IPP pendant au moins quatre semaines pour un RGO ou une oesophagite, une réduction de la dose était nécessaire ou un passage au « si besoin » s'imposait. Un anti-H2 pouvait également remplacer la prescription d'IPP. Des bénéfices étaient observés lorsque les patients diminuaient les doses d'IPP reçues. Le changement de traitement par un anti-H2 ou la prescription d'IPP au besoin ont, quant à eux, entraîné une plus grande probabilité de recrudescence des symptômes. Les patients redoutent souvent le retour des symptômes et ne pensent pas aux alternatives thérapeutiques existantes en cas de symptômes occasionnels. La poursuite du traitement IPP semblerait justifiée après une évaluation de l'indication, un examen des antécédents et une évaluation des facteurs de risques. Si le patient présente une oesophagite de Barrett ou de grade C ou D ou encore des

antécédents connus d'ulcères gastro-intestinaux hémorragiques, la dé-prescription ne semble pas conseillée. Un algorithme pour la dé-prescription des IPP est présenté ci-dessous :

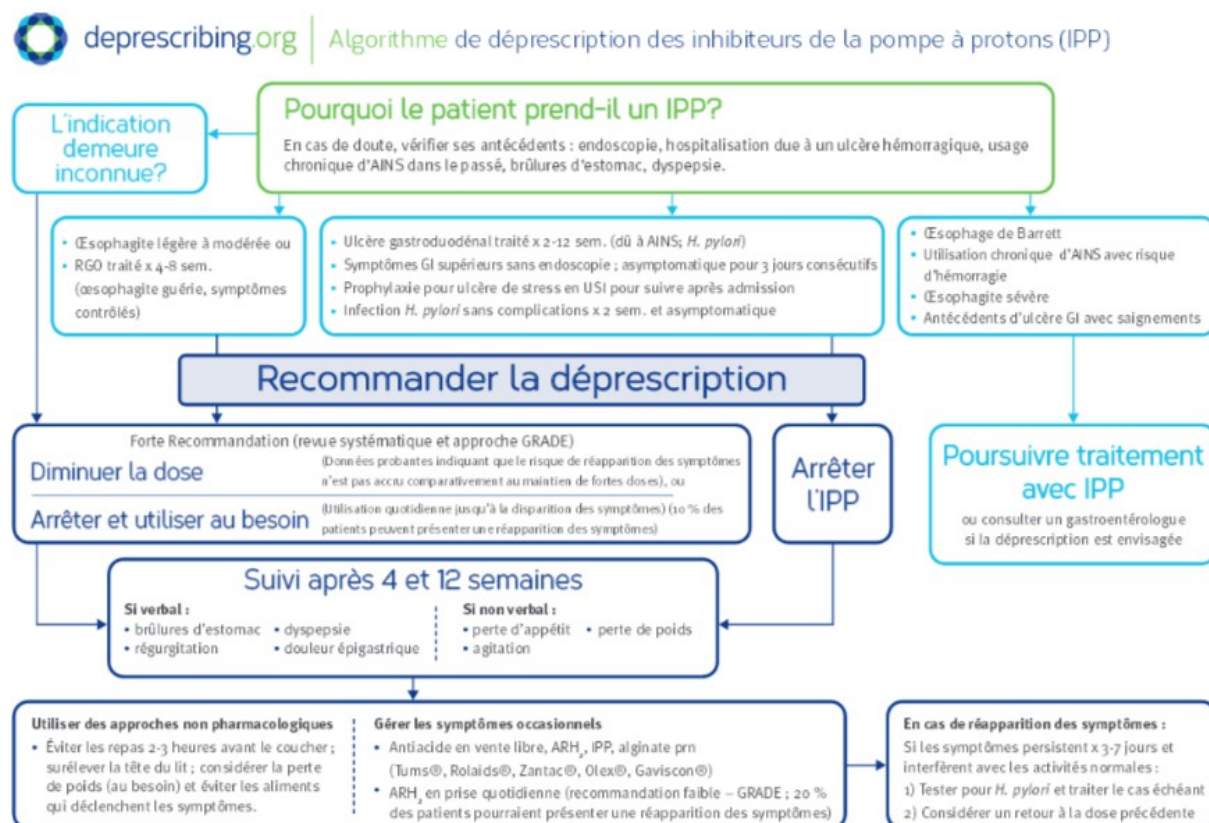


Illustration 11: Déprescription des IPP, Omedit Centre val de Loire Commission gériatrie, juin 2018

L'emploi prolongé des IPP n'est effectivement pas recommandé.

L'emploi au long cours des IPP a été souligné comme entraînant une hypergastrinémie(18) et pourrait être à l'origine d'une réduction de la différenciation des cellules épithéliales gastriques. La survenue de cancers gastriques est également évoquée suite à la prolifération des cellules entérochromaffines-like(4). Des complications infectieuses pourraient aussi survenir comme le développement de *Clostridium difficile* liée à des gastroentérites, de même que des pneumopathies communautaires suite à la diminution de l'acidité gastrique causée par les IPP. Les IPP ne sont pas anodins.

I.3.c) Effets indésirables et interactions médicamenteuses

Au long cours, le mésusage des IPP pourrait entraîner des effets indésirables tels que des lésions osseuses, des infections digestives, des infections respiratoires et pneumonies communautaires mais aussi des effets métaboliques comme l'hypomagnésémie, ou encore des carences en vitamine B12 et en zinc. Le

mécanisme de l'hypomagnésémie est mal connu mais serait dû à une malabsorption intestinale active liée à la modification du pH intestinal ou à une mutation génétique du canal TRPM6.(4) Le pantoprazole semble moins incriminé que l'oméprazole et l'ésoméprazole. Chez les patients sous traitement concomitant hypomagnésémiant tel que la digoxine ou encore les diurétiques, une supplémentation en magnésium par voie orale serait recommandée. Les IPP entraînent une hypochlorhydrie conduisant à une malabsorption de la vitamine B12(4).

Les IPP seraient aussi à l'origine de néphrites interstitielles (inflammation des tubules et de l'interstitium rénal) augmentant le risque d'insuffisance rénale(4,23). Dans 35 à 50% des cas(23), le risque d'insuffisance rénale chronique était associée à la prise d'IPP. Comparativement aux anti-histaminiques H2, une augmentation de 39% du risque était remarquable. Plus les patients faisaient de prises par jour, plus le risque était également augmenté.

Des doutes existent toujours concernant le lien entre IPP et adénocarcinome gastrique(4). Les IPP conduiraient à une atrophie de la muqueuse intestinale entraînant une hypergastrinémie suivie d'une hyperplasie des cellules entérochromaffines (ECL). Le traitement au long cours par IPP et la présence d'une infection par *Helicobacter pylori* augmentent le risque relatif de développer un cancer gastrique.

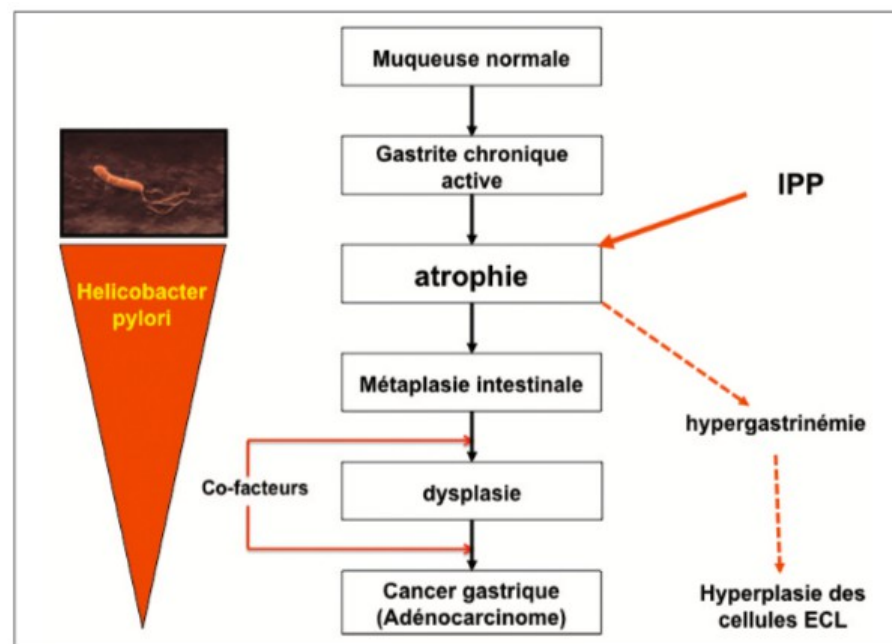


Illustration 12: D'après l'article de Gilles Macaigne, Effets secondaires des IPP au long cours, 2018

Dans une étude rétrospective(24) menée en 2011 par Morneau et al., les effets indésirables des IPP avaient été soulignés : des infections à *Clostridium difficile*, des néphrites interstitielles aiguës, des hypomagnésémies, des fractures et des

pneumonies. L'association entre IPP et fractures osseuses n'est pas encore clairement établie. Les résultats rapportés de la littérature sont discordants mais ce risque serait plus élevé chez les patients ayant des facteurs de risque d'ostéoporose. L'absorption du calcium serait elle aussi diminuée de par la suppression acide. L'ionisation du calcium à partir de sels de calcium insolubles serait empêchée(15) :

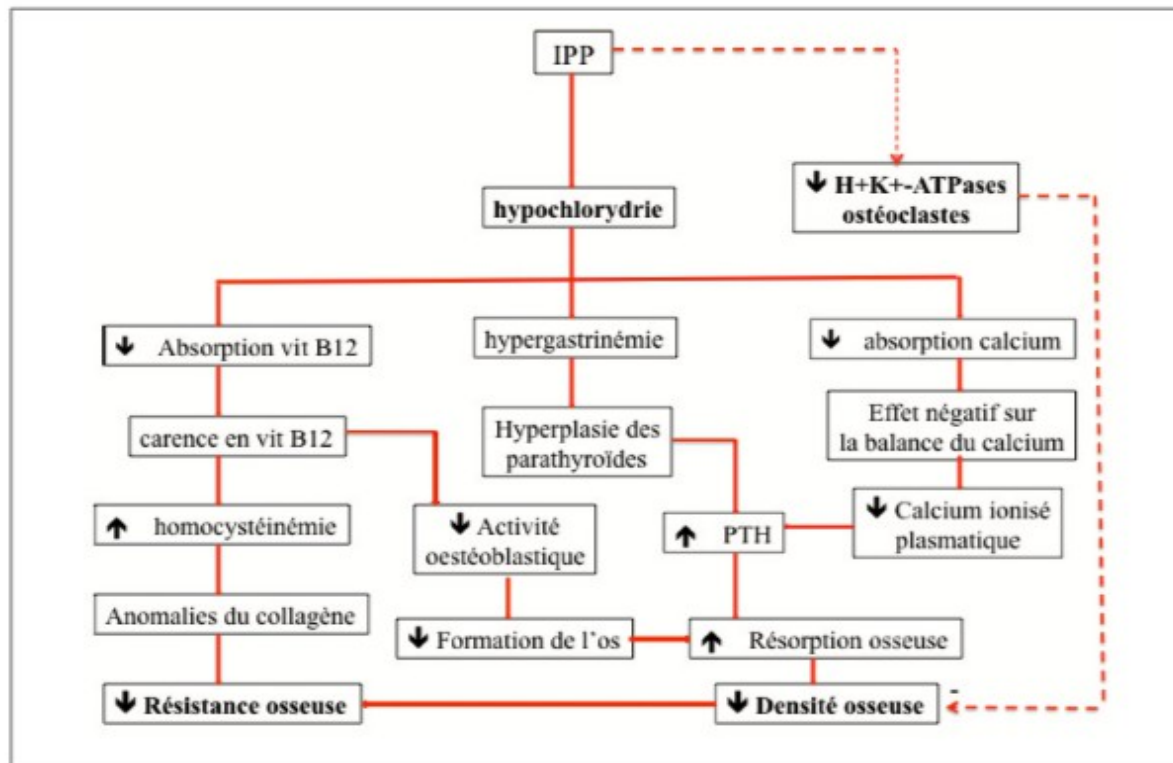


Illustration 13: Mécanismes impliqués dans le risque osseux des IPP, d'après l'article de Yang et al. publié dans Gastroenterologie 2010

Des arythmies cardiaques ont aussi été mises en évidence à cause des modifications du pH, de la kaliémie et de la calcémie des cellules cardiaques.(15) En effet, une inhibition de la Ca^{2+} ATPase du réticulum sarcoplasmique, dépendante des IPP, conduirait à une augmentation du calcium intracellulaire conduisant à une malabsorption du calcium par ce réticulum. La tachycardie ventriculaire, par exemple, est associée à une augmentation du calcium intracellulaire. Des concentrations anormales de calcium intracellulaire entraîneraient des arythmies cardiaques. De plus, l'automatisme du myocarde serait dépendante de la régulation du Ca^{2+} intracellulaire(25).

Enfin, au niveau cardiovasculaire, l'efficacité des antiagrégants plaquettaires serait diminuée par l'action des IPP notamment en cas de coronaropathie. Les risques d'évènements cardiovasculaires sont toujours en débat notamment avec le risque d'infarctus du myocarde, d'AVC et de défaillances cardiaques lié à la co-prescription d'IPP et d'antiagrégant plaquettaire. Cette partie sera traitée dans la dernière partie de la thèse.

I.4. Epidémiologie des antiagrégants plaquettaires

I.4.a) Place des antiagrégants plaquettaires

Dans une analyse de l'ANSM sur les ventes de médicaments, l'acide acétylsalicylique se trouvait dans les neuf premières molécules les plus commercialisées en ville soit au total 27,5% de la part du marché en 2013. Selon l'ESC, en Europe, le nombre de patients par an recevant une double antiagrégation plaquettaire (association aspirine et inhibiteur du récepteur P2Y12), après un infarctus du myocarde ou une intervention coronaire était entre 1 400 000 et 2 200 000 en se basant sur la population de 2015.(26) Les prescriptions d'aspirine à faible dose ou de clopidogrel augmente de plus en plus avec, respectivement, environ 2,4 millions de personnes âgées de plus de 50 ans en France sous aspirine(27) et 850 000(27) sous clopidogrel.

I.4.b) Mésusage des antiagrégants plaquettaires

Les prescriptions d'antiagrégants plaquettaires relèvent souvent d'un mésusage tout comme les IPP. Dans l'étude de Borges et al.(28), menée au Brésil, sur les facteurs associés au mésusage des antiagrégants plaquettaires, sur 1200 patients concernés par cette étude, 156 étaient sous aspirine et 5 sous clopidogrel. Les recommandations n'étaient pas respectées dans 80,7% des cas(28). Le mésusage des antiagrégants plaquettaires serait nettement plus en lien avec la durée de leur utilisation ou leur non-utilisation qu'avec les indications ou les posologies.

Une étude rétrospective monocentrique a été menée par Fahed et al.(29) afin d'établir le taux de mésusage des médicaments anti-thrombotiques. Cette étude a mis en évidence que l'aspirine était l'antiagrégant plaquettaire le plus utilisé chez 106 patients. 22,6% était tout de même sous clopidogrel. Un mésusage était notable dans 24,5% des cas. Celui-ci était lié à une posologie incorrecte, à une mauvaise association entre plusieurs médicaments ou à une durée de traitement inadaptée.

L'indication de l'antiagrégation plaquettaire doit être confirmée avant toute mise en place de traitement afin de limiter leur mésusage et les risques entraînés par leur utilisation.

I.4.c) Effets indésirables

Les antiagrégants plaquettaires entraînent un allongement du temps de saignements et par conséquent des manifestations hémorragiques telles que des gingivorragies, des purpuras..

Des perturbations du bilan hépatique ainsi que des thrombopénies, neutropénies sont également possibles sous clopidogrel.

Les dérivés salicylés comme le Kardegic® et l'Aspegic® peuvent être à l'origine de céphalées, d'hémorragies digestives mais aussi de bourdonnements d'oreilles.(30) Les thiényridines peuvent aussi être à l'origine de ces effets. La ticlopidine présente un risque accru de neutropénies graves(31).

Des troubles digestifs se retrouvent aussi.

II/ Est-il nécessaire de prescrire un IPP avec un antiagrégant plaquettaire ?

II.1. Gastroprotection

La pertinence de la gastroprotection lors d'un traitement concomitant par IPP et antiagrégant plaquettaire est à évaluer selon la présence ou non de facteurs de risque. Dans cette évaluation balance bénéfice risque le type d'antiagrégant plaquettaire, en monothérapie ou en association, et les facteurs de risque pour le patient sont à prendre en compte. Peu d'études ont souligné que, chez des patients sans antécédent particulier, les IPP sembleraient être un traitement efficace pour diminuer le risque d'ulcères(32).

II.1.a) Mécanisme des atteintes digestives

L'aspirine est un agent antiplaquettaire très utilisé dans la prévention secondaire des événements cardiovasculaires tels que des syndromes coronariens aigus, des accidents vasculaires cérébraux ou encore des cardiopathies coronariennes stables.

L'aspirine inhibe la prostaglandine et cet effet entraînerait des lésions au niveau des muqueuses. Les prostaglandines augmentent le flux sanguin dans les muqueuses. La prolifération des cellules épithéliales est également augmentée ainsi que la stimulation de mucus et de bicarbonate. L'inhibition de la production de thromboxane A2 est, elle, responsable des effets antiplaquettaires et serait aussi attribuée aux muqueuses lésées. La muqueuse gastrique devient alors sensible à la formation d'ulcères gastriques. En effet, la protection de la muqueuse est diminuée de par l'inhibition des prostaglandines et le risque d'ulcère augmente du fait de la production d'acide endogène, de pepsine et de sels biliaires.

Au niveau de la lésion vasculaire, la cicatrisation est atténuée à cause de la libération de facteurs de croissance par les plaquettes et de l'effet antiplaquettaire. La sensibilité aux saignements gastro-intestinaux est alors augmentée(33). Des

complications gastro-intestinales telles que des ulcérations ou des hémorragies peuvent survenir lors d'un traitement prolongé par l'aspirine. Des cas de mortalité ont été rapportés: 20 à 25 cas par million d'habitants(33) sont attribuables à l'utilisation d'AINS ou d'aspirine à faible dose, 1/3 des cas sont entraînés par l'aspirine.

D'après l'étude CAPRIE(34), le clopidogrel entraînerait moins de saignements digestifs que l'aspirine. Concernant la double antiagrégation plaquettaire, une augmentation du risque hémorragique était notable mais n'engageait pas le pronostic vital. Selon l'étude CURE(35), pour 99 patients traités par une bithérapie, un seul accident hémorragique majeur est déclenché. Le risque de saignement est aussi conditionné par le dosage de l'aspirine tout comme la durée de la double antiagrégation plaquettaire.

Plus récemment, chez 7399 patients atteints de maladies cardiovasculaires, l'impact des antiplaquettaires sur les événements gastro-intestinaux et cardiovasculaires a été comparé. Parmi les traitements antiplaquettaires, aucune différence significative concernant les événements gastro-intestinaux n'a été retenue(36).

D'après plusieurs analyses(37,38), des anomalies au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle ont été observées après deux semaines de traitement par 100 mg d'aspirine. Le risque de saignement gastro-intestinal majeur était multiplié par deux chez des patients traités par l'aspirine. L'effet semble être dose-dépendant(39).

II.1.b) Facteurs de risque et antécédents hémorragiques

Une enquête observationnelle prospective de G. Ducrocq(20) concernant les facteurs de risque de complications digestives sous antiagrégant plaquettaire a démontré que 83% des 2182 patients inclus avaient des facteurs de risque de complications hémorragiques. 38,9% possédaient au moins un antécédent de symptômes digestifs. Il n'y avait alors pas de modification du traitement antiagrégant plaquettaire dans 85% des cas et la prescription d'un inhibiteur de la pompe à protons était notable dans 51,8% des cas. D'autres protecteurs gastriques étaient également prescrits comme les anti-H2 dans 3,6% des cas et d'autres anti-acides chez 7,3% des patients. D'après l'analyse statistique, au moins un facteur de risque de complications digestives était observé chez 78% des patients et au moins trois facteurs de risques chez 15% d'entre eux. Avant la consultation 39,4% des patients étaient sous IPP avec dans 61,9% des cas la gastroprotection comme motif de prescription. D'après l'analyse des prescriptions d'IPP en fonction des facteurs de

risque d'hémorragie digestive, 38,3% des plus de 65 ans recevaient un IPP, 41,8% possédaient des comorbidités associées telles que le diabète, l'insuffisance cardiaque ou encore la polyarthrite rhumatoïde et 51,9% présentaient une co-prescription à risque comme l'association à des antiagrégants plaquettaires. A noter que chez les patients sous faible dose d'aspirine, une prévalence de 15% était décrite pour des symptômes digestifs hauts.

Les antécédents d'ulcères hémorragiques, le dosage de l'aspirine, l'âge mais aussi l'utilisation d'un traitement concomitant par AINS, anticoagulants ou une double antiagrégation plaquettaire sont des facteurs de risque identifiés d'ulcères hémorragiques. Les antécédents d'abus d'alcool, l'infection par *Helicobacter pylori* mais aussi les comorbidités telles que le diabète ou l'insuffisance rénale sont répertoriées comme facteur de risque d'ulcères hémorragiques(32).

Une étude rétrospective de 2010(32), chez des patients japonais, sans antécédent d'ulcères gastro-duodénaux, suivi pendant plus de trois mois sous faible dose d'aspirine (75 mg) s'intéressant aux facteurs de risque et au rôle de certains médicaments dans le développement de l'ulcère, a révélé qu'une diminution du risque d'ulcère gastro-duodéal était associé, de manière significative, à la co-prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons. Les antécédents de chaque patient avaient été répertoriés (âge, sexe, tabac, alcool, traitements, infection par *H.pylori*). Chez certains patients comme chez les diabétiques ou les personnes sous anticoagulants, une prophylaxie par IPP contre les ulcères gastro-duodénaux peut être envisagée du fait du risque plus élevé des ulcères induits par l'aspirine. En effet, chez les patients atteints d'ulcères gastroduodénaux, 42,9% présentaient un diabète sucré contre seulement 16,5% chez les patients ne souffrant pas d'ulcères gastro-duodénaux. De même l'association de l'aspirine avec des anticoagulants était significativement associée à une augmentation du risque d'ulcère gastroduodéal. L'association de l'aspirine avec un autre agent antiplaquettaire, quant à elle, n'est pas corrélée avec l'apparition d'un ulcère gastro-duodéal de manière significative. Les facteurs de risque chez les patients sans antécédent d'ulcère gastro-duodéal n'ont pas encore été clarifiés (32). La puissance de cette étude était trop faible et la réalisation d'une étude prospective à grande échelle pourrait éclaircir les facteurs de risque chez les patients sans antécédent d'ulcère.

Une étude rétrospective(24) conduit sur neuf mois en 2011 étudiant la concordance de la gastro-protection selon les facteurs de risque des patients a rapporté que 8% des patients présentaient un ou plusieurs facteurs de risque tandis que 59% n'avaient aucun facteur de risque. 60% de ces patients se trouvaient pourtant sous IPP et 35% d'entre eux sous un anti-H2. L'âge avancé (75 ans et plus) représentait le

facteur de risque le plus marqué avec 26,8% des patients suivi de la double antiagrégation plaquettaire dans 8% des cas et de l'association à un AINS dans 5,2% des dossiers. A un stade tardif, les deux facteurs de risque de développer un saignement gastro-intestinal supérieur sont l'âge (75 ans et plus) et les antécédents d'ulcère gastroduodéal. La ventilation mécanique était également citée comme facteur de risque.

La gastro-protection est efficace par les IPP mais ne doit être assurée que lorsque le patient présente des antécédents de saignements digestifs hauts et des facteurs de risque, en monothérapie comme en association.

La double antiagrégation plaquettaire multiplie par deux le risque d'hémorragie gastro-intestinale, ce risque est d'autant plus augmenté chez les patients ayant plusieurs facteurs de risque(24). D'après les anciennes recommandations, un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons était instauré dès la mise en place d'une double anti-agrégation plaquettaire pour pallier ce risque. Selon les nouvelles recommandations, les IPP sont prescrits que lorsque le patient possède des antécédents de saignements gastro-intestinaux supérieurs.

Les maladies cardiovasculaires comme le syndrome coronarien aigu sont aussi à l'origine de l'augmentation de ce risque. Chez les patients atteints de coronaropathie, sous double anti-agrégation plaquettaire, certains facteurs de risque ont été mis en évidence. L'insuffisance rénale aiguë, la septicémie, l'hypotension, les traumatismes graves font partis des facteurs de risque d'hémorragie gastro-intestinale liée au stress. Ces facteurs de risque ont été rapportés d'une étude rétrospective(40) de Kuang Wei Huang et al. chez des patients sous double antiagrégation plaquettaire atteints de syndrome coronarien aigu ou suite à une intervention coronarienne percutanée. La survenue de saignements gastro-intestinaux et les facteurs de risque en lien avec ces saignements ont été évalués selon la durée de la double antiagrégation plaquettaire (stade précoce : bithérapie inférieure ou égale deux semaines, stade tardif : bithérapie supérieure à deux semaines).

Les antécédents des patients ont été enregistrés lors de l'inclusion dans l'étude (âge, sexe, tabac, alcool, médicaments et antécédents d'ulcères gastro-duodénaux) :

Tableau regroupant le nombre de patients en fonction des antécédents			
Antécédents	Nombre de patients (avant l'étude)	Nombre de patients (pendant l'étude)	Total de patients
Âge (> 70 ans)	81		
Tabac	81 (15,2%)	33 (6,2%)	
Alcool	25 (4,7%)	14 (2,6%)	
Antécédents d'ulcère peptique	39 (7,3%)		
Antiagrégants plaquettaires	157 (29,4%)		
AINS	26 (4,9%)	28 (5,2%)	
IPP	20 (3,7%)	47 (8,8%)	
Ventilation mécanique	56 (10,5%)		
Hypotension	90 (16,9%)		
			534

Le suivi a duré de quatre à sept mois. Durant ce suivi, 14 patients ont pris de l'alcool et 33 ont fumé. L'utilisation des IPP a été nécessaire chez 47 patients, et 28 ont eu recours à un AINS au cours de l'étude. En comparant les patients atteints d'un ulcère gastro-intestinal supérieur avec les patients sains, il n'y avait pas de différence significative concernant le sexe, la consommation de tabac et d'alcool et l'utilisation d'autres traitements. Des saignements gastro-intestinaux supérieurs ont été observés chez 67 patients ; 32 dans les quatorze jours de suivi et 35 par la suite. Des ulcères gastriques et duodénaux ont été respectivement retrouvés chez 17 et 13 patients. Les deux types d'ulcères se sont déclarés chez 6 patients. Les patients présentant des saignements gastro-intestinaux supérieurs apparaissaient comme significativement plus âgés et avec un taux plus élevé d'antécédents d'ulcère peptique (= ulcère gastro duodéal) que chez les patients sans ulcère. L'hypotension et la ventilation mécanique semblaient beaucoup plus fréquentes dans le groupe atteint d'ulcères. L'utilisation des IPP était, elle, inférieure dans ce groupe. Il ressort de cette étude(40) que l'utilisation des IPP serait plutôt un facteur protecteur des saignements gastro-intestinaux lors d'une double antiagrégation plaquettaire chez des patients présentant des facteurs de risque. Une autre étude de Chin et al.(41) a également appuyé l'effet protecteur des IPP sur le risque de saignement.

L'impact de la durée de la bithérapie avait aussi été étudié durant cette étude(40). Après l'analyse de régression, les facteurs de risque importants de développement de saignements gastro-intestinaux supérieurs étaient le syndrome coronarien aigu et la ventilation mécanique à un stade précoce (traitement inférieur ou égal à deux semaines). La ventilation mécanique apparaissait aussi comme un facteur de risque lorsque la double antiagrégation plaquettaire était supérieure à deux semaines. L'âge (supérieur à 75 ans) et les antécédents d'ulcères peptiques également.

Les limites de cette étude concernent les biais de sélection et l'extrapolation des résultats puisque l'étude s'est réalisée dans un hôpital de façon rétrospective. Certains patients atteints d'ulcères gastro-duodénaux n'ont pas été confirmés par endoscopie gastro-oesophagienne. De plus, le nombre de patients est faible pour quelques facteurs de risque. L'infection par H. pylori n'a pas été considérée dans cette étude.

Pour conclure, la protection efficace d'un saignement gastro-intestinal supérieur par IPP n'est nécessaire que chez des patients présentant des facteurs de risque tels que les patients âgés de plus de 75 ans, la ventilation mécanique, les antécédents d'ulcères peptiques et la présence d'un syndrome coronarien aigu(40,42).

II.1.c) Prévention primaire et secondaire

Chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires une double antiagrégation plaquettaire par aspirine et clopidogrel est généralement prescrite pour réduire les événements vasculaires : par exemple, la double antiagrégation plaquettaire diminue le risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de mort cardiaque chez les patients présentant une insuffisance coronarienne aiguë(24).

Dans les deux types de prévention, les réductions des événements vasculaires graves étaient similaires chez les hommes et les femmes. La balance bénéfice risque n'est pas encore totalement établie dans la prévention primaire entre l'augmentation des saignements majeurs et la réduction des événements thrombotiques. Le risque annuel d'infarctus du myocarde non mortel, d'AVC, ou de décès est réduit au quart grâce à l'antiagrégant plaquettaire au long cours. Les bénéfices en prévention secondaire du traitement par aspirine sont largement supérieurs aux risques d'hémorragies gastro-intestinales ou extra-crâniennes majeures. La mortalité d'origine vasculaire se retrouve réduite de même que l'incidence annuelle des événements non mortels. Celle-ci est réduite d'environ 10 à 20 pour 1000 par an(43).

Sous aspirine, l'incidence des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques semblait augmentée à la fois en prévention primaire et secondaire alors que les accidents vasculaires cérébraux ischémiques semblaient diminués. Les AVC hémorragiques étaient plus élevés dans le cadre d'une prévention primaire. Dans le

cadre de la prévention secondaire, la plupart des patients (84%) présentaient un risque élevé de récurrence, ayant des antécédents d'AVC ischémique ou d'ischémie cérébrale transitoire. Il ressortait qu'en prévention primaire, les AVC hémorragiques mortels sont plus fréquents que les AVC ischémiques mortels et la mortalité se retrouvait augmentée. Chez les patients sous aspirine, il y a un taux significatif d'AVC hémorragiques mortels. Une réduction de 10% de la mortalité totale(43) due à la diminution de la mortalité vasculaire induite par le traitement à l'aspirine est observée dans les essais de prévention secondaire.

L'étude OBERON(44) regroupant des patients sous une faible dose quotidienne d'aspirine autant, pour de la prévention primaire que secondaire, a rapporté une réduction du risque relatif de développer un ulcère peptique de 80% dans le groupe sous ésoméprazole 20 mg et de 85% dans celui sous 40 mg d'ésoméprazole par rapport au groupe sous placebo. Les patients inclus dans cette étude présentaient des facteurs de risque : traitement par AINS, antécédents d'ulcère gastroduodénal, âge supérieur à 65 ans. Cette étude démontre que l'ésoméprazole diminue de manière significative la fréquence des ulcères, indépendamment de la posologie de l'aspirine. Le traitement par IPP semblait tout aussi efficace pour un dosage faible que pour un dosage fort.

Une étude rétrospective d'Hokimoto et al. (45) a complété ces données en soutenant que l'incidence des lésions gastro-intestinales et des hospitalisations se trouvait réduite chez les patients sous IPP. Cela a également été mis en évidence dans l'étude ASTERIX(46) où les résultats rapportaient, qu'en prévention primaire comme en prévention secondaire des événements cardiovasculaires, l'ésoméprazole diminuait le développement d'ulcères gastro-duodénaux chez les patients sous aspirine à faible dose.

Ces deux études démontrent qu'en prévention primaire et secondaire les recommandations concernant l'association d'un IPP à une double antiagrégation plaquettaire ne sont pas modifiées et doivent être envisagées chez les patients à risque.

II.2. Les recommandations

L'ANSM rapporte que les IPP sont très prescrits dans des indications ne relevant pas des recommandations : 80% des initiations de traitement en association avec des AINS se faisaient sans présence de facteurs de risque(11).

D'après la HAS, aucune différence entre les IPP n'a été mise en évidence dans la prévention et le traitement des lésions digestives hautes entraînées par les AINS. Dans cette indication, les IPP ne sont recommandés que chez les sujets présentant un des facteurs de risque suivants : avoir plus de 65 ans ou être traités par

antiagrégants plaquettaires, anticoagulants ou corticoïdes ou présenter des antécédents d'ulcère gastroduodénal.

Actuellement, aucun argument n'est suffisant pour recommander une utilisation systématique d'un IPP avec l'aspirine à faible dose(8). En revanche, chez des patients ayant des antécédents d'hémorragies digestives sous aspirine et devant tout de même poursuivre le traitement, l'association systématique d'un IPP est recommandée après recherche d'une infection par *Helicobacter pylori*. De même, une gastroprotection systématique semble recommandée pour les patients de plus de 75 ans sous aspirine à dose antiagrégante (54,55).

Concernant les recommandations de l'ESC, elle préconise largement l'association d'un IPP avec une double antiagrégation plaquettaire chez tous les patients(10).

III/ Prescrire un IPP diminue-t-il l'action des antiagrégants plaquettaires ?

Indépendamment de la protection gastrique recherchée avec les antiagrégants plaquettaires chez les patients à risque, les IPP ne sont pas des médicaments anodins et pourtant largement prescrits. Il arrive fréquemment qu'on prescrive des IPP pour d'autres indications que la prévention des saignements digestifs chez des patients sous antiagrégants plaquettaires. Dans ce cas, quel est l'effet des IPP sur les antiagrégants plaquettaires et y-a-t-il un impact clinique ?

III.1. Interaction entre le clopidogrel et les inhibiteurs de la pompe à protons

III.1.a) Mécanismes d'action de l'interaction

Plusieurs mécanismes d'interaction entre les IPP et le clopidogrel ont été soulignés. Certains s'expliquent par la diminution de l'acidité gastrique par les IPP qui conduirait à une diminution de l'absorption du clopidogrel. D'autres s'expliquent par le métabolisme des deux classes.

Le clopidogrel est une thiényopyridine de deuxième génération subissant deux réactions oxydatives séquentielles pour obtenir son métabolite actif. Ces réactions font intervenir plusieurs enzymes de la famille du CYP450 dont le CYP2C19 et le CYP3A4. Seul 15% de son agent actif ne sera disponible après bio-transformation hépatique. 85% du pro-médicament sera hydrolysé par les estérases en métabolites inactifs. L'inhibition de l'activation de l'agrégation plaquettaire sera effective pour la durée de vie des plaquettes (sept jours). Pour rappel, le clopidogrel intervient sur l'agrégation plaquettaire en se liant spécifiquement et irréversiblement au récepteur purinergique P2Y₁₂.

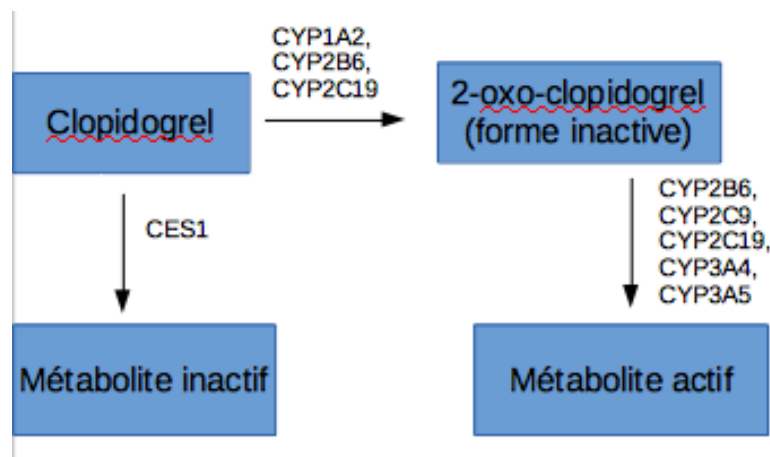


Illustration 14: Métabolisme du clopidogrel

L'activité du cytochrome CYP2C19 est impliquée dans la réponse thérapeutique et anti-plaquettaire du clopidogrel. Certaines personnes se retrouvent moins sensibles au clopidogrel du fait du polymorphisme génétique du CYP2C19. En effet, ce cytochrome intervient aussi dans le métabolisme hépatique du clopidogrel, ce qui pourrait suggérer une éventuelle interaction médicamenteuse entre ces deux classes.

La première constatation d'une éventuelle interaction entre le clopidogrel et les IPP était en 2008. En 2009, la Food and Drug Administration (FDA) des Etats-Unis avait déjà alerté sur les potentiels effets indésirables cardiovasculaires de l'association clopidogrel et oméprazole en raison de leurs métabolismes hépatiques.(47) Cela a suscité des inquiétudes quant aux pratiques cliniques en lien avec le risque de thrombose dans un sens et le risque hémorragique dans l'autre.(48) De part leur métabolisme commun impliquant le cytochrome CYP2C19, l'EMA avait déjà, en 2010, émis un avis concernant la possible interaction entre le clopidogrel et les inhibiteurs de la pompe à protons(48). En effet, pour atteindre sa forme active, le clopidogrel fait intervenir l'isoenzyme CYP2C19 lors de sa transformation hépatique tant pour la formation de son métabolite intermédiaire que pour son métabolite actif.

Au cours de leur métabolisme les IPP, lors de la biotransformation hépatique, font aussi intervenir les enzymes CYP2C19 et CYP3A4(49,50). Le degré et le type d'isoenzymes impliqués sont différents pour chaque IPP. Si l'on considère le polymorphisme génétique avec les variants au niveau des allèles du CYP2C19, celui-ci semble plus impacter le métabolisme de l'oméprazole que de l'ésoméprazole. Le pantoprazole se trouve moins impacté que l'ésoméprazole mais respectivement plus que le lansoprazole et le rabéprazole. Cette enzyme intervient dans le métabolisme de nombreux médicaments tout comme les antiagrégants plaquettaires notamment le clopidogrel. Cela pourrait donc expliquer pourquoi l'interaction entre l'oméprazole et le clopidogrel est plus prononcée qu'avec d'autres

IPP et que certaines études démontrent que le rabéprazole interagit moins avec les antiagrégants plaquettaires(51). En effet, le métabolisme du rabéprazole n'implique que peu le cytochrome CYP2C19 et CYP3A4, ce qui diminue le risque d'interactions potentielles. Au contraire, l'oméprazole interagit beaucoup plus avec le CYP2C19 que le CYP3A4. Les CYP2C19 et CYP3A4 participent au métabolisme des IPP, ces derniers sont des inhibiteurs compétitifs de l'activité du CYP2C19. Tous les IPP n'ont pas la même puissance d'inhibition de l'activité de ce cytochrome.(51) D'après l'étude de Christian Funck-Brentano et al.(51), le rabéprazole et le pantoprazole inhiberaient moins l'activité du CYP2C19 que l'oméprazole, l'ésoméprazole et le lansoprazole.

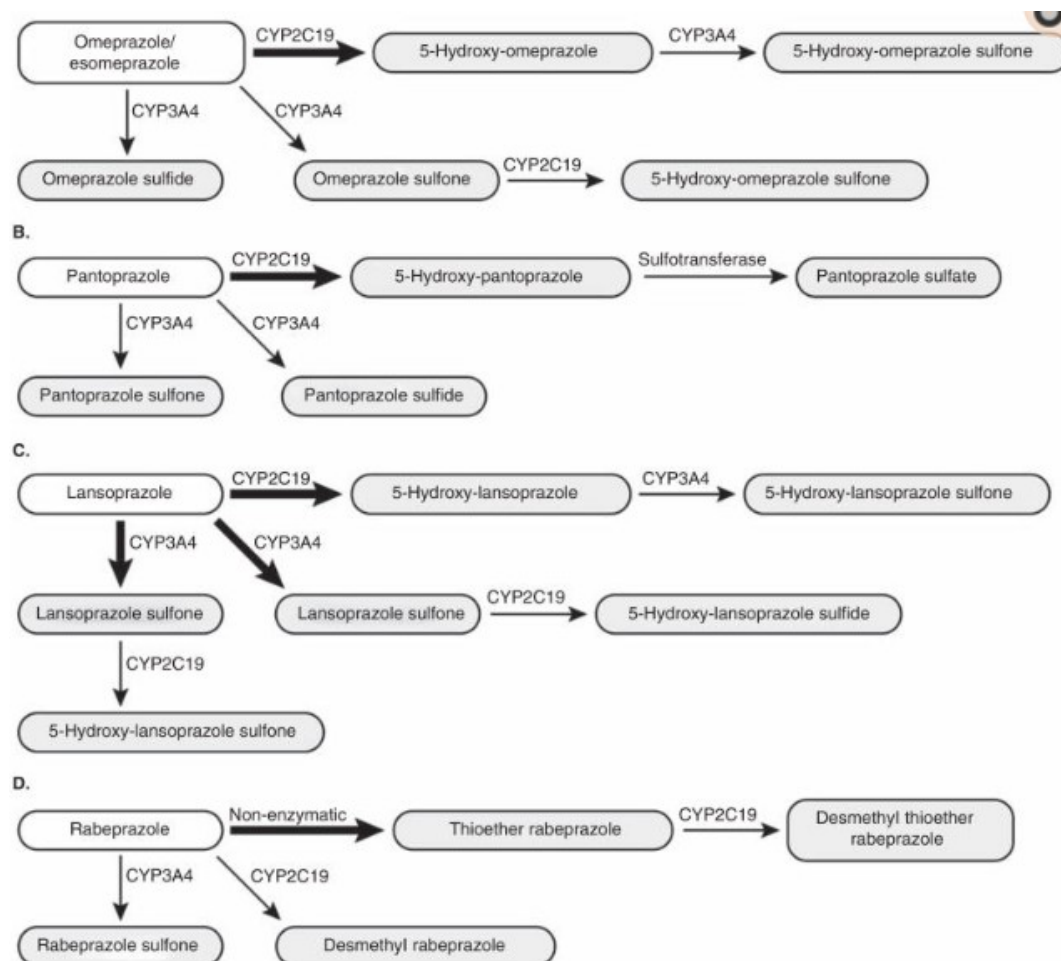


Illustration 15: Métabolisme des IPP d'après l'article de Scott et al., 2014

Le cytochrome CYP2C19 appartient à la famille des CYP450, il s'agit d'une enzyme identifiée au niveau du foie. Le chromosome 10q24 contient le gène codant pour ce cytochrome. En 2014, 35 polymorphismes étaient connus pour le gène du CYP2C19(52).

III.1.b) Polymorphisme génétique

Les différences interindividuelles au niveau pharmacocinétique sont principalement liées aux variants génotypiques CYP2C19*2, CYP2C19*3 et CYP2C19*17. Ce dernier serait à l'origine d'une augmentation de l'activité du cytochrome tandis que les deux autres conduiraient plutôt à une diminution de l'activité enzymatique de celui-ci. Les populations asiatiques et indiennes possèderaient plus fréquemment l'allèle CYP2C19*2 que les Africains et les Caucasiens(52).

Par inhibition directe par l'oméprazole, l'activité enzymatique du cytochrome CYP2C19 peut être altérée et ainsi diminuer l'efficacité du clopidogrel, tout comme l'influence des variants génétiques dysfonctionnels (CYP2C19*2 et CYP2C19*3). L'inhibition de l'agrégation plaquettaire sera moins marquée chez les métaboliseurs faibles du cytochrome CYP2C19. Effectivement, chez ces patients, l'efficacité thérapeutique du clopidogrel en sera diminuée, même aux doses recommandées du fait d'une formation moindre du métabolite actif de celui-ci(53). L'effet ethnique des métabolismes était également constaté dans une étude de 2011(54): les asiatiques sont de faibles métaboliseurs et présentent donc trois fois plus de risques cardiovasculaires. Les allèles du CYP2C19 non fonctionnels sont responsables d'une activité métabolique réduite chez les asiatiques mais aussi chez les autres métaboliseurs faibles. Un génotype associé à une faible activité métabolique a été retrouvé chez 14% de la population chinoise suivi de 4% pour les africains et de 2% pour les autres ethnies. L'effet de l'inhibition plaquettaire diminue nettement chez les métaboliseurs faibles(53). Le recours à un autre traitement ou à d'autres stratégies thérapeutiques doit être considéré en raison du risque d'évènements cardiovasculaires chez ces sujets. S'il s'agit de patients nécessitant un traitement concomitant par IPP à cause de leurs antécédents, l'utilisation d'un inhibiteur faible de l'isoenzyme, tel que le pantoprazole, sera recommandée.

L'effet du polymorphisme génétique du CYP2C19, plus précisément celui du facteur CYP2C19*2 sur l'apparition d'une thrombose de stent semble être un facteur de risque indépendant, de même pour la mortalité cardiaque(55). L'infarctus du myocarde, la fraction d'éjection ventriculaire gauche, la longueur totale du stent sont, en outre, des facteurs de risque cardio-vasculaires non en lien avec le polymorphisme. Le CYP2C19*2 serait susceptible d'impacter le résultat clinique chez des patients vasculaires à haut risque en lien avec le phénotype ADP-RPR mais d'autres déterminants génétiques et acquis pourraient jouer un rôle(55). Chez des patients atteints d'un infarctus aigu, le lien entre les variants alléliques génétiques et le risque de mortalité toutes causes confondues semble considérable. Les porteurs de l'allèle en cause avec la perte de fonction du CYP2C19 ont présenté un taux plus élevé de risque de décès que les non porteurs. Le taux d'évènements cardiovasculaires chez des patients ayant subi une intervention coronaire percutanée s'est retrouvé multiplié par 3,58 chez les patients porteurs de la perte de fonction du

CYP2C19(56). Sur 2485 patients français ayant subi une intervention coronaire percutanée, l'incidence de thrombose de stent chez les porteurs du variant génétique *2 était significativement plus élevée que chez les homozygotes sauvages. Chez les homozygotes de CYP2C19*2*2 le risque de thrombose de stent était plus élevé. Un événement cardiovasculaire ischémique ou un décès était plus fréquemment observé chez les patients ayant une perte de fonction du gène CYP2C19(57). Des biais et des facteurs de confusion existent au sein de ces études mais l'importante augmentation du risque cardiovasculaire allait de 53%(58) à une majoration du risque multipliée par six. Ce polymorphisme semble donc bien en lien avec une augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients présentant une perte de fonction au niveau du gène. En effet, plusieurs études ont aussi révélé un risque significativement plus élevé de décès cardiovasculaires, d'infarctus ou d'AVC par rapport aux non porteurs(59). Dans le même sens, un risque 1,55 fois plus élevé voir 1,76 fois plus élevé d'évènements cardiovasculaires majeurs était notable. D'autres soutiennent même un risque deux fois plus élevé(60). Des tests pharmacogénétiques sont disponibles pour déterminer le génotype du CYP2C19 des patients mais restent toutefois limités. Les variants génétiques sont conjointement liés à un type de métaboliseur :

- métaboliseurs ultra-rapides : CYP2C19*1*17
- métaboliseurs importants : CYP2C19*1*1
- métaboliseurs intermédiaires : CYP2C19*1*2
- métaboliseurs faibles : CYP2C19*2*2 ou CYP2C19*2*3

III.1.c) Pharmacocinétique

Une diminution de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et une augmentation du risque cardiovasculaire sont entraînées chez les porteurs d'allèle de perte de fonction du CYP2C19 du fait du métabolisme altéré du clopidogrel.

Plusieurs tests de fonction plaquettaire existent : l'agrégométrie optique, le VASP et le VerifyNow. Ces différents tests plaquettaires sont très hétérogènes et il est difficile d'assurer des valeurs seuils fiables.

La liaison de l'ADP après la formation d'une liaison disulfure avec le récepteur P2Y₁₂ contribue à l'activation des plaquettes. Les vasodilatateurs intraplaquettaires (VASP) stimulent la déphosphorylation de la phosphoprotéine donnant lieu à un indice de réactivité plaquettaire. Moins l'effet antithrombotique du clopidogrel est important, plus l'indice de réactivité plaquettaire est élevé(61). Le VASP est exprimé en PRI

(indice de réactivité plaquettaire), l'aire sous courbe est comparée pour l'agrégométrie plaquettaire et le PRU (P2Y12 Reaction Units) pour le VerifyNow.

Tableau des différents tests de fonction plaquettaire			
Méthodes	Type	Avantages	Inconvénients
Agrégométrie optique « light transmission agregrometry »	Méthode « historique » Analyse la transmission lumineuse à travers un plasma riche en plaquettes (auparavant centrifugation de sang complet citraté) + ajout d'ADP La turbidité diminue avec la formation d'agrégats et la transmission de lumière augmente	Evalue la fonction plaquettaire dans son ensemble	Manque de standardisation Onéreuse
VerifyNow	Mesure du blocage du récepteur plaquettaire P2Y12 par les thiénoypyridines Analyse optique turbidimétrique après ajout de deux agonistes plaquettaires (ADP et PGE1) Transmission lumineuse lors de l'agrégation plaquettaire	Evalue la fonction plaquettaire globale Rapide Aisément réalisable	
VASP « Vasodilator-stimulated phosphoprotein »	Cytométrie de flux et ELISA Mesure de la phosphorylation de la VASP, protéine plaquettaire intracellulaire	Explore la fonction du récepteur P2Y12 Plus simple Plus rapide Moins onéreuse Plusieurs analyses possibles en même temps	N'évalue pas la fonction plaquettaire dans son ensemble Préparation des échantillons dans les 48h après la prise de sang

(62)

Le variant 2 de l'allèle du CYP2C19 induit une réactivité réduite du clopidogrel chez des porteurs sains. Une agrégation plaquettaire et une réactivité plaquettaire résiduelle se sont retrouvées plus élevées chez des patients atteints de syndrome coronarien aigu et chez les sujets ayant subi une intervention coronarienne percutanée. Les pertes de fonction du gène sont bien dûs au CYP2C19*2 et CYP2C19*3, ces allèles sont très présents chez les asiatiques (99%). Ces populations sont considérées comme des métaboliseurs faibles. D'autres allèles,

moins courants, sont également liés à un défaut de métabolisme du clopidogrel le rendant absent ou réduit.

Les différents IPP ont montré un effet plus ou moins important sur l'agrégation plaquettaire du clopidogrel : l'oméprazole possède la plus forte puissance et réduit le plus la concentration plasmatique maximale du métabolite actif du clopidogrel, suivi de l'ésoméprazole et du lansoprazole. Tous les IPP diminuent de manière significative les concentrations plasmatiques maximales du clopidogrel mais l'impact est plus important pour l'oméprazole et l'ésoméprazole que pour le lansoprazole(63). Les valeurs du VASP ne différaient pas avec le lansoprazole mais celles-ci étaient supérieures lorsque l'oméprazole ou l'ésoméprazole étaient co-administrés. D'après les trois tests analysant la fonction plaquettaire, l'administration de lansoprazole avec du clopidogrel maintenait inchangée la fréquence de patients étant à risque d'évènements ischémiques ou thrombotiques après pose de stent. En revanche, lorsqu'on administrait de l'oméprazole ou de l'ésoméprazole avec le clopidogrel, cette fréquence se trouvait augmentée(63).

D'un point de vue pharmacocinétique, des chercheurs ont indiqué que l'association clopidogrel et IPP pourrait diminuer l'effet de l'antiagrégant car ils retrouvaient une diminution moindre de l'indice de réactivité plaquettaire (PRI = Platelet Reactivity Index) chez les patients ayant les deux traitements par rapport à ceux traités seulement par le clopidogrel. De plus, plusieurs études menées sur 192 patients au total portant sur l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP ont montré une diminution de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire chez les patients traités par clopidogrel et IPP(64). Ces données ont été appuyées par des valeurs plus élevées des unités de réponse plaquettaire (PRU = Platelet Response Units) chez 155 patients dans le groupe soumis aux deux traitements. Les preuves étaient insuffisantes pour conclure à une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires majeurs car le nombre d'études était limité.

L'impact de l'oméprazole sur le clopidogrel a été mis en évidence par Yun et al.(65) dans une étude regroupant vingt volontaires. Dix d'entre eux recevaient 75 mg de clopidogrel et un placebo pendant quatorze jours après une dose de charge de 300 mg de clopidogrel. Trois semaines après, le même protocole est maintenu avec 20 mg d'oméprazole à la place du placebo. L'autre groupe a d'abord été traité par oméprazole et clopidogrel puis par placebo et clopidogrel. Le test VerifyNow a été utilisé pour analyser l'activité plaquettaire. Au quatorzième jour de traitement, le PRU était significativement plus élevé chez les patients traités par oméprazole comparé aux sujets soumis au placebo. Après les quatorze jours, le pourcentage d'inhibition par l'oméprazole a diminué. L'effet antiplaquettaire du clopidogrel est donc réduit de par l'activité de cet IPP. Il est évident que l'oméprazole a un effet inhibiteur sur le clopidogrel. Chez 4 à 30% des patients l'effet antiplaquettaire désiré n'est pas obtenu de façon adéquate du fait des résistances au traitement par clopidogrel.

Kwan et al.(66) se sont intéressés à l'évaluation de l'effet des IPP sur celui du clopidogrel chez cinquante et un patients chinois. D'après les tests d'agrégation plaquettaire, il n'y avait pas de différence significative concernant le pourcentage d'inhibition plaquettaire lors d'une utilisation concomitante de clopidogrel et d'ésoméprazole ou d'oméprazole. En revanche, une amélioration statistiquement significative de l'inhibition plaquettaire a été observée quatorze jours après l'arrêt du lansoprazole mais le groupe de patients était faible (seulement six)(66). Les limites de cette étude sont liées au faible échantillon de patients.

III.1.d) Impact clinique

Les IPP semblent interagir avec les antiagrégants plaquettaires mais y-a-t-il un réel impact clinique ?

Joanne Kwan et al.(66) ont également étudié le risque d'interaction médicamenteuse chez des patients chinois après pose d'un stent coronaire. Cette population étant touchée par la perte de fonction au niveau du CYP2C19 et présentant un risque accru d'ulcère, ils seraient « résistants » au clopidogrel et présenteraient par conséquent un risque trois à six fois plus élevé de thrombose sur stent(67).

Le lansoprazole et l'oméprazole sont connus pour être des inhibiteurs puissants du CYP2C19, il serait préférable de ne pas les utiliser chez ces patients d'autant plus qu'ils présentent déjà les variants du CYP2C19: CYP2C19*2 et CYP2C19*3 responsables d'une perte de fonction. Cet allèle est effectivement très fréquent chez les asiatiques et les chinois, et plutôt rare chez les caucasiens. L'étude de Wang et al. a prouvé cet impact en démontrant que chez 16,8% des patients présentant le variant CYP2C19*2, 16,9% avaient subi des événements thrombotiques après une intervention coronarienne percutanée alors que seulement 6,2% des patients répondeurs au clopidogrel ont subi les mêmes effets(68). La mortalité associée était proche de 50% avec un taux de thrombose sur stent de 11%. De même, le risque relatif d'événements cardiovasculaires majeurs s'est vu multiplié par un facteur allant de 1,53 à 3,69 chez ces patients(69). Au contraire, les porteurs du CYP2C19*17, comme cité plus haut, présente un risque beaucoup plus élevé d'hémorragie en raison d'une activation plus importante du clopidogrel.

L'étude de Chen et al.(70) rejoint ces résultats en soutenant le fait que lorsque les patients sont traités à la fois par le clopidogrel et un IPP, le risque d'être faible répondeur au clopidogrel était significativement plus élevé que par un traitement seul par clopidogrel. Le génotype du CYP2C19 est un indicateur prédictif de l'effet du clopidogrel, son intérêt est considérable pour la prise en charge des patients compte tenu des conséquences cardiovasculaires possibles.

Chez les patients ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodéal, la prévention corrélée à ce risque semblait supérieure avec l'ésoméprazole et le clopidogrel par

rapport au clopidogrel seul(71). Aucun impact notable n'était relevé pour les événements cardiovasculaires. En comparant le clopidogrel et les IPP avec l'aspirine et les IPP, le risque d'hospitalisation pour des complications gastro-intestinales apparaissait comme plus faible avec l'association de l'aspirine.

Certaines études ont montré que l'association des deux traitements concomitants augmentait l'incidence d'événements cardiovasculaires indésirables. Des facteurs de confusions étaient possibles puisque les résultats reposaient sur des études d'observation avec notamment des patients sous IPP plutôt âgés et donc davantage susceptibles de présenter des comorbidités et ainsi des événements cardiovasculaires.

Des résultats cliniques plus mauvais chez des sujets traités pour un infarctus du myocarde aigu, après une intervention coronaire percutanée, étaient associés à un taux de réactivité plaquettaire réduit. Un risque trois fois plus élevé de décès et d'infarctus du myocarde était présent lors d'une activité plaquettaire résiduelle élevée. Chez des patients ayant un stent actif, ce risque se trouvait huit fois plus élevé. De plus, un risque de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non mortel ou de revascularisation urgente était 3,7 fois plus notable chez des porteurs du CYP2C19*2. De même, chez ces porteurs, le risque de thrombose sur stent se trouvait multiplié par six. Une réduction relative de l'exposition plasmatique au métabolite actif du clopidogrel de 32,4% était démontrée chez des sujets sains sous clopidogrel et porteurs d'un allèle non fonctionnel. Par rapport aux non porteurs, une réduction absolue de l'agrégation plaquettaire maximale de 9% était constatée(72). Les résultats ont été confirmés dans une autre étude randomisée(58) de 2007 comparant le prasugrel et le clopidogrel où le risque d'événements cardiovasculaires (décès pour cause cardio-vasculaire, infarctus, accident vasculaire cérébral) était 53% plus élevé que chez les non porteurs avec un risque trois fois plus élevé de thrombose sur stent(58).

D'après une revue systématique(73) de 2016 incluant plusieurs études présentant des résultats cliniques de cette interaction, le traitement concomitant par ces deux familles, après une intervention coronarienne percutanée, entraînait des augmentations statistiquement significatives d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral. Les patients inclus dans cette étude étaient majoritairement des hommes âgés de plus de 60 ans et présentaient des comorbidités telles que des hyperlipidémies, du diabète, de l'hypertension ou encore des antécédents de tabagisme. Chez les patients subissant une intervention coronarienne percutanée, le traitement concomitant par le clopidogrel et un IPP est d'autant plus important à étudié du fait du risque accru d'événements cardiovasculaires indésirables.

Une étude de cohorte rétrospective(74) a également appuyé le fait que l'association du clopidogrel avec un IPP était liée à une augmentation significative du risque d'événements cardiovasculaires. L'effet de l'interaction entre le clopidogrel et les

inhibiteurs de la pompe à protons était étudié chez des patients atteints d'un syndrome coronarien aigu. Les sujets ont été suivis jusqu'à ce qu'un événement cardiovasculaire indésirable se produise. Une hospitalisation ou une visite aux urgences pour un infarctus du myocarde, une intervention coronaire percutanée ou un syndrome coronarien intermédiaire constituaient les critères définis comme événement cardiovasculaire indésirable. En moyenne, les patients se trouvaient dans la tranche 60-70 ans avec un suivi de 268 jours et la plupart était des hommes. Le début de l'étude démarrait à la première prescription de clopidogrel. Tous les IPP pouvaient être utilisés pendant la période de l'étude. Les test chi-carré et test t ont été utilisés. Une comparaison entre les groupes sous clopidogrel avec ou sans IPP a été effectuée. 10 101 patients étaient inclus dans cette étude. Dans le groupe possédant les deux traitements concomitants, les patients présentaient plus de comorbidités et utilisaient donc plus de médicaments à visée cardiovasculaire mais aucune différence statistiquement significative était notable après appariement des scores de propension. Le clopidogrel avec l'IPP représentent une association augmentant de manière significative le risque d'évènements indésirables cardiovasculaires. Les résultats ont révélé un risque accru de 41% pour une ré-hospitalisation en raison d'un syndrome coronarien aigu chez les patients traités par clopidogrel et IPP. Cette étude présente toutefois des limites, les facteurs de risque cardiovasculaires n'ont pas été pris en compte lors de l'inclusion dans l'étude. L'utilisation d'automédication n'a pas été établie alors que l'aspirine, l'oméprazole sont en vente libre, une exposition éventuelle à l'un de ces médicaments n'a donc pas été étudiée. Le génotype par rapport au CYP2C19 n'était pas considéré non plus alors que celui-ci pourrait être à l'origine d'évènements cardiovasculaires du fait de la non-conversion du clopidogrel en sa forme active. La notion de dosage d'IPP n'existait pas et l'effet a été considéré comme un effet de classe.

Concernant les études observationnelles, cette co-administration était associée à une augmentation d'environ 50% du risque d'évènements cliniques cardiovasculaires. De plus, l'effet antiplaquettaire du clopidogrel se retrouvait atténué. Cependant, l'hétérogénéité des études et l'influence des différents facteurs de confusion ou éventuels biais de sélection peuvent interférer. Les essais contrôlés randomisés minimisent l'impact des facteurs de confusion ou des biais mais la taille de l'échantillon n'était pas suffisant et ne permettait pas une interprétation représentative. Les facteurs de confusion sont en général plus présents dans les études observationnelles mais ces études permettent une analyse à grande échelle et avec suffisamment de puissance dans l'étude pour évaluer correctement les paramètres cliniques.

Toutefois, certaines études pharmacodynamiques et cliniques ne démontrent pas d'association entre le génotype CYP2C19 et l'impact de l'IPP sur l'effet antiplaquettaire du clopidogrel(56,75). Un risque confusionnel existe le plus souvent au sein des principales études citées du fait des facteurs de risque tels que l'âge, les

comorbidités ou encore l'inclusion de patients seulement à très hauts risques cardiovasculaires(76). L'utilisation des IPP a été suggérée dans de nombreuses études comme un marqueur de risque cardiovasculaire accru mais aussi de fragilité. A noter, que l'utilisation des IPP au sein des études est difficile à suivre du fait de la vente libre des IPP dans les officines. De plus, certains patients n'assurent pas l'observance du traitement en les utilisant de manière intermittente(77).

De nombreuses études sont contradictoires quant à l'effet de cette interaction médicamenteuse mais une méta-analyse de 2017 s'est intéressée aux preuves de l'interaction dans cette population(73). Les patients inclus dans cette étude avaient initié un traitement par clopidogrel avec ou sans IPP après avoir subi une intervention coronaire percutanée. Un suivi d'au moins six mois était imposé. Les événements cliniques indésirables inclus comprenaient les décès cardiovasculaires, l'infarctus du myocarde, les événements cardiovasculaires indésirables majeurs, les morts toutes causes confondues, les thromboses sur stent, les accidents vasculaires cérébraux et les événements hémorragiques. Sur la mortalité toutes causes confondues, le traitement concomitant n'a eu aucun effet tendanciel mais les études étaient de trop faible puissance pour évaluer la mortalité. De plus les résultats d'événements cardiovasculaires majeurs étaient non définis uniformément, de fait, les inclusions ou exclusions de certains effets ont pu faire varier les résultats. Au sein de cette méta-analyse, douze études rétrospectives ont été recensées. Ces études regroupaient 42 295 patients dont 19 695 sous traitement antiagrégant plaquettaire et IPP. Onze études sur les douze ont recensé des événements cardiovasculaires indésirables majeurs et une seule notait un infarctus du myocarde. Ces études présentaient des résultats significatifs. En comparaison, peu d'études ont rapporté des saignements, notamment gastro-intestinaux. Parmi eux, deux étaient des saignements mineurs(73).

Des résultats intéressants ont été trouvés dans une méta-analyse(78) recherchant si l'association du clopidogrel avec un inhibiteur de la pompe à protons était liée à une augmentation des effets indésirables cardiovasculaires. D'après des études récentes permettant le suivi à plus ou moins long terme, il est attrayant de noter que les impacts cardiovasculaires se retrouvent dans les deux cas. Des thromboses de stent ou des événements cardiovasculaires majeurs ainsi que des revascularisations des vaisseaux ont été rapportés. Les résultats communiqués sont les suivants :

Etudes	Critères d'évaluation	Périodes de suivi	Temps de suivi
Bhurke 2012	IM, revascularisation	9 mois	Court terme
Burkard 2012	Mort, IM, TS, MACE, TVR	3 ans	Long terme
Chitose 2012	Mort, IM	18 mois	Long terme
Douglas 2012	Mort, IM	10 mois	Court terme
Dunn 2013	Mort, IM, TVR	1 mois	Court terme
Goodman 2012	Mort, IM, TS	1 an	Long terme
Hsieh 2015	IM, revascularisation	1 an	Long terme
Macaione 2012	Mort, IM, TVR	3 ans	Long terme
Weisz 2015	Mort, MACE, IM, TS, TVR	2 ans	Long terme
Zou 2014	Mort, MACE, IM, TS, TVR	1 an	Long terme
Gargiolo 2016	Mort, MACE, IM, TS	2 ans	Long terme

Au total 84 729 patients étaient inclus au cours de cette analyse : 29 235 sous clopidogrel et IPP contre 55 494 sous antiagrégant plaquettaire seul. Il ressort de cette analyse qu'à court terme la mortalité et la revascularisation sont significativement plus faibles chez les patients n'ayant pas de traitement par IPP. Les effets indésirables cardiovasculaires tels que les événements cardiovasculaires majeurs, les thromboses sur stent, les infarctus du myocarde et les revascularisations étaient majoritairement plus présentes dans les groupes sans IPP à long terme. Les deux groupes, avec et sans IPP, présentaient une mortalité similaire à long terme. Le taux de mortalité n'était pas statistiquement significatif. Toutefois, les événements cardiovasculaires indésirables sont bien significativement plus élevés en raison de l'utilisation du clopidogrel et des IPP.

III.1.e) Notion de différences entre les IPP

Chaque IPP n'interagit pas de la même façon sur le clopidogrel. L'effet des IPP sur l'efficacité du clopidogrel ne semble pas être un effet de classe, il serait plutôt lié à l'inhibition compétitive de l'isoenzyme 2C19 du CYP450. L'oméprazole inhiberait de façon plus importante le CYP2C19 que le pantoprazole ou son isomère S, l'ésoméprazole.

Une étude pharmacodynamique(79) évaluant l'influence du pantoprazole sur l'effet antiagrégant plaquettaire du clopidogrel comparativement à la ranitidine n'a

démontré aucune différence significative sur l'agrégation plaquettaire entre les deux groupes. Cet IPP présente moins d'affinité pour le CYP2C19 que l'oméprazole et l'ésoméprazole. De même, en considérant l'impact des IPP sur l'efficacité du clopidogrel, le pantoprazole ne semblait pas associé à une diminution de l'effet du clopidogrel dans une autre étude(54).

Il ressortait également de cette étude une différence dans le métabolisme des IPP comme cité plus haut. L'oméprazole était toujours présenté comme l'IPP entraînant la plus grande interaction avec le clopidogrel. Le rabéprazole n'est pas susceptible d'inhiber le CYP2C19 mais son métabolite thioéther en serait capable. Dans cette revue systémique(54), le pantoprazole ne jouait pas de rôle sur l'activité du clopidogrel. L'utilisation du pantoprazole était également recommandée dans un article examinant les données cliniques existantes sur l'interaction entre le clopidogrel et les IPP. Ce rapport d'études(80) soutenait tout autant que celui-ci était moins susceptible d'interagir avec le clopidogrel.

Chez cent soixante volontaires sains âgés de 18 à 55 ans sous clopidogrel avec ou sans IPP(63), les réponses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont été analysées. La concentration plasmatique maximale du métabolite actif du clopidogrel était diminuée par tous les IPP. Avec l'utilisation de l'ésoméprazole la formation du métabolite actif du clopidogrel était diminuée de manière significative mais cet effet n'était pas retrouvé avec le lansoprazole. Un ordre de puissance concernant les effets sur l'agrégation plaquettaire s'est démontré: l'oméprazole interagissait le plus avec le clopidogrel suivi de l'ésoméprazole et enfin du lansoprazole.

En comparant l'effet du clopidogrel en association soit avec le rabéprazole soit avec l'oméprazole, une étude(51) a soulevé que la prise de rabéprazole était comparable à un placebo sur l'effet antiplaquettaire du clopidogrel alors que ce n'était pas le cas lors de la consommation d'oméprazole. Trente six hommes volontaires sains ont été inclus dans cette étude croisée, randomisée. Les patients recevaient du clopidogrel et une dose préventive ou curative selon les IPP. L'oméprazole et le rabéprazole étaient, tout deux, responsables d'une diminution significative de l'AUC et du Cmax du métabolite actif du clopidogrel. Il ressort donc de cette étude que l'interaction pharmacodynamique avec le clopidogrel est aussi dépendante de l'IPP utilisé. L'oméprazole interagit plus avec le clopidogrel que le rabéprazole mais ce dernier était aussi responsable d'une inhibition significative de la génération du métabolite actif du clopidogrel sans entraîner pour autant une différence significative sur l'effet du clopidogrel. Cependant, les patients reçoivent fréquemment une double antiagrégation plaquettaire non étudiée dans cette étude. De plus les patients inclus ne reflètent pas la diversité des patients sous double antiagrégation plaquettaire avec une cardiopathie ischémique. Il a aussi été suggéré que l'interaction concernant l'effet antiagrégant plaquettaire pouvait provenir de la mauvaise absorption de l'aspirine due aux IPP. Le clopidogrel, étant une base faible, ne semblerait pas impacté par la modification du pH des IPP puisque son absorption ne se fait pas au niveau de l'estomac comme l'aspirine(51).

Les facteurs cliniques, génétiques et l'adhésion thérapeutique du patient au traitement sont à prendre en compte dans la variabilité de réponse au clopidogrel. Une inhibition plaquettaire insuffisante est observée chez 30-50%(62) des patients traités par cet antiagrégant plaquettaire. Il s'agit d'un pro-médicament nécessitant une double métabolisation par le CYP2C19 pour obtenir son métabolite actif. Hors, chez certains patients une perte de fonction au niveau de ce cytochrome existe et constitue l'un des facteurs génétiques à analyser étant donné le risque de thrombose sur stent si l'effet antiagrégant n'est pas assuré. Le clopidogrel et les IPP étant tout deux métabolisés par ce cytochrome, une interaction éventuelle est cohérente. Les IPP, de part leur antagonisme compétitif, pourraient être à l'origine de conséquences cardio-vasculaires accrues en diminuant l'efficacité du clopidogrel. Le risque de thrombose sur stent, d'infarctus du myocarde ou encore d'AVC serait donc plus élevé. La balance bénéfice risque chez les patients à haut risque cardio-vasculaire doit être étudiée du fait du risque de complications hémorragiques sous clopidogrel mais aussi de thrombose en l'absence d'effet de l'antiagrégant. Les IPP pourraient diminuer le risque d'hémorragie gastro-intestinale mais aussi augmenter le risque de thrombose si l'effet antiplaquettaire du clopidogrel était diminué. L'utilisation du pantoprazole ou du rabéprazole est à prioriser sur les autres car l'un est, respectivement, moins dépendant du métabolisme du cytochrome CYP2C19 et l'autre est non métabolisé par ce cytochrome. L'option du changement d'agent antiplaquettaire est aussi envisageable par le ticagrelor. Celui-ci ne subit pas de conversion métabolique par les enzymes hépatiques du CYP450. Les polymorphismes génétiques du CYP2C19 n'impactent pas l'effet antiagrégant du ticagrelor et aucune interaction médicamenteuse n'a été soulignée. L'alternative thérapeutique par des antagonistes des récepteurs H2 et autres anti-acides peut être envisagée. Chez les patients présentant un risque faible de saignement gastro-intestinal, l'utilisation systématique d'un IPP n'est pas recommandée. Une prescription d'IPP en concomitance avec les agents antiplaquettaires ne doit être mis en place que lorsque les patients présentent des facteurs de risque d'hémorragies(39).

III.2. Interaction entre l'aspirine et les inhibiteurs de la pompe à protons

L'interaction entre l'aspirine et les inhibiteurs de la pompe à protons proviendrait de l'augmentation du pH intragastrique, celle-ci entraînerait la réduction de l'absorption de l'aspirine. Sa biodisponibilité en serait diminuée. Si le pH devient supérieur au pKa, l'aspirine sera moins absorbée car elle est absorbée par diffusion sous forme liposoluble(81). L'interaction entre le clopidogrel et les IPP a soulevé de nombreux débats mais celle de l'aspirine et des IPP également(81).

En prévention secondaire (traitement de coronaropathie, de maladie vasculaire périphérique ou cérébrovasculaire) l'aspirine réduit de manière significative le risque

d'évènements cardiovasculaires(43). Des effets cardiovasculaires tels que des décès, des infarctus du myocarde ou encore des AVC en lien avec un manque d'adhésion au traitement ont été rapportés. Les causes de non-observance étaient mal connues mais l'arrêt du traitement par aspirine augmente de façon significative les évènements cardiovasculaires indésirables majeurs(82). Certains critères comme l'âge avancé des patients, le sexe féminin, les symptômes gastro-intestinaux indésirables, le faible niveau d'éducation semblaient corrélés avec une faible observance(83).

Dans le cadre de la prévention des hémorragies gastro-intestinales, l'efficacité des IPP s'est montrée supérieure aux antagonistes des récepteurs H2 chez des patients présentant un syndrome coronarien aigu(84). L'association de l'aspirine avec un inhibiteur de la pompe à protons ou un anti-H2 n'était retrouvée que dans 3,46% des cas au cours d'une analyse sur 30 015 ordonnances d'aspirine à faible dose(85).

Une étude cas-témoin menée sur 418 patients(86) a démontré que l'effet antiplaquettaire de l'aspirine était réduit par les IPP chez des sujets atteints de maladies coronaires stables. Chez les patients traités par IPP, l'agrégation plaquettaire était significativement plus élevée que chez les cas témoins (sans traitement IPP). La protection cardiovasculaire pourrait être réduite de par l'utilisation d'un IPP en association avec l'aspirine. Cependant, seulement 54 patients sur les 418 étaient traités par IPP, cela représente donc un faible échantillon de patients.

Ces résultats ont été controversés : chez les patients à haut risque de développer des ulcères gastriques notamment dans le cadre de maladies cardiovasculaires, l'ajout d'un IPP ne semblait pas modifier les paramètres pharmacocinétiques et thérapeutiques de l'aspirine à faible dose. Une protection gastrique était en revanche détectable avec une réduction du risque d'ulcères. La balance bénéfice risque semble favorable concernant l'association de l'ésoméprazole avec l'aspirine. En outre, l'association se révèle injustifiée lorsque les patients ne présente qu'un risque faible d'ulcère gastro-intestinal (87).

De plus, une étude(88) menée sur cinquante cinq volontaires sains, divisés en trois groupes : l'un sous aspirine uniquement, l'autre sous ésoméprazole et le troisième avec la co-administration des deux traitements, n'a montré aucune interaction pharmacocinétique significative pour l'association de l'aspirine et de l'ésoméprazole. L'adhésion au traitement était augmentée et une réduction des saignements gastro-intestinaux supérieurs était décrite. Les paramètres pharmacocinétiques et l'effet antiplaquettaire de l'aspirine ne sont pas modifiés avec l'ajout d'ésoméprazole. Toutefois, les études concernant cet effet ont été réalisées sur une courte durée, des informations complémentaires quant à l'effet à long terme de cette association sont donc nécessaires(87).

Une étude randomisée concernant l'efficacité et la sécurité du traitement par IPP chez des patients sous double antiagrégation plaquettaire a été réalisée dans des sous-ensembles d'aspirine à faible (<100mg/j) et forte dose (>100mg/j). Les événements gastro-intestinaux supérieurs et les événements cardiaques indésirables majeurs ont été évalués par des gastro-entérologues et des cardiologues. Le suivi a été réalisé sur 110 jours. Dans le cadre d'une prévention secondaire des événements cardiovasculaires, pour une inhibition similaire et un risque plus faible de saignement, l'aspirine à faible dose serait préférée à la forte dose, notamment lors d'une association avec un antagoniste du récepteur P2Y₁₂ dans le but d'une double anti-agrégation plaquettaire(89). Dans les deux groupes, le taux de saignements gastro-intestinaux primaire et secondaire a été réduit par l'utilisation d'un IPP. D'un point de vue cardiovasculaire, aucune augmentation significative n'a été observée avec le traitement IPP autant dans le groupe à faible dose qu'à forte dose. Les événements cardiovasculaires n'ont pas été impactés par le traitement IPP de même que la mortalité toutes causes confondues et les saignements gastro-intestinaux. Les événements gastro-intestinaux ont été réduits par le traitement prophylactique des IPP.

Un étude interventionnelle(90), chez des patients randomisés atteints d'un syndrome coronarien aigu n'a prouvé aucune différence significative quant aux paramètres primaires ischémiques et hémorragiques entre l'aspirine à différents dosages. Un taux plus faible de saignements gastro-intestinaux était considérable avec l'aspirine à faible dose.

L'interaction entre le clopidogrel et les IPP ne semble pas se retrouver avec l'aspirine. La gastroprotection semble en effet plus favorable par rapport aux effets indésirables. Aucune variation au niveau de l'agrégation plaquettaire n'est notable. Les saignements gastro-intestinaux sont diminués et il n'y a pas d'impact sur les événements cardiovasculaires.

III.3. Autres antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs de la pompe à protons

Tous les antiagrégants plaquettaires n'impliquent pas les mêmes cytochromes lors de leur métabolisme. Le CYP2C19 et le CYP3A4 interviennent dans le métabolisme du prasugrel tandis que le CYP3A4 et CYP3A5 agissent dans celui du ticagrelor. La potentielle interaction entre les antiagrégants plaquettaires et les inhibiteurs de la pompe à protons est étroitement liée au métabolisme de ces différents cytochromes. Par conséquent, le ticagrelor et le prasugrel sembleraient moins interagir avec les IPP que le clopidogrel(1).

Le prasugrel est une thiénopyridine de troisième génération qui antagonise le récepteur P2Y12 et ainsi inhibe de manière irréversible la fonction plaquettaire. Il agit aussi en stoppant l'activation du complexe glycoprotéine GPIIb/IIIa par l'ADP. Pour obtenir son métabolite actif, le prasugrel subit une estérification puis seulement un métabolisme hépatique par la famille des CYP450.

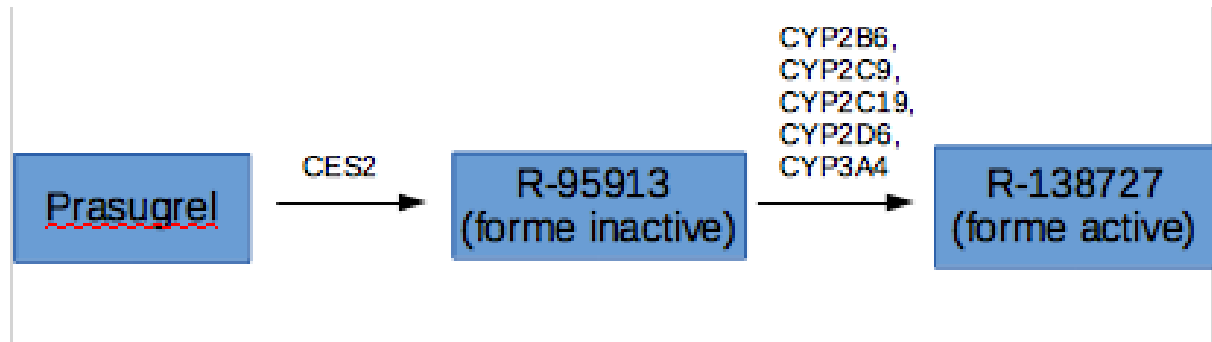


Illustration 16: Métabolisme du prasugrel

Par rapport au clopidogrel, le prasugrel agit plus rapidement et permet d'obtenir une inhibition plaquettaire plus efficace(91) entraînant ainsi une réduction des événements cardiovasculaires tels que les infarctus, les accidents cérébraux ou encore les décès cardiaques.(58) Chez des patients ayant une perte de fonction au niveau de l'allèle du CYP2C19, il y aurait un bénéfice à utiliser le prasugrel plutôt que le clopidogrel(92) puisque l'activité anti-plaquettaire de ce dernier en serait diminuée. Chez les plus de 75 ans et chez les patients pesant moins de 60 kg(93), une dose réduite serait prescrite ou l'utilisation d'un autre antiagrégant plaquettaire serait souhaitable du fait d'une sensibilité plus accrue au prasugrel. L'effet étant plus élevé, le risque de complications hémorragiques majeures se retrouve tout autant augmenté. Le risque d'hémorragie mortelle(58) doit être pris en compte par rapport au profil du patient et à son indication pour l'anti-agrégation plaquettaire dans le choix du traitement initié. Des taux plus élevés de thromboses ont été associés au prasugrel du fait de sa réactivité plaquettaire élevée.

Quant au ticagrelor, ce n'est pas une thiénopyridine, il est absorbé rapidement une fois administré et ses principaux métabolites interviennent suite à sa dégradation. Le métabolisme du ticagrelor fait intervenir le cytochrome CYP3A4/5 pour former ses métabolites actifs (AR-C124910XX) et inactifs (AR-C133913XX). Son métabolisme ne fait pas intervenir le cytochrome CYP2C19, seulement le cytochrome CYP3A4. L'association à des puissants inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 (antifongiques azolés, macrolides, amiodarone, jus de pamplemousse, millepertuis, carbamazépine..) peut influencer l'efficacité du ticagrelor.

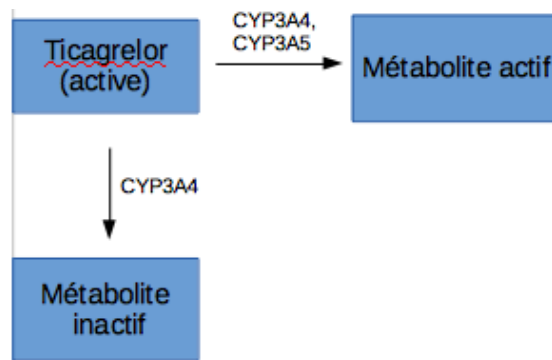


Illustration 17: Métabolisme du ticagrelor

III.4. Double antiagrégation plaquettaire et inhibiteurs de la pompe à protons

La double antiagrégation plaquettaire chez les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu est recommandée et améliore considérablement les résultats cardiovasculaires(94). Cette double antiagrégation plaquettaire se constitue généralement de l'aspirine et d'un inhibiteur P2Y12, le clopidogrel étant le plus utilisé. Des études ont révélé des résultats mitigés et controversés concernant l'interaction entre la double antiagrégation plaquettaire et les IPP. Des risques importants d'hémorragie, notamment gastro-intestinale sont présents en cas de double antiagrégation plaquettaire. Chez les patients à haut risque atteints de coronaropathie, les saignements gastro-intestinaux sont liés, de manière indépendante, à un mauvais pronostic(89,95). Une diminution de l'observance est aussi constatée du fait de la dyspepsie établie lors du traitement(89).

Dans la prise en charge des maladies coronariennes, la pose de stent actif a été primordiale. A la suite d'une implantation de stent actif, une double antiagrégation plaquettaire est pharmacologiquement indispensable pour éviter les risques de thrombose sur stent. Un traitement par aspirine et clopidogrel est généralement initié pour douze mois dans ce cadre. En doublant l'effet antiagrégant plaquettaire, le risque hémorragique se retrouve augmenté notamment au niveau du tractus gastro-intestinal. Cet effet préoccupe actuellement les professionnels de santé quant à la balance bénéfice risque entre le risque hémorragique et le risque de thrombose. Pour compenser l'effet sur le tractus gastro-intestinal, des inhibiteurs de la pompe à protons ou encore des antagonistes des récepteurs H2 (anti-H2) sont souvent prescrits.

Nous avons constaté ci-dessus qu'une interaction par le mécanisme du CYP2C19 était possible avec le clopidogrel et qu'une modification du pH pouvait diminuer l'absorption de l'aspirine. Qu'en-ait-il alors de la double antiagrégation plaquettaire ?

Cette interaction dépend tout d'abord des antiagrégants plaquettaires utilisés :

Chitose et al.(96) se sont intéressés à l'association d'une double antiagrégation plaquettaire par aspirine et dérivé de la thiényopyridine (clopidogrel ou ticlopidine) chez 1270 patients : 630 sous clopidogrel et 640 sous ticlopidine. Parmi eux, 939 patients soit 34% n'étaient pas sous IPP contre 331 soit 26% sous traitement anti-acide. Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant les événements cardiovasculaires mais des événements gastro-intestinaux plus élevés ont été constatés dans le groupe sans IPP. L'effet de la ticlopidine et du clopidogrel avec les IPP a été analysé dans la population asiatique. Deux groupes ont été formés : 187 patients sous clopidogrel et 91 sous ticlopidine. 92% des patients ont reçu un IPP. Concernant les événements cardiaques majeurs, les hémorragies et les AVC, aucune différence significative n'a été constatée. La ticlopidine était responsable de plus d'effets indésirables que le clopidogrel, entraînant ainsi l'arrêt du traitement. Ces effets étaient significativement moins présents avec le clopidogrel.

L'effet négatif des IPP sur les antiagrégants plaquettaires pourrait s'exprimer aussi avec le prasugrel(97). Les patients inclus dans cette étude allaient recevoir une intervention coronarienne percutanée et étaient donc à haut risque cardiovasculaire. De nombreuses études ont mis en avant le fait que les IPP ne seraient pas une cause de complications cardiovasculaires mais un marqueur de risque élevé de ces complications(98). Les IPP ont été associés de manière indépendante, autant avec le clopidogrel qu'avec le ticagrelor à un risque accru d'événements cardiovasculaires. Des effets cliniques néfastes dans le groupe clopidogrel et placebo ont même été soulignés et mis en lien avec l'utilisation d'IPP notamment dans les études CAPRIE, CREDO et PLATO. Ces résultats ont toutefois été controversés par des essais contrôlés randomisés qui ne démontrent pas d'effet significatif sur l'impact clinique malgré l'interaction et qui rapportent au contraire une réduction de l'incidence des saignements gastro-intestinaux et un éventuel effet protecteur sur la mortalité toutes causes confondues. Un risque accru d'événements cardiovasculaires a aussi été soutenu dans l'étude de Cardoso et al(98). Cependant, des biais de sélection sont possibles dans cette étude puisqu'il s'agit d'une méta-analyse et des facteurs de confusion existaient, ces limites sont à prendre en compte.

Les facteurs de risque sont également à prendre en compte lors de cette association.

Des résultats cardiovasculaires et une interaction médicamenteuse défavorables concernant l'association d'IPP et d'une double antiagrégation plaquettaire ont été rapportés par plusieurs méta-analyses et études observationnelles(78). Très peu d'essais contrôlés randomisés ont été mis en place sur l'utilisation concomitante des IPP avec la double antiagrégation plaquettaire. Khan et al.(99) ont ainsi effectué une méta-analyse afin de déterminer les résultats cliniques entre les essais contrôlés randomisés et les études observationnelles. Au total, trente neuf études ont été répertoriées. Le suivi moyen était de quinze mois, le clopidogrel était utilisé dans

toutes les études et les IPP différaient selon les études. Plus de la moitié des sujets inscrits dans ces études étaient des hommes (72%) avec un âge moyen de 65 ans. Des antécédents avaient été constatés : 25% avaient déjà eu un infarctus du myocarde, 69% faisaient de l'hypertension et 33% un diabète sucré. Cela regroupait au total 77 731 patients sous IPP et 143 473 sans IPP. Les IPP diminuaient significativement le risque d'hémorragie gastro-intestinale mais n'augmentaient pas la mortalité toutes causes confondues ni la mortalité cardiovasculaire lors des essais contrôlés randomisés.

Concernant la pharmacocinétique, l'agrégation maximale n'est pas la mesure la plus sensible pour les effets antiplaquettaires en agrégométrie mais la plus répandue et la mieux établie. Une étude en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo a employé ce test d'agrégation plaquettaire pour déterminer si l'utilisation d'ésoméprazole chez des patients recevant de l'aspirine et du clopidogrel diminuait l'effet des agents antiagrégants(100). Les trente et un patients inclus dans cette étude présentaient des antécédents de syndrome coronarien aigu. L'indication justifiant la pose de stent pour plus de la moitié des patients était un infarctus du myocarde sans élévation du segment ST ou un angor instable. La randomisation s'est effectuée en deux groupes : l'un était sous ésoméprazole et l'autre sous placebo pendant six semaines. En analysant les deux groupes, une atténuation significative de l'effet du clopidogrel a été observée avec un traitement concomitant par ésoméprazole. Les résultats des différents tests de la fonction plaquettaire (VASP, agrégométrie plaquettaire et VerifyNow) étaient les suivants : $54,7\% \pm 2,8$ unités d'indice de réactivité plaquettaire contre $47\% \pm 2,7$ PRI pour le placebo pour le VASP. $66,3 \pm 2,6$ unités d'ASC contre $59,7 \pm 3,7$ unités d'ASC pour l'agrégométrie et $213,1 \pm 14,1$ PRU contre $181,4 \pm 14,6$ PRU avec le placebo pour le VerifyNow. Toutes les mesures ésoméprazole contre placebo présentaient un $P < 0,01$ (100). A noter que 34% des patients étaient porteurs d'un allèle de gain de fonction et 20% avaient une perte de fonction au niveau de l'allèle du CYP219. Tout comme l'oméprazole, l'ésoméprazole étant l'isomère S de celui-ci semble être à éviter en association avec le clopidogrel.

Un essai prospectif randomisé et contrôlé n'a rapporté aucune différence sur la fonction plaquettaire et les niveaux de marqueurs d'activation plaquettaire lorsque les patients reçoivent du lansoprazole et une statine en complément de la double antiagrégation plaquettaire. Les patients inclus présentaient tous un syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST avec une implantation de stent actif. Les patients ont été traités par double antiagrégation plaquettaire, atorvastatine 20 mg et lansoprazole 30 mg dans le groupe A (27 patients). Pour le groupe B (26 patients), le traitement comprenait une double antiagrégation plaquettaire et de l'atorvastatine 20 mg. Le groupe C (26 patients) regroupait une double antiagrégation plaquettaire et du lansoprazole 30 mg avec de la rosuvastatine et le groupe témoin

en D (25 patients). L'administration concomitante de clopidogrel, d'atorvastatine et de lansoprazole n'a pas impacté l'efficacité antiplaquettaire du clopidogrel et les événements indésirables n'ont pas augmenté. Ces résultats sont à analyser avec précaution puisque les effectifs sont faibles.

Concernant l'impact clinique de cette association, l'effet du lansoprazole sur la double antiagrégation plaquettaire a été évalué dans cinq études observationnelles regroupant au total 4681 patients. Le risque relatif d'événements cardiovasculaires indésirables était de 1,29 sous lansoprazole parallèlement à 1,27 sous ésoméprazole. 11 200 patients regroupés dans six études observationnelles étaient sous ésoméprazole et double antiagrégation plaquettaire(101). Pour l'oméprazole, l'association n'était pas significative. Au cours de cette étude, le pantoprazole, le lansoprazole et l'ésooméprazole ont été associés de manière significative à des résultats cardiovasculaires indésirables. L'oméprazole, lui, n'était pas associé de façon significative à des événements cardio-vasculaires indésirables indépendamment de la coronaropathie. Cependant, cette étude était une méta-analyse regroupant de nombreuses études avec des méthodes différentes. Les résultats sont difficiles à interpréter.

Pour analyser l'effet de l'oméprazole par rapport au placebo sur les événements hémorragiques et thrombotiques, l'essai COGENT(102) s'est intéressé aux patients traités par double antiagrégation plaquettaire pendant au moins douze mois. Les patients inclus ne recevaient pas de traitements antiacides que ce soit par IPP, antagonistes des récepteurs H2, ou autres agents diminuant l'acidité gastrique. Du fait du manque de financement, l'échantillon était d'une taille limitée. Il a tout de même été relevé une diminution significative du risque d'hémorragie gastro-intestinale sous double antiagrégation plaquettaire et IPP avec un risque comparable avec ceux ne prenant qu'une double antiagrégation plaquettaire au niveau des événements thrombotiques.

Une méta-analyse regroupant des patients atteints de coronaropathie stable et de syndrome coronarien aigu dans six études observationnelles a étudié la mortalité cardiovasculaire ou toutes causes confondues, l'infarctus du myocarde non mortel et l'AVC sous un traitement concomitant par pantoprazole et double antiagrégation plaquettaire. Le risque relatif d'événements cardiovasculaires indésirables était de 1,38 sous pantoprazole par rapport aux patients sans IPP.

Autrement dit, une hausse significative du risque de mortalité toutes causes confondues, d'infarctus, d'AVC et de mort cardiovasculaire était observée avec une protection contre les hémorragies gastro-intestinales non assurée(99). Melloni et al. (103) ont également appuyé ces résultats. Des effets indésirables cardiovasculaires

induits du fait de l'interaction des IPP avec l'efficacité de la double antiagrégation plaquettaire ont été démontrés dans plusieurs études(104).

De même, sur un échantillon de patients non sélectionnés, l'administration d'IPP a été étudiée par rapport aux événements cardiovasculaires et à la mortalité. Les patients, indépendamment de l'utilisation de l'antiagrégant plaquettaire se retrouvaient avec un risque accru d'infarctus du myocarde, de même que le risque de mortalité toutes causes confondues qui se voyait multiplié par deux par rapport aux patients sans IPP(105). Il n'y a pas eu d'association reconnue avec les antagonistes des récepteurs H2.

Une étude regroupant 176 patients atteints de syndrome coronarien aigu avec implantation de stent actif divisés en deux groupes : l'un recevant un IPP et une double antiagrégation plaquettaire et l'autre recevant un anti-H2 a démontré qu'au total 121 patients étaient sous IPP et 55 sous anti-H2. L'ésoméprazole (11,57%), l'oméprazole (42,97%), le pantoprazole (34,71%) et le lansoprazole (10,74%) étaient les plus utilisés. Les syndromes coronariens aigus étaient plus fréquents sous oméprazole et ésoméprazole tandis que les revascularisations du vaisseau cible se présentaient uniquement sous oméprazole. La prévalence de ces deux événements cardiovasculaires était plus élevée dans le groupe IPP. Concernant la mortalité, aucune différence significative n'a été notable. Après une angioplastie avec pose de stent actif, la prescription d'IPP est associée à un risque accru d'effets indésirables. Après un suivi de trois ans, dans le groupe IPP, l'incidence des événements cardiovasculaires tels que la ré-hospitalisation pour un syndrome coronarien aigu et la revascularisation du vaisseau cible était plus élevée que dans le groupe anti-H2(106).

Tableau des événements cardiovasculaires dans les différents groupes de l'étude				
	Groupe IPP	Groupe anti-H2	Total	P significatif < 0,05
Ré-hospitalisation pour un syndrome coronarien aigu	38	7	45	0,014
Revascularisation du vaisseau cible	25	3	28	0,031
Décès cardiaque	2	0	2	0,84

En comparant les deux groupes, tous les événements cardiovasculaires se retrouvaient plus fréquemment dans le groupe IPP. Seulement sept ré-hospitalisations pour un syndrome coronarien aigu ont été constatées dans le groupe anti-H2 contre 38 soit 31,40% des patients dans le groupe IPP. De même, la

revascularisation du vaisseau cible n'a eu lieu que trois fois dans le groupe sous antagonistes des récepteurs H2 contre vingt cinq fois dans le groupe IPP soit environ 20,66% des patients. Ces deux évènements étaient significativement augmentés dans le groupe IPP. Deux décès cardiaques ont été cités dans le groupe IPP contre aucun sous anti-H2 mais la différence ne s'est pas révélée significative(106).

Variation du taux de ré-hospitalisation pour SCA en fonction de l'anti-acide utilisé

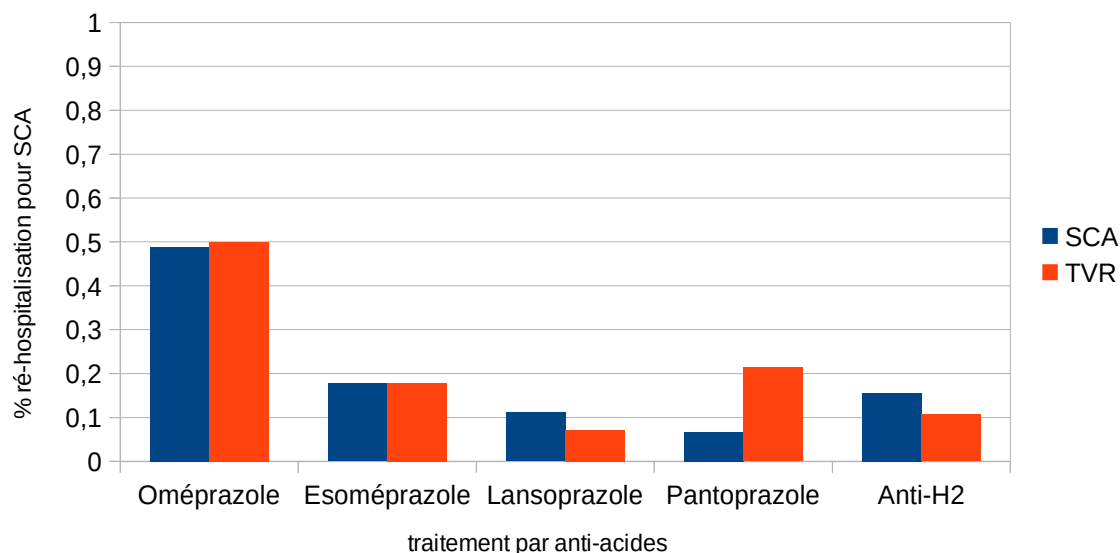


Illustration 18: Variation du taux de ré-hospitalisation pour SCA en fonction de l'anti-acide utilisé

En considérant les résultats ci-dessus, l'oméprazole semble être l'IPP entraînant le plus de ré-hospitalisation autant pour syndrome coronarien aigu que pour revascularisation du vaisseau cible, suivi de près par son isomère S, l'ésoméprazole avec un moindre effet. L'IPP entraînant le moins de ré-hospitalisation toutes causes confondues est le lansoprazole. Dans cette étude, il n'est à l'origine que de 11,11% de ré-hospitalisation pour un syndrome coronarien aigu et 7,14% pour la revascularisation du vaisseau cible. Le pantoprazole n'a induit que 6,66% de ré-hospitalisation pour un syndrome coronarien aigu mais un pourcentage plus élevé (21,42%) pour la revascularisation du vaisseau cible. Les anti-H2 et le lansoprazole peuvent être mis en parallèle étant donné que le traitement n'a initié que 15,55% des syndromes coronariens aigus et 10,71% des revascularisations du vaisseau cible.

D'un point de vue cardiovasculaire il sera donc préférable d'utiliser davantage le lansoprazole ou les anti-H2 si une gastro-protection est nécessaire. Chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu, la prévalence de traitement par oméprazole, ésoméprazole et pantoprazole était significativement plus élevée. La ranitidine (anti-H2) était significativement plus utilisée chez les patients sans

syndrome coronarien aigu, et tout autant chez les patients sans revascularisation du vaisseau cible. La prévalence de l'utilisation d'oméprazole était plus significative chez les patients ayant eu une revascularisation du vaisseau cible.

Ces résultats ont toutefois été controversés.

Une association plus importante de décès et de ré-hospitalisation pour un syndrome coronarien aigu avec le clopidogrel et les IPP a été aussi évoquée par Ho et al(107). Dans une autre étude(108) comparant des patients sous IPP (thérapie antiplaquettaire et pantoprazole) et un groupe témoin sans protecteur gastrique il a été soutenu que le pantoprazole n'affectait pas les effets de la double thérapie plaquettaire. Après une angioplastie, quarante quatre patients atteints d'un syndrome coronarien aigu ont été répartis dans les deux groupes : vingt trois dans le groupe avec IPP et vingt et un dans le groupe témoin. Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes.

Concernant les patients atteints d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST, plusieurs études ont analysé l'effet des IPP sur la double antiagrégation plaquettaire. Aucune différence significative était notable pour la mortalité cardiovasculaire, les infarctus du myocarde non mortel et les AVC autant dans un essai contrôlé randomisé analysant l'ésomeprazole par rapport à la famotidine(84) que dans un autre essai contrôlé randomisé(109) étudiant la différence entre l'absence et la présence d'oméprazole. Une autre étude(110) observationnelle dans le même registre a constaté aussi ces résultats au bout d'un an de suivi.

Si l'on s'intéresse à l'effet des IPP sur la mortalité toutes causes confondues et l'infarctus du myocarde non mortel à environ un an de traitement, 60 389 patients ont rapporté un impact entre six et dix huit mois de traitement. Chez 237 patients atteints d'un infarctus du myocarde aigu, un essai contrôlé randomisé(111) a révélé une différence significative de mortalité toutes causes confondues après quatorze jours de traitement par oméprazole. Entre l'oméprazole et un placebo, une différence non significative au bout de six mois a été notée chez des patients ayant un syndrome coronarien aigu(109). L'étude de Zairis et al.(110) soutient la non-différence entre l'oméprazole et le placebo concernant la mortalité cardiovasculaire au bout d'un an de traitement. Au cours de la première année de traitement, deux études ont indiqué un infarctus non mortel sous oméprazole. Une réduction non significative des infarctus du myocarde non mortels à six mois a été mise en évidence sous oméprazole. L'étude de Zairis et al.(110) confirme ce résultat.

Une étude(112) rapporte les résultats suivants :

Tableau des évènements cardiovasculaires : comparaison de l'association d'une double antiagrégation plaquettaire avec un IPP par rapport à une double antiagrégation seule			
	Nombre sous double antiagrégation plaquettaire	Nombre sous double antiagrégation plaquettaire et IPP	Nombre d'études
Evènements cardiovasculaires majeurs	951/9632 (9,9%)	561/6282 (8,9%)	8/9
Décès cardiogène	321/9839 (3,3%)	172/6453 (2,7%)	7/9
Infarctus du myocarde	691/9632 (7,2%)	416/6282 (6,6%)	7/9
Revascularisation	105/2770 (3,8%)	64/2173 (2,9%)	4/9
Mortalité toutes causes confondues	231/9839 (2,3%)	172/6453 (2,7%)	7/9
Thrombose sur stent	245/6198 (2,9%)	99/2997 (3,3%)	3/9
AVC	4/2033 (0,2%)	5/2019 (0,2%)	2/9
Saignements gastro-intestinaux	93/3506 (2,6%)	26/3517 (0,74%)	6/9

Les IPP offrent bien une protection contre les saignements gastro-intestinaux d'après cette étude, en effet, une différence significative était considérable entre les patients sous double antiagrégation plaquettaire et IPP et les patients sous double antiagrégation plaquettaire seule. De plus, les évènements gastro-intestinaux étaient significativement inférieurs dans le groupe double antiagrégation plaquettaire et inhibiteurs de la pompe à protons. En revanche, l'incidence des évènements cardiovasculaires ne semble pas affectée par la prise ou non d'inhibiteur de la pompe à protons.

En conclusion, l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons avec la double antiagrégation plaquettaire semble difficile à analyser et les données ne sont pas claires. Les résultats sont discordants concernant les IPP et le risque hémorragique est accru. De même, les facteurs de risque hémorragiques n'ont pas été pris en compte lors des diverses études.

CONCLUSION

La prescription d'un IPP est nécessaire seulement chez les patients présentant des facteurs de risque tels que l'âge (75 ans et plus) ou la ventilation mécanique ou encore chez des patients ayant des antécédents de saignements digestifs hauts. Sous une double antiagrégation plaquettaire, la présence d'une insuffisance rénale aigue, d'une septicémie, d'une hypotension ou encore d'un traumatisme grave ou d'un syndrome coronarien aigu sont également à prendre en compte. Les études demeurent toujours controversées concernant les interactions entre les inhibiteurs de la pompe à protons et les antiagrégants plaquettaires. D'autres études seront nécessaires afin d'établir de nouvelles recommandations pour le bon usage de ces médicaments.

En l'état des connaissances actuelles, l'oméprazole et son isomère, l'ésooméprazole avec le clopidogrel sont toujours déconseillés. Un lien étroit semble survenir dans leurs métabolismes. Il a été rapporté qu'une éventuelle interaction serait minimisée avec le rabéprazole. Celui-ci n'entraîne pas de différence significative sur l'effet du clopidogrel. De même, le pantoprazole semble présenter moins d'interaction avec le clopidogrel du fait de son effet moindre sur l'isoenzyme CYP2C19. Les antagonistes des récepteurs histaminiques H₂, tels que la famotidine, pourraient être une alternative mais leur gastroprotection est inférieure aux inhibiteurs de la pompe à protons. De plus, pour diminuer le risque d'interaction il serait justifié d'espacer les prises des deux médicaments.

Une substitution du clopidogrel par le ticagrelor ou le prasugrel pourrait être envisageable. Le ticagrelor n'étant pas métabolisé par le cytochrome CYP2C19. Avant toute prescription, une étude du génotype serait conseillée afin de détecter un éventuel polymorphisme génétique au niveau du CYP2C19*2 et du CYP2C19*3 responsable d'une augmentation du risque cardiovasculaire. Ce polymorphisme est très présent chez les populations asiatiques et chinoises.

Concernant l'aspirine, il y a peu d'études et souvent réalisées sur de faibles échantillons. Toutefois, les IPP ne semblent pas avoir d'impact négatif sur l'efficacité de l'aspirine à dose antiagrégante.

Au niveau de la double antiagrégation plaquettaire, il faut être prudent du fait du risque hémorragique accru. L'interaction est plus difficile à mettre en évidence en raison du faible échantillon de patients retrouvé au sein des études. De plus, les résultats sont discordants. Des résultats cardiovasculaires indésirables ressortent des études lors de l'association des IPP avec la double antiagrégation plaquettaire mais la mortalité ne semble pas être impactée. La balance bénéfice risque reste difficile à évaluer. Les facteurs de risque ne sont pas toujours pris en compte lors des études rétrospectives et un biais concernant l'inclusion des patients est possible. Il faut privilégier les IPP entraînant le moins d'interaction tels que le lansoprazole et le rabéprazole.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scott SA, Obeng AO, Hulot J-S. Antiplatelet drug interactions with proton pump inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 1 févr 2014;10(2):175-89.
2. Delcher A, Hily S, Boureau AS, Chapelet G, Berrut G, de Decker L. Multimorbidities and Overprescription of Proton Pump Inhibitors in Older Patients. *PLoS ONE* [Internet]. 4 nov 2015 [cité 10 déc 2020];10(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4633104/>
3. Nawabzad R, Friocourt P. Prescription inappropriée en gériatrie, faisabilité et utilité d'une démarche d'optimisation structurée. *Rev Gériatrie*. 2015;8.
4. Macaigne G. Effets secondaires des IPP au long cours.2018.pdf
5. Omedit.Les IPP per os chez la personne âgée.mai2017.pdf.
6. HAS. Rapport d'évaluation des inhibiteurs de la pompe à protons.septembre2020.pdf.
7. J.-L.Cracowski.Chapitre-13.Antiagrégants plaquettaires.2016.pdf.
8. ANSM.HAS.Argumentaire_bon_usage_agents_antiplaquettares.juin2012.pdf [Internet]. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-07/argumentaire-aap_bon_usage_agents_antiplaquettares.pdf
9. ESC.Recommandations-SCA.pdf [Internet]. [cité 18 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.cardiologie-francophone.com/PDF/recommandations-SCA-ESC.pdf>
10. F.Delahaye.Double_antiagregation_dans_coronaropathies.octobre2018pdf.
11. IPP en France : une utilisation très importante, pas toujours en adéquation avec les recommandations (étude de l'ANSM) [Internet]. VIDAL. [cité 19 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
12. ANSM.Utilisation IPP étude observationnelle.2015.pdf.
13. Rapports à la Commission des comptes de la sécurité sociale - octobre 2009.
14. Inhibiteurs de la pompe à protons : les recommandations de la HAS pour endiguer leur mésusage [Internet]. VIDAL. [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
15. O.Reinberg.Inhibiteurs de la pompe à protons: peut-être pas si inoffensifs que cela.2015pdf.
16. Seite F, Delelis-Fanien A-S, Valero S, Pradère C, Poupet J-Y, Ingrand P, et al. Compliance with guidelines for proton pump inhibitor prescriptions in a department of geriatrics. *J Am Geriatr Soc*. nov 2009;57(11):2169-70.
17. Cahir C, Fahey T, Teeling M, Teljeur C, Feely J, Bennett K. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. *Br J Clin Pharmacol*. mai 2010;69(5):543-52.

18. Marie I, Moutot A, Tharrasse A, Hellot M-F, Robaday S, Hervé F, et al. Adéquation aux recommandations des prescriptions des inhibiteurs de la pompe à protons dans un service de médecine interne. *Rev Médecine Interne*. 1 févr 2007;28(2):86-93.
19. Sauvaget L, Rolland L, Dabadie S, Desblaches J, Bernard N, Vandenhende M-A, et al. Rapport sur l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons : les recommandations françaises sont-elles respectées ? *Rev Médecine Interne*. 1 oct 2015;36(10):651-7.
20. Ducrocq G, Bigard M-A, Marouene S, Delaage P-H, Fabry C, Barthelemy P, et al. [Risk factors of upper gastrointestinal complications in outpatients on antiplatelet therapy: description and management]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. août 2012;61(4):245-51.
21. Omedit Centre Val de Loire, IPP, juin 2018.pdf.
22. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons. *Can Fam Physician*. mai 2017;63(5):e253-65.
23. La prise d'IPP associée à une augmentation du risque d'insuffisance rénale chronique [Internet]. VIDAL. [cité 3 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
24. Morneau KM, Reaves AB, Martin JB, Oliphant CS. Analysis of Gastrointestinal Prophylaxis in Patients Receiving Dual Antiplatelet Therapy with Aspirin and Clopidogrel. *J Manag Care Pharm*. 1 févr 2014;20(2):187-93.
25. Marcus GM, Smith LM, Scheinman MM, Badhwar N, Lee RJ, Tseng ZH, et al. Proton Pump Inhibitors are Associated with Focal Arrhythmias. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2010;5.
26. Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, Kastrati A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. :48.
27. Bretagne J-F. Prévenir les saignements digestifs dus aux antiagrégants plaquettaires : le labyrinthe ! *Presse Médicale*. 1 déc 2009;38(12):1722-6.
28. Borges JMDM, Almeida P de A, Nascimento MMG do, Barreto Filho JAS, Rosa MB, Sousa ACS. Factors Associated with Inadequate Management of Antiplatelet Agents in Perioperative Period of Non-Cardiac Surgeries. *Arq Bras Cardiol*. oct 2018;111(4):596-604.
29. Fahed E, Ghauche J, Rahme R, Okais N, Samaha E, Nohra G, et al. Antithrombotic Medication Use and Misuse Among Patients with Intracranial Hemorrhage: A 16-Year, Lebanese, Single-Center Experience. *World Neurosurg*. 1 nov 2016;95:143-7.
30. Sabbah L. 36 - Antiagrégants plaquettaires.2015.pdf.
31. Faure S. Antiagrégants plaquettaires. *Actual Pharm*. 1 déc 2012;51(521):53-8.
32. Kawamura N, Ito Y, Sasaki M, Iida A, Mizuno M, Ogasawara N, et al. Low-dose aspirin-associated upper gastric and duodenal ulcers in Japanese patients with no previous history of peptic ulcers. *BMC Res Notes*. 12 nov 2013;6:455.
33. A Nationwide Study of Mortality Associated with Hospital Adm... : Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG [Internet]. [cité 19 mars 2021]. Disponible sur:

https://journals.lww.com/ajg/Abstract/2005/08000/A_Nationwide_Study_of_Mortality_Associated_with.6.aspx

34. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet Lond Engl.* 16 nov 1996;348(9038):1329-39.
35. Gerschutz GP, Bhatt DL, Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events study. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) study: to what extent should the results be generalizable? *Am Heart J.* avr 2003;145(4):595-601.
36. Antiplatelet therapy with or without PPIs for the secondary prevention of cardiovascular diseases in patients at high risk of upper gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis [Internet]. [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2020.8657>
37. Gastrointestinal Complications After 3 Months of Dual Antiplatelet Therapy for Drug-eluting Stents as Assessed by Wireless Capsule Endoscopy - Ali Seddighzadeh, Anne T. Wolf, Sudha Parasuraman, Ranjith Shetty, Neelima Vallurupalli, Sarathchandra Reddy, Samuel Z. Goldhaber, 2009 [Internet]. [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1076029608325545>
38. Smecuol E, Pinto Sanchez MI, Suarez A, Argonz JE, Sugai E, Vazquez H, et al. Low-Dose Aspirin Affects the Small Bowel Mucosa: Results of a Pilot Study With a Multidimensional Assessment. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 1 mai 2009;7(5):524-9.
39. Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors: Influence of Pharmacological Interactions on Clinical Outcomes and Mechanistic Explanations | *JACC: Cardiovascular Interventions* [Internet]. [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://interventions.onlinejacc.org/doi/full/10.1016/j.jcin.2010.12.009>
40. Huang K-W, Luo J-C, Leu H-B, Huang C-C, Hou M-C, Chen T-S, et al. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in coronary artery disease patients receiving both aspirin and clopidogrel. *J Chin Med Assoc JCMA.* janv 2013;76(1):9-14.
41. Chin MWS, Yong G, Bulsara MK, Rankin J, Forbes GM. Predictive and Protective Factors Associated With Upper Gastrointestinal Bleeding After Percutaneous Coronary Intervention: A Case-Control Study. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG.* nov 2007;102(11):2411-6.
42. Luk H-H. Use of gastroprotective drugs in patients receiving low-dose aspirin. *J Chin Med Assoc JCMA.* juill 2009;72(7):356-61.
43. Collaboration AT (ATT), Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009;373(9678):1849-60.
44. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomised, controlled trial (OBERON) | *Heart* [Internet]. [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: <https://heart.bmj.com/content/97/10/797.short>

45. Hokimoto S, Matsui K, Oshima S, Noda K, Kaikita K, Sumida H, et al. Effects of gastric medicines on gastroduodenal injury in patients with stable angina during antiplatelet therapy. *J Cardiol*. 1 août 2009;54(1):71-5.
46. Yeomans N, Lanas A, Labenz J, van Zanten SV, van Rensburg C, Rácz I, et al. Efficacy of Esomeprazole (20 mg Once Daily) for Reducing the Risk of Gastroduodenal Ulcers Associated With Continuous Use of Low-Dose Aspirin. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. oct 2008;103(10):2465-73.
47. Research C for DE and. FDA Drug Safety Communication: Reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug. FDA [Internet]. 28 juin 2019 [cité 18 nov 2020]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-drug-safety-communication-reduced-effectiveness-plavix-clopidogrel-patients-who-are-poor>
48. Anonymous. Public statement on interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/public-statement-interaction-between-clopidogrel-proton-pump-inhibitors>
49. Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what the practising physician needs to know. *Drugs*. 2003;63(24):2739-54.
50. T I, Y H. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors--emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 août 1999;13 Suppl 3:27-36.
51. Funck-Brentano C, Szymezak J, Steichen O, Ducint D, Molimard M, Remones V, et al. Effects of rabeprazole on the antiplatelet effects and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy volunteers. *Arch Cardiovasc Dis*. 1 déc 2013;106(12):661-71.
52. Cytochrome P450 2C19 - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/cytochrome-p450-2c19>
53. Plavix.Sanofi.Octobre2009.pdf.
54. Mistry SD, Trivedi HR, Parmar DM, Dalvi PS, Jiyo C. Impact of proton pump inhibitors on efficacy of clopidogrel: Review of evidence. *Indian J Pharmacol*. avr 2011;43(2):183-6.
55. Giusti B, Gori AM, Marcucci R, Saracini C, Sestini I, Paniccia R, et al. Relation of Cytochrome P450 2C19 Loss-of-Function Polymorphism to Occurrence of Drug-Eluting Coronary Stent Thrombosis. *Am J Cardiol*. 15 mars 2009;103(6):806-11.
56. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, et al. Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 22 janv 2009;360(4):363-75.
57. Sibbing D, Stegherr J, Latz W, Koch W, Mehilli J, Dörrler K, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 1 avr 2009;30(8):916-22.

58. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 15 nov 2007;357(20):2001-15.
59. Mega: Reduced-function CYP2C19 genotype and risk... - Google Scholar [Internet]. [cité 29 nov 2020]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=JAMA&title=Reduced-function+CYP2C19+genotype+and+risk+of+adverse+clinical+outcomes+among+patients+treated+with+clopidogrel+predominantly+for+PCI:+a+meta-analysis&author=JL+Mega&author=T+Simon&author=JP+Collet&author=JL+Anderson&author=EM+Antman&volume=304&publication_year=2010&pages=1821-30&pmid=20978260&
60. Ma TKW, Lam Y-Y, Tan VP, Yan BP. Variability in response to clopidogrel: how important are pharmacogenetics and drug interactions? *Br J Clin Pharmacol*. oct 2011;72(4):697-706.
61. Drepper MD. Clopidogrel and proton pump inhibitors - where do we stand in 2012? *World J Gastroenterol*. 2012;18(18):2161.
62. Netgen. Cardiologie Tests de réactivité plaquettaire : mise à jour pour le praticien [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 24 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-412-413/Cardiologie-Tests-de-reactivite-plaquettaire-mise-a-jour-pour-le-praticien>
63. A Randomized, 2-Period, Crossover Design Study to Assess the Effects of Dexlansoprazole, Lansoprazole, Esomeprazole, and Omeprazole on the Steady-State Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clopidogrel in Healthy Volunteers | *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/j.jacc.2011.12.024>
64. Pharmacodynamic Impacts of Proton Pump Inhibitors on the Efficacy of Clopidogrel In Vivo—A Systematic Review - Chen - 2013 - *Clinical Cardiology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/clc.22094>
65. Yun KH, Rhee SJ, Park H-Y, Yoo NJ, Kim N-H, Oh SK, et al. Effects of Omeprazole on the Antiplatelet Activity of Clopidogrel. *Int Heart J*. 2010;51(1):13-6.
66. Kwan J, Htun WW, Huang Y, Ko W, Kwan TW. Effect of proton pump inhibitors on platelet inhibition activity of clopidogrel in Chinese patients with percutaneous coronary intervention. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:399-404.
67. 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 | *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/j.jacc.2007.12.056>
68. Wang ZJ, Zhou YJ, Liu YY, Yu M, Shi DM, Zhao YX, et al. Impact of clopidogrel resistance on thrombotic events after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent. *Thromb Res*. 1 mai 2009;124(1):46-51.

69. CYP2C19*2 and CYP2C9*3 alleles are associated with stent thrombosis: a case-control study | *European Heart Journal* | Oxford Academic [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/31/24/3046/461234>
70. Chen J, Chen S, Lian J, Zeng X, Luo T. Pharmacodynamic Impacts of Proton Pump Inhibitors on the Efficacy of Clopidogrel In Vivo—A Systematic Review. *Clin Cardiol.* 2013;36(4):184-9.
71. Cardiovascular and gastrointestinal events of three antiplatelet therapies: clopidogrel, clopidogrel plus proton-pump inhibitors, and aspirin plus proton-pump inhibitors in patients with previous gastrointestinal bleeding | SpringerLink [Internet]. [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00535-010-0299-0>
72. Cytochrome P-450 Polymorphisms and Response to Clopidogrel | *NEJM* [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0809171>
73. Clopidogrel-Proton Pump Inhibitor Drug-Drug Interaction and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among PCI-Treated ACS Patients: A Meta-Analysis [Internet]. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6141192/>
74. Bhurke SM, Martin BC, Li C, Franks AM, Bursac Z, Said Q. THE EFFECT OF INTERACTION BETWEEN CLOPIDOGREL AND PROTON PUMP INHIBITORS ON ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME. *Pharmacotherapy.* sept 2012;32(9):809-18.
75. Wallentin L, James S, Storey RF, Armstrong M, Barratt BJ, Horrow J, et al. 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. *The Lancet.* 16 oct 2010;376(9749):1320-8.
76. Risk of Rehospitalization for Patients Using Clopidogrel With a Proton Pump Inhibitor | *Cardiology* | JAMA Internal Medicine | JAMA Network [Internet]. [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/415836>
77. Clinical relevance of clopidogrel-proton pump inhibitors interaction [Internet]. [cité 1 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4419089/>
78. 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.* 5 janv 2017;17(1):3.
79. Choi YJ, Kim N, Jang I-J, Cho J-Y, Nam RH, Park JH, et al. Pantoprazole Does Not Reduce the Antiplatelet Effect of Clopidogrel: A Randomized Controlled Trial in Korea. *Gut Liver.* juill 2017;11(4):504-11.
80. Lin S-L, Chang H-M, Liu C-P, Chou L-P, Chan J-W. Clinical evidence of interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *World J Cardiol.* 26 mai 2011;3(5):153-64.
81. Review article: proton pump inhibitors with clopidogrel – evidence for and against a clinically-important interaction - Disney - 2011 - *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 29 nov 2020]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2036.2011.04585.x>

82. Esomeprazole and aspirin fixed combination for the prevention of cardiovascular events - PubMed [Internet]. [cité 3 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23696706/>
83. Pratt S, Thompson VJ, Elkin EP, Næsdal J, Sörstadius E. The impact of upper gastrointestinal symptoms on nonadherence to, and discontinuation of, low-dose acetylsalicylic acid in patients with cardiovascular risk. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10(5):281-8.
84. Ng F-H, Tunggal P, Chu W-M, Lam K-F, Li A, Chan K, et al. Esomeprazole compared with famotidine in the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndrome or myocardial infarction. *Am J Gastroenterol*. mars 2012;107(3):389-96.
85. Zhu L-L, Xu L-C, Chen Y, Zhou Q, Zeng S. Poor awareness of preventing aspirin-induced gastrointestinal injury with combined protective medications. *World J Gastroenterol*. 28 juin 2012;18(24):3167-72.
86. Würtz M, Grove EL, Kristensen SD, Hvas A-M. The antiplatelet effect of aspirin is reduced by proton pump inhibitors in patients with coronary artery disease. *Heart*. 1 mars 2010;96(5):368-71.
87. Sylvester KW, Cheng JW, Mehra MR. Esomeprazole and aspirin fixed combination for the prevention of cardiovascular events. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:245-54.
88. M N, T A, E N, M S, J N. Evaluation of the pharmacokinetic interaction between esomeprazole (40 mg) and acetylsalicylic acid (325 mg) in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1 sept 2009;47(9):564-9.
89. Vaduganathan Muthiah, Bhatt Deepak L., Cryer Byron L., Liu Yuyin, Hsieh Wen-Hua, Doros Gheorghe, et al. Proton-Pump Inhibitors Reduce Gastrointestinal Events Regardless of Aspirin Dose in Patients Requiring Dual Antiplatelet Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 12 avr 2016;67(14):1661-71.
90. Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for InterventionS - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 6 déc 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00335452>
91. Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, Weerakkody G, Farid NA, Small DS, et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J*. 1 janv 2007;153(1):66.e9-66.e16.
92. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *The Lancet*. 19 sept 2009;374(9694):989-97.
93. Wrishko RE, Ernest CS, Small DS, Li YG, Weerakkody GJ, Riesmeyer JR, et al. Population Pharmacokinetic Analyses to Evaluate the Influence of Intrinsic and Extrinsic Factors on Exposure of Prasugrel Active Metabolite in TRITON-TIMI 38. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(8):984-98.
94. ESC.Nouvelles recommandations 2017.double_antiagregation_sca_st.2017.pdf.

95. Gastrointestinal bleeding in high risk survivors of myocardial infarction: the VALIANT Trial | European Heart Journal | Oxford Academic [Internet]. [cité 4 avr 2021]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/30/18/2226/478333?login=true>
96. Chitose T, Hokimoto S, Oshima S, Nakao K, Fujimoto K, Miyao Y, et al. Clinical outcomes following coronary stenting in Japanese patients treated with and without proton pump inhibitor. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2012;76(1):71-8.
97. The Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial [Internet]. American College of Cardiology. [cité 11 déc 2020]. Disponible sur: <http%3a%2f%2fwww.acc.org%2flatest-in-cardiology%2fclinical-trials%2f2010%2f02%2f23%2f19%2f16%2fprincipletimi-44>
98. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis | Open Heart [Internet]. [cité 5 déc 2020]. Disponible sur: <https://openheart.bmj.com/content/2/1/e000248.short>
99. Khan SU, Lone AN, Asad ZUA, Rahman H, Khan MS, Saleem MA, et al. Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Proton Pump Inhibitors with Dual Antiplatelet Therapy for Coronary Artery Disease. *Cardiovasc Revasc Med.* 1 déc 2019;20(12):1125-33.
100. Randomized double-blind placebo-controlled crossover study to determine the effects of esomeprazole on inhibition of platelet function by clopidogrel - FERNANDO - 2011 - Journal of Thrombosis and Haemostasis - Wiley Online Library [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1538-7836.2011.04414.x>
101. Sherwood MW, Melloni C, Jones WS, Washam JB, Hasselblad V, Dolor RJ. Individual Proton Pump Inhibitors and Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease on Dual Antiplatelet Therapy: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc.* 29 oct 2015;4(11).
102. Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial - American College of Cardiology [Internet]. [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2010/10/06/17/47/cogent>
103. Melloni Chiara, Washam Jeffrey B., Jones W. Schuyler, Halim Sharif A., Hasselblad Victor, Mayer Stephanie B., et al. Conflicting Results Between Randomized Trials and Observational Studies on the Impact of Proton Pump Inhibitors on Cardiovascular Events When Coadministered With Dual Antiplatelet Therapy. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 1 janv 2015;8(1):47-55.
104. Goodman Shaun G., Clare Robert, Pieper Karen S., Nicolau José C., Storey Robert F., Cantor Warren J., et al. Association of Proton Pump Inhibitor Use on Cardiovascular Outcomes With Clopidogrel and Ticagrelor. *Circulation.* 28 févr 2012;125(8):978-86.
105. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population [Internet]. [cité 6 déc 2020]. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0124653>
106. Impact of Dual Antiplatelet Therapy with Proton Pump Inhibitors on the Outcome of Patients with Acute Coronary Syndrome Undergoing Drug-Eluting Stent Implantation

[Internet]. [cité 8 déc 2020]. Disponible sur:
<https://www.hindawi.com/journals/isrn/2012/692761/>

107. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 4 mars 2009;301(9):937-44.
108. 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.
109. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease | *NEJM* [Internet]. [cité 6 déc 2020]. Disponible sur:
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1007964>
110. Zairis MN, Tsiaousis GZ, Patsourakos NG, Georgilas AT, Kontos CF, Adamopoulou EN, et al. The impact of treatment with omeprazole on the effectiveness of clopidogrel drug therapy during the first year after successful coronary stenting. *Can J Cardiol*. 1 févr 2010;26(2):e54-7.
111. Early use of omeprazole benefits patients with acute myocardial infarction | SpringerLink [Internet]. [cité 16 déc 2020]. Disponible sur:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s11239-008-0282-2>
112. Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Proton Pump Inhibitors with Dual Antiplatelet Therapy for Coronary Artery Disease [Internet]. [cité 10 déc 2020]. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7489463/>

RESUME

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) peuvent sembler anodins mais leur prescription fait souvent l'objet de mésusage. Au longs cours, ils peuvent entraîner des effets indésirables. Ils sont souvent utilisés en association avec les antiagrégants plaquettaires afin de pallier le risque d'hémorragie gastro-intestinale entraîné par cette classe de médicament.

Il n'y a pas de rationnel à prescrire un IPP à l'ensemble de la population générale mais un bénéfice à les utiliser chez les patients ayant des facteurs de risque ou des antécédents d'ulcères hémorragiques. Parmi les facteurs de risque on retrouve l'âge, la ventilation mécanique, l'insuffisance rénale aigue, la septicémie, l'hypotension et les traumatismes graves ou encore le syndrome coronarien aigu.

En 2009, une alerte avait déjà été lancée par la FDA concernant l'association de l'oméprazole avec le clopidogrel. Leurs métabolismes communs par le CYP2C19 semblent corrélés à une potentielle interaction.

D'après les données bibliographiques, l'interaction entre les antiagrégants plaquettaires et les inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas un effet classe et provient bien de leur métabolisme. Tous les IPP n'impliquent pas les mêmes cytochromes au cours de celui-ci. Les facteurs de risque hémorragiques sont à prendre en compte lors de la prescription d'un IPP de même que le polymorphisme génétique particulièrement présent dans les populations asiatiques et chinoises (CYP2C19*2 et CYP2C19*3).

En association avec le clopidogrel, il est conseillé de plutôt utiliser le pantoprazole et le rabéprazole qui, en clinique, semble avoir le moins d'impact sur l'efficacité du clopidogrel. Il n'y a que peu d'études concernant l'aspirine mais les différents mécanismes d'interaction avec les IPP ne semblent pas avoir de retentissement clinique.

Concernant l'association avec la double antiagrégation plaquettaire, les données bibliographiques sont difficiles à interpréter et contradictoires concernant l'impact sur le risque cardiovasculaire. A ce jour, il n'y a pas suffisamment d'arguments pour déconseiller les IPP en cas de double antiagrégation plaquettaire mais par précaution, il pourrait être envisagé de privilégier les associations avec les IPP qui semblent présenter le moins d'interaction comme le lansoprazole et le rabéprazole.

Mots clés

- double antiagrégation plaquettaire
- antiagrégants plaquettaires
- inhibiteurs de la pompe à protons
- interaction
- clopidogrel
- aspirine

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :

RESUME

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) peuvent sembler anodins mais leur prescription fait souvent l'objet de mésusage. Au longs cours, ils peuvent entraîner des effets indésirables. Ils sont souvent utilisés en association avec les antiagrégants plaquettaires afin de pallier le risque d'hémorragie gastro-intestinale entraîné par cette classe de médicament.

Il n'y a pas de rationnel à prescrire un IPP à l'ensemble de la population générale mais un bénéfice à les utiliser chez les patients ayant des facteurs de risque ou des antécédents d'ulcères hémorragiques. Parmi les facteurs de risque on retrouve l'âge, la ventilation mécanique, l'insuffisance rénale aigue, la septicémie, l'hypotension et les traumatismes graves ou encore le syndrome coronarien aigu.

En 2009, une alerte avait déjà été lancée par la FDA concernant l'association de l'oméprazole avec le clopidogrel. Leurs métabolismes communs par le CYP2C19 semblent corrélés à une potentielle interaction.

D'après les données bibliographiques, l'interaction entre les antiagrégants plaquettaires et les inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas un effet classe et provient bien de leur métabolisme. Tous les IPP n'impliquent pas les mêmes cytochromes au cours de celui-ci. Les facteurs de risque hémorragiques sont à prendre en compte lors de la prescription d'un IPP de même que le polymorphisme génétique particulièrement présent dans les populations asiatiques et chinoises (CYP2C19*2 et CYP2C19*3).

En association avec le clopidogrel, il est conseillé de plutôt utiliser le pantoprazole et le rabéprazole qui, en clinique, semble avoir le moins d'impact sur l'efficacité du clopidogrel. Il n'y a que peu d'études concernant l'aspirine mais les différents mécanismes d'interaction avec les IPP ne semblent pas avoir de retentissement clinique.

Concernant l'association avec la double antiagrégation plaquettaire, les données bibliographiques sont difficiles à interpréter et contradictoires concernant l'impact sur le risque cardiovasculaire. A ce jour, il n'y a pas suffisamment d'arguments pour déconseiller les IPP en cas de double antiagrégation plaquettaire mais par précaution, il pourrait être envisagé de privilégier les associations avec les IPP qui semblent présenter le moins d'interaction comme le lansoprazole et le rabéprazole.

Mots clés

- double antiagrégation plaquettaire
- antiagrégants plaquettaires
- inhibiteurs de la pompe à protons
- interaction
- clopidogrel
- aspirine