



CARDIOLOGIE

Conférences scientifiques^{MD}

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES
SCIENTIFIQUES DE LA DIVISION DE
CARDIOLOGIE, HÔPITAL ST. MICHAEL,
UNIVERSITÉ DE TORONTO

La sensibilité aux agents antiplaquettaires chez les patients atteints de syndromes coronariens aigus : Le rôle du traitement de désensibilisation

Par ANTONIO ROCCA, M.D., PH.D. et GORDON MOE, M.D.

L'importance de l'aspirine et d'autres agents antiplaquettaires est bien établie pour plusieurs indications, notamment les syndromes coronariens aigus (SCA) et l'intervention coronarienne percutanée (ICP). Cependant, une proportion importante de patients atteints de coronaropathie ne tolère pas l'acide acétylsalicylique (AAS) et d'autres agents antiplaquettaires en raison de leur sensibilité à ces médicaments. Pour les cliniciens, cela pose un problème sur le plan thérapeutique. Une approche potentielle pour contourner ce problème consiste à administrer un traitement de désensibilisation. En examinant plusieurs descriptions de cas, nous passons en revue dans ce numéro de *Cardiologie – Conférences scientifiques* les approches pouvant être adoptées chez les patients atteints de coronaropathie et présentant une sensibilité préexistante aux agents antiplaquettaires, incluant le traitement de désensibilisation en cas de sensibilité à l'AAS et au clopidogrel.

On a découvert que l'activation et l'agrégation plaquettaires pendant un SCA et une ICP sont des cibles thérapeutiques très importantes visant à réduire la morbidité et la mortalité. L'AAS¹⁻³ et les inhibiteurs des récepteurs de l'adénosine diphosphate (ADP) – la ticlopidine et le clopidogrel⁴ – sont les traitements de référence de la coronaropathie. De plus, les inhibiteurs des récepteurs de la glycoprotéine (GP) IIb/IIIa ont également des effets antiplaquettaires en inhibant la voie finale commune de l'activation plaquettaire. Ce sont également d'importants agents pouvant être utilisés dans les cas de SCA à haut risque et avant une ICP⁵⁻⁷. Cependant, plusieurs registres de traitement ont montré que le taux d'utilisation des agents antiplaquettaires dans les SCA est sous-optimal^{8,9}. Cette constatation peut s'expliquer en partie par les réactions indésirables importantes associées aux agents antiplaquettaires, en particulier l'AAS, la ticlopidine et le clopidogrel.

L'administration d'un traitement de désensibilisation est une approche pouvant être adoptée pour contourner ces réactions indésirables. La modification de la réponse immunitaire contre l'antigène a été utilisée dans les cas de sensibilité aux antibiotiques¹⁰ ainsi que d'allergie à l'insuline¹¹. Plusieurs séries ont examiné le rôle du traitement de désensibilisation aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)^{12,13}. Cependant, il n'existe que quelques rapports examinant le traitement de désensibilisation à l'AAS¹⁴⁻¹⁷, et il n'en existe qu'un pour le clopidogrel¹⁸ chez les patients atteints de coronaropathie. En examinant plusieurs études de cas décrivant des patients atteints de coronaropathie, sensibles à divers agents antiplaquettaires, nous passerons en revue les stratégies alternatives, incluant le traitement de désensibilisation et les nouveaux agents antiplaquettaires.

Cas 1 : Une femme âgée de 82 ans présente un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (IMSSST), avec des modifications électrocardiographiques (ECG) dynamiques. Elle est examinée dans le laboratoire de cathétérisme où l'on identifie une lésion de l'artère circonflexe sur une grande surface et elle est traitée par l'implantation d'un stent à élusion médicamenteuse. L'AAS et le clopidogrel sont utilisés de la façon habituelle. Elle a des antécédents de réactions médicamenteuses multiples, mais aucune à l'AAS et au clopidogrel. Le deuxième jour, elle présente une éruption maculo-papuleuse érythémateuse diffuse. D'après cette description, quelle est la cause la plus probable de l'éruption ? Quel traitement devrait-on lui administrer ?

Cas 2 : Une femme âgée de 75 ans ayant des antécédents d'angine instable présente une occlusion sub-totale de l'artère coronaire droite. Elle subit une ICP avec la pose d'un stent à élusion médicamenteuse sur une longue lésion. Elle est ensuite traitée avec l'AAS et le clopidogrel. Malheureusement, elle développe une éruption urticaire que l'on attribue au clopidogrel. Le clopidogrel est arrêté et remplacé par la ticlopidine. Elle consulte à nouveau, car elle souffre de diarrhée aqueuse depuis deux semaines, caractérisée par 8 à 10 selles molles par jour. Une sensibilité au traitement antiplaquettaire en est-elle la cause ? Quel traitement devrait-on lui administrer ?

Division de cardiologie

Beth L. Abramson, MD
Abdul Al-Hesayan, MD
Warren Cantor, MD
Luigi Casella, MD
Asim Cheema, MD
Robert J. Chisholm, MD
Chi-Ming Chow, MD
Paul Dorian, MD
David H. Fitchett, MD (rédacteur-adjoint)
Michael R. Freeman, MD
Shaun Goodman, MD
Anthony F. Graham, MD
Robert J. Howard, MD
Stuart Hutchison, MD
Victoria Korley, MD
Michael Kutryk, MD
Anatoly Langer, MD
Howard Leong-Poi, MD
Iqwal Mangat, MD
Gordon W. Moe, MD (rédacteur)
Juan C. Monge, MD (rédacteur-adjoint)
Thomas Parker, MD (chef)
Arnold Pinter, MD
Trevor I. Robinson, MD
Duncan J. Stewart, MD
Bradley H. Strauss, MD

Hôpital St. Michael

30 Bond St.,
Suite 7049, Queen Wing
Toronto, Ont. M5B 1W8
Télécopieur : (416) 864-5941

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication de *Cardiologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Actions bénéfiques des agents antiplaquettaires

Les caractéristiques prothrombotiques des plaquettes sont normalement contrôlées par des facteurs synthétisés par un endothélium intact (p. ex. le monoxyde d'azote et la prostaglandine I₂ (PGI₂)). Cependant, en cas d'altération de l'endothélium intact, les plaquettes sont exposées aux fractions prothrombotiques et sont activées, entraînant la libération de facteurs de pro-adhésion et d'agrégation tels que l'ADP, le fibrinogène et le facteur von Willebrand. L'activation des plaquettes augmente de façon exponentielle, ce qui est pathologique en présence d'une angine instable et d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IMSST)¹. Par conséquent, il a été démontré que plusieurs agents antiplaquettaires ont des effets bénéfiques cliniques dans diverses indications, incluant l'infarctus du myocarde (IM) aigu et chez les patients présentant un risque élevé d'IM et d'accident vasculaire cérébral aigu².

AAS

L'AAS inhibe l'activation et l'agrégation plaquettaires principalement par l'inhibition de la cyclooxygénase-1 (COX-1). Cette inhibition irréversible de l'activité enzymatique entraîne une réduction de la conversion de l'acide arachidonique en thromboxane A₂, l'un de ses métabolites en aval, qui est un puissant stimulateur de l'agrégation plaquettaire^{1,19}. Les avantages cliniques de l'AAS ont été découverts pour la première fois dans l'étude ISIS-2, qui a démontré que le traitement avec l'AAS dans les cas d'IMSST entraîne une réduction de 23 % de la mortalité²⁰. De plus, l'AAS a été associée à une réduction significative de la mortalité ou de la récurrence d'IM chez les patients atteints d'angine instable ou d'IMSST²¹.

Ticlopidine

La ticlopidine était le précurseur du clopidogrel et était utilisé initialement chez les patients subissant une ICP. Dans ce paradigme, la ticlopidine était utilisée comme traitement d'appoint à l'AAS et dans l'étude ISAR (*Intra-coronary Stenting and Antithrombotic Regimen*)²², elle a entraîné une réduction significative du paramètre combiné incluant la mort, l'IM, la thrombose angiographique ou la revascularisation.

Cependant, la ticlopidine est associée à des réactions indésirables non fréquentes mais importantes qui limitent son utilisation. Les plus fréquentes sont la diarrhée, la nausée et les vomissements qui surviennent chez jusqu'à 50 % des patients⁴. Les éruptions cutanées sont également fréquentes. Environ 2 % des patients développent une neutropénie, un effet indésirable grave, qui devient sévère (< 450 neutrophiles par mm³) chez 0,9 % des patients traités⁴. En conséquence, une formule sanguine complète doit être effectuée toutes les deux semaines pendant les 3 premiers mois. D'autres réactions indésirables rares incluent le purpura thrombocytopénique et l'aplasie de la moelle osseuse.

Clopidogrel

L'étude CURE (*Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events*) a démontré que l'ajout du clopidogrel à l'AAS a réduit les décès d'origine cardiovasculaire, l'IM ou l'accident vasculaire cérébral chez des patients présentant une angine instable²³. Les études PCI-CURE²⁴ et CREDO²⁵ (*Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation*) ont démontré que l'ajout du clopidogrel au traitement avec l'AAS chez des patients en attente d'une ICP était associé à une réduction significative de 33 % des événements cardiaques majeurs. Récemment, dans l'étude CLARITY (*Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy*) et l'étude COMMIT (*Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction*

Trial), chez les patients présentant un IMSST qui ont reçu un traitement antithrombotique²⁷, on a noté une réduction importante du taux des événements combinés incluant la mort et la récurrence de l'infarctus avec l'usage du clopidogrel, conjointement à l'AAS et à l'héparine. Le clopidogrel est de plus en plus apprécié en tant qu'agent antiplaquettaire en partie du fait de son profil d'effets secondaires favorable comparativement à celui de la ticlopidine. À l'instar de la ticlopidine, le clopidogrel entraîne le plus souvent des réactions gastro-intestinales, mais le risque d'éruptions sévères était de 0,26 % dans l'étude CAPRIE²⁸ (*Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events*), alors que l'incidence de la neutropénie était rare.

Prévention de la thrombose/rethrombose du stent

Dans les études de séries de cas initiales dans lesquelles on avait recours à l'ICP, le risque de thrombose subaiguë du stent était important lorsqu'on utilisait l'AAS uniquement, le taux variant de 3 à 5 % des patients²⁹. L'addition d'un traitement anticoagulant n'a pas amélioré les taux de thrombose dans les études ultérieures. Cependant, avec l'addition de la ticlopidine, les taux se sont considérablement améliorés pour atteindre environ 0,5 %³. Les auteurs de l'étude CLASSICS (*Clopidogrel ASpirin Stent International Cooperative Study*) ont comparé la ticlopidine au clopidogrel après une angioplastie réussie et ont constaté que le taux des paramètres cardiovasculaires néfastes n'était pas statistiquement différent³⁰.

Réactions indésirables majeures à l'AAS

Il devient de plus évident que la prévalence de la sensibilité à l'AAS est significative, celle-ci représentant jusqu'à 10 % de la population générale lorsque l'on prend en considération les maladies respiratoires exacerbées par l'AAS¹⁹. Les effets indésirables de l'AAS sont classés de façon optimale comme des réactions pharmacologiques et immunologiques. Les réactions pharmacologiques sont celles qui résultent directement de l'inhibition de l'activité enzymatique par un médicament. Dans le cas de l'AAS, il s'agit de l'inhibition de l'enzyme COX-1, qui entraîne la conversion d'une quantité moindre d'acide arachidonique en thromboxane A₂ (qui produit les effets bénéfiques de l'activation et de l'agrégation plaquettaires réduites). Cependant, l'inhibition de la COX-1 entraîne également une réduction de la production de la prostaglandine (PG) E₂, l'inhibiteur principal de la libération de l'histamine et de la protéine activant l'enzyme 5-lipoxygénase. Ceci à son tour entraîne une production accrue de leucotriènes, les médiateurs de la bronchoconstriction et d'une perméabilité vasculaire accrue.

En revanche, certaines réactions à l'AAS ne sont clairement pas liées à l'action mécaniste du médicament, mais sont une réaction immunologique au médicament. Il est important de faire cette distinction, étant donné qu'elle permet de déterminer quels patients peuvent subir un traitement de désensibilisation.

Maladie respiratoire exacerbée par l'AAS

L'AAS peut exacerber la maladie respiratoire, généralement chez les patients qui présentent des antécédents d'asthme, de sensibilité à l'AAS et de polypes nasaux. La maladie respiratoire exacerbée par l'AAS est la cause d'asthme dans 10 à 15 % des cas¹⁴. Les réactions causées par l'AAS incluent la rhinorrhée, l'irritation des muqueuses et le bronchospasme en raison de la déplétion de la PGE₂ par l'inhibition de la COX-1. L'absence relative de PGE₂ favorise la libération d'histamine à partir des mastocytes et la formation de plusieurs types de leucotriènes qui entraînent une hyperréactivité des voies aériennes. Cette réaction à l'AAS est également appelée une réaction de « type 1 »

Tableau 1 : Types de réactions à l'acide acétylsalicylique et à d'autres AINS et facteurs de risque clinique

Type	Réaction	Facteur de risque sous-jacent	Réactions croisées avec d'autres AINS	Réaction lors de la 1 ^{re} exposition	Mécanisme de la sensibilité	Peut subir une désensibilisation
I	Rhinite et asthme causés par des AINS	Asthme, polypes nasaux, sinusite	Oui	Oui	Inhibition de la COX-1	Oui
II	Urticaire/angioœdème causés par des AINS	Urticaire idiopathique chronique	Oui	Oui	Inhibition de la COX-1	Non
III	Urticaire/angioœdème causés par des AINS	Aucun	Oui	Oui	Inhibition de la COX-1	Oui
IV	Urticaire/angioœdème causés par des AINS	Aucun	Non	Non	Immunologique*	Oui
V	Anaphylaxie causée par des AINS	Aucun	Non	Non	Immunologique*	Oui

et est considérée comme une réaction pharmacologique à l'AAS¹⁹. Étant donné que cette réaction résulte d'une inhibition enzymatique, il existe une réaction croisée avec d'autres AINS, qui entraîne également l'inhibition de la COX-1. Cependant, les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 causent rarement cette forme de maladie respiratoire¹⁹.

Maladie cutanée exacerbée par les AINS

Les réactions causées par les AINS comprennent l'urticaire et/ou l'angio-œdème. L'urticaire est définie comme la production d'une papule dans la couche dermique en raison de la libération de médiateurs inflammatoires. L'angio-œdème est défini de façon optimale comme une augmentation de la perméabilité vasculaire en raison de médiateurs inflammatoires qui entraîne la fuite de liquide dans l'espace sous-dermique³¹. Ces deux réactions peuvent coexister avec l'exposition à l'AAS. Il existe trois groupes de classification globale des réactions à l'AAS qui incluent les maladies cutanées.

- Type II. La première est l'apparition d'une urticaire/d'un angio-œdème dans le contexte d'une urticaire idiopathique chronique préexistante. L'AAS peut causer une exacerbation de l'urticaire chez un taux aussi élevé que 30 % des patients. Il s'agit d'une réaction de « type II » et, bien que sa pathogenèse n'ait pas été totalement élucidée, elle semble similaire à celle de la maladie respiratoire exacerbée par l'AAS par le fait que la production accrue de leucotriènes due à l'inhibition de la COX-1 entraîne une perméabilité vasculaire importante¹⁹. Étant donné que l'inhibition de la COX-1 joue un rôle dans la pathogenèse, il existe une réaction croisée importante avec les AINS.
- Les réactions de type III à l'AAS consistant en de l'urticaire/ un angio-œdème résultent de l'inhibition de la COX-1.
- Les réactions de type IV sont de nature immunologique et sont causées par la production d'immunoglobine (Ig) E en raison de l'exposition antérieure à un seul agent. Étant donné qu'il s'agit d'un événement causé par un haptène, une réaction croisée avec d'autres AINS n'est pas possible (tableau 1).

Aperçu du traitement de désensibilisation

Une proportion importante de patients ne reçoit pas un traitement antiplaquettaire approprié. Par exemple, un registre important des traitements administrés dans les cas d'IM vers le milieu des années 1990 indique que jusqu'à 20 % des patients sortent de l'hôpital sans qu'on leur ait prescrit de l'AAS³. La prévalence de la sensibilité à l'AAS chez les patients atteints de coronaropathie est difficile à établir, en partie en raison de la confusion suscitée lorsque les patients indiquent qu'ils sont « allergiques » à l'AAS et aux AINS. Ces allergies « perçues » peuvent s'étendre sur tout un spectre, de la réaction anaphylactique réelle à une réaction bénigne ne mettant pas la vie du patient en danger. Il peut être utile d'envisager un traitement de désensibilisation chez les patients qui présentent une sensibilité réelle aux agents antiplaquettaires.

Le traitement de désensibilisation est une technique qui a été appliquée initialement dans le traitement des allergies aux antibiotiques. Son objectif est de modifier la réponse allergique de l'hôte pour que celle-ci devienne moins néfaste. Les réactions d'hypersensibilité de type 1 sont causées par les anticorps IgE situés sur les mastocytes qui causent la libération d'histamine lorsque les molécules d'IgE se lient à l'antigène. Cette forme de réaction constitue le principal mécanisme à la base du phénomène allergique et est la cible à modifier par la désensibilisation³¹. On y parvient en administrant de très petites quantités du médicament en question de façon progressive jusqu'à ce que la dose cible soit atteinte. Cette approche permet d'éviter la réponse de l'hôte causée par l'IgE et de favoriser celle causée par l'IgG, produisant ainsi une réponse anticorps qui n'est pas associée à une réaction d'hypersensibilité allergique.

Désensibilisation à l'AAS

Le traitement de désensibilisation à l'AAS consiste en l'élimination des réactions pharmacologiques et immunologiques par l'augmentation progressive de l'exposition à l'AAS¹⁹. Les mécanismes du traitement de désensibilisation diffèrent selon le type de réaction indésirable causée par l'AAS. Dans les cas de réaction causée par la COX-1, la désensibilisation entraîne une diminution de la production des leucotriènes et de la libération de l'histamine après la stimulation des mastocytes¹⁸. Chez les patients présentant des réactions causées par l'IgE, les mécanismes exacts impliqués dans la désensibilisation n'ont pas été clairement identifiés. Il apparaît qu'ils sont similaires à ceux intervenant dans la désensibilisation à la pénicilline en ce sens que l'exposition répétée et prolongée à l'AAS entraîne la saturation des sites anticorps IgE sur les basophiles et les mastocytes, causant la déplétion progressive des médiateurs intracellulaires intervenant dans la réaction indésirable³².

Il est important de différencier les réactions pharmacologiques des réactions immunologiques, afin de déterminer quels patients peuvent faire l'objet d'une désensibilisation en toute sécurité. Cependant, cela peut être difficile à déterminer car des réactions mixtes peuvent se produire. Nous savons qu'il s'agit d'une réaction pharmacologique lorsqu'une réaction indésirable se produit lors de la première exposition à un médicament. De plus, une réaction croisée avec d'autres AINS indique fortement qu'il s'agit d'une réaction pharmacologique. Par opposition, l'absence de réactivité croisée avec d'autres AINS et une réaction qui survient après une première exposition indiquent qu'il s'agit d'une réaction immunologique. Il est important d'établir la différence. Par exemple, si l'on juge que la réaction à l'AAS est due à l'inhibition de la COX-1, on devrait alors envisager une désensibilisation. De même, si la réaction résulte d'un autre AINS, l'implication de la COX-1 indique qu'une réaction croisée est fort possible si l'on a ajouté l'AAS au régime thérapeutique. Si l'on juge qu'il s'agit d'une réaction immunologique à l'égard d'un autre AINS, sans anaphylaxie,

Tableau 2 : Protocoles de désensibilisation

Durée (min)	Protocole A (mg)	Protocole B (version courte, mg)
0	1	5
30	2	10
60	4	20
90	8	40
120	16	75
150	32	
180	64	
210	100	

une réaction croisée avec l'AAS est alors très peu probable et l'on peut ajouter l'AAS en toute sécurité à la stratégie thérapeutique dans les cas de SCA sans la nécessité d'un traitement de désensibilisation¹⁹.

Pour la majorité des patients présentant une sensibilité à l'AAS et aux AINS, le traitement est bien toléré, excepté chez ceux présentant une urticaire idiopathique chronique. Environ 30 % de ces patients peuvent souffrir d'une exacerbation des réactions respiratoires ou cutanées sous-jacentes. Cependant, chez les patients atteints de coronaropathie, les données concernant l'innocuité de ce traitement sont moins claires. Dans plusieurs petites séries de cas de patients atteints de coronaropathie stable et sensibles à l'AAS, tous ont été désensibilisés avec succès sans exacerbation de la coronaropathie sous-jacente¹⁷. Cependant, il n'existe pas de rapports publiés sur la désensibilisation à l'AAS chez des patients atteints de coronaropathie qui présentent une réaction anaphylactoïde à l'AAS. Par conséquent, il est recommandé que ces patients ne subissent pas de désensibilisation¹⁴.

Chez les patients instables souffrant d'un SCA et d'allergie à l'AAS, on devrait tout d'abord traiter le SCA, puis envisager un traitement de désensibilisation. Chez ceux subissant une ICP, la stratégie optimale en ce qui concerne le traitement antiplaquettaire n'a pas encore été déterminée. Cependant, l'implantation de stents en métal nu est recommandée dans cette population, étant donné que l'utilisation de stents à élution médicamenteuse suppose que le patient a besoin de deux agents antiplaquettaires³³. Après que le patient a reçu un traitement de désensibilisation, il est impératif qu'il prenne le médicament de façon continue, étant donné qu'il peut être à nouveau sensible au médicament dans un délai de 7 jours après qu'il a arrêté de le prendre³⁴. La dose d'AAS nécessaire pour maintenir l'état de désensibilisation est généralement de 325 mg³⁵.

Il existe plusieurs protocoles publiés pour la désensibilisation à l'AAS. Ils impliquent tous l'introduction progressive de doses croissantes d'AAS jusqu'à la dose ciblée^{14,15,19}. Un allergologue doit être consulté et la désensibilisation doit avoir lieu dans un contexte permettant une surveillance étroite et permettant de faire face à des complications respiratoires et circulatoires associées à l'échec de la désensibilisation¹⁹. Silberman et coll. ont élaboré un protocole qui a été spécifiquement testé chez 16 patients présentant un SCA. Deux versions de ce protocole sont indiquées dans le tableau 2. La réaction indésirable à l'AAS était principalement l'angio-œdème/l'urticaire. La plupart des patients avaient subi un IMSSST, mais 4 sur 16 avaient souffert récemment d'un IMSSST. Quatre-vingt huit pour

cent des patients ont obtenu une tolérance immédiate lors du premier essai, sans événements cardiaques indésirables majeurs au cours d'une période de suivi médiane de 13,7 mois. Deux patients ont été traités pour un angio-œdème causé par l'AAS et une maladie respiratoire exacerbée par l'AAS au cours de la désensibilisation, ce qui souligne la nécessité d'une surveillance appropriée pendant 3 à 4 heures après la dernière dose dans le protocole en raison de la possibilité de réactions tardives d'hypersensibilité¹⁴.

Il est recommandé d'interrompre les bêta-bloquants pendant au moins 24 à 48 heures avant la désensibilisation, étant donné qu'ils peuvent causer la synthèse accrue des mastocytes et la libération d'histamine en présence de composés stimulant les mastocytes³⁶. De plus, l'utilisation de bêta-bloquants est un facteur de risque associé à l'anaphylaxie due à l'immunothérapie allergène³⁷. De plus, les bêta-bloquants peuvent limiter l'efficacité de l'épinéphrine dans le traitement de l'anaphylaxie et causer des effets α -adrénergiques non compensés sur le système cardiovasculaire³⁶.

Désensibilisation au clopidogrel

Une série d'études de cas dans la littérature scientifique a examiné 3 patients atteints d'urticaire causée par le clopidogrel qui ont subi une désensibilisation réussie. Ces patients ont également présenté une réaction à la ticlopidine lorsqu'on l'a utilisée pour remplacer le clopidogrel. Il est impossible de confirmer la présence éventuelle d'une allergie au clopidogrel, étant donné qu'il n'existe pas de test pour détecter la production d'anticorps IgE contre le clopidogrel. Les patients dont la désensibilisation a été réussie souffraient d'hypersensibilité de type 1 (causée par l'IgE). Le protocole prévoyait tout d'abord une dose orale de 0,005 mg. La dose a été doublée toutes les 30 minutes jusqu'à une dose finale de 75 mg. Les patients ont été ensuite mis sous observation médicale pendant 1 à 3 heures après la fin du protocole³⁸.

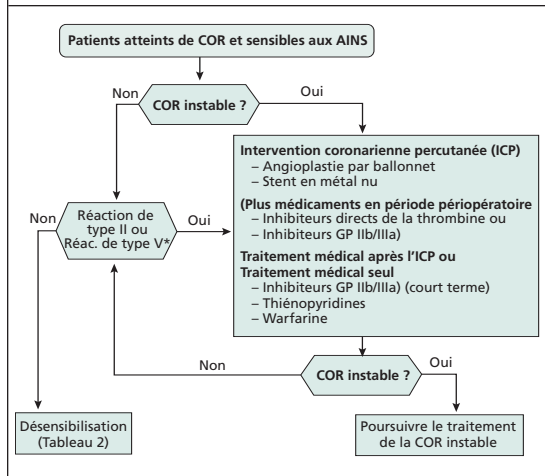
Cas 3 : Une femme âgée de 41 ans ayant des antécédents d'hypertension souffre d'angine d'effort depuis 2 mois. Le test d'effort est fortement positif et elle est adressée pour un angiogramme visant à documenter une coronaropathie. Elle a des antécédents d'allergie à l'AAS qui entraîne un œdème de la gorge et du visage. L'angiogramme montre une lésion de 90 % de l'artère interventriculaire antérieure à la bifurcation de la première branche diagonale. Elle est adressée pour une angioplastie. Dans quelle mesure sa sensibilité à l'AAS affectera son traitement pendant la période péri-opératoire ? Comment devriez-vous procéder ?

Cas 4 : Une femme âgée de 75 ans se présente en raison d'un IMSSST compliqué par une insuffisance cardiaque congestive et est admise à l'Unité de soins coronariens. Elle est traitée initialement avec du clopidogrel et une héparine à bas poids moléculaire. L'AAS n'est pas inclus dans son régime thérapeutique, car elle indique qu'elle présente une intolérance à l'AAS qui s'est manifestée par « un essoufflement et un œdème corporel ». La liste des médicaments qu'elle prend actuellement inclut l'Alka-Seltzer. Elle est adressée pour un cathétérisme coronarien. Devrait-elle subir une désensibilisation à l'AAS afin de pouvoir recevoir cet important agent thérapeutique ?

Autres stratégies

Cilostazol : Le cilostazol est un nouvel agent antiplaquettaire dérivé de la classe des quinolones qui est utilisé principalement en Extrême-Orient et aux Etats-Unis (É.-U.).

Figure 1 : Algorithme proposé dans les cas de sensibilité à l'AAS/aux AINS dans le contexte de la coronaropathie¹⁹



En raison de ses fonctions inhibitrices de la phosphodi-estérase, il peut inhiber l'activation plaquettaire. Aux É.-U., il est approuvé en tant que traitement de la claudication intermittente. Comparativement à la ticlopidine dans un modèle post-ICP, il n'existe aucune différence dans le taux de décès ou d'IM, et il a entraîné une réduction du taux de revascularisation du vaisseau cible pendant une période de suivi de 9 mois³⁸. De plus, dans une étude comparant le cilostazol et le clopidogrel, on n'a noté aucune différence dans le taux de thrombose subaiguë du stent ou des événements cardiaques indésirables majeurs, incluant la mort, l'IM ou la revascularisation du vaisseau cible dans un délai de 30 jours (2,6 % dans le groupe 1 vs 2,0 % dans le groupe 2, $p = 0,61$). De plus, le taux des effets secondaires nécessitant l'arrêt du médicament à l'étude (0,6 % chacun) n'était pas statistiquement différent entre les groupes³⁹. **Stents capturant les CPE :** Comme alternative à la ticlopidine et au clopidogrel, les stents qui capturent les cellules progénitrices endothéliales (CPE) circulantes par le biais d'anticorps fixés sur la face luminale du stent ont des avantages qui ont été démontrés récemment. Ces cellules peuvent former rapidement une néointima et le risque de thrombose et de resténose dues à la matière étrangère est rapidement éliminé. Récemment, la première étude utilisant ces stents chez des êtres humains a été publiée. Le taux de thrombose du stent était de 0 % lors d'un suivi à 9 mois chez les 16 patients recrutés dans l'étude. De plus, le taux des événements cardiaques et cérébro-vasculaires indésirables majeurs était de 6,3 %⁴⁰. Ces stents sont donc une alternative intéressante pour les patients chez qui le traitement de désensibilisation antiplaquettaire a été un échec.

Réexamen des cas

Cas 1 : Le cas 1 est un exemple d'éruption maculopapuleuse classique qui peut apparaître chez les patients traités avec le clopidogrel. Cela correspond à une réponse allergique de type 1 causée par l'IgE. L'urticaire dont souffre la patiente a bien répondu au traitement par un corticostéroïde et au dimenhydrinate après l'arrêt du médicament. Dans ce cas, une thrombose subaiguë du stent a été évitée par la substitution de la ticlopidine.

Cas 2 : Dans ce scénario, la patiente a présenté antérieurement une réaction urticarienne au clopidogrel. On a remplacé le clopidogrel par la ticlopidine. Cependant, elle a malheureusement développé une diarrhée, laquelle peut survenir chez 50 % des patients sous ticlopidine. Elle a reçu un traitement de désensibilisation au clopidogrel qui a été efficace et l'urticaire n'a donc pas récidivé. La diarrhée était problématique, car elle aurait pu compromettre l'absorption du clopidogrel nécessaire pour le maintien de sa sensibilisation.

Cas 3 : C'est un exemple d'angio-œdème causé par l'AAS lors d'une première exposition à ce médicament sans antécédents significatifs de réaction croisée avec d'autres AINS. Par conséquent, il s'agit d'une réaction immunologique à l'AAS qui est classée comme une réaction de type IV à l'AAS qui devrait faire l'objet d'une désensibilisation à ce médicament. Par conséquent, sous la supervision d'un immunologiste clinique, elle a subi un traitement de désensibilisation à l'AAS. Malheureusement, elle a présenté une récurrence de l'angio-œdème qui a nécessité l'arrêt du protocole de désensibilisation. La coronaropathie dont elle souffrait était stable et par conséquent, une demande spéciale a été faite pour l'implantation pour la première fois en Amérique du Nord d'un stent qui capture les CPE, étant donné qu'elle ne pouvait pas recevoir un traitement avec l'AAS. Le stent capturant les CPE a été implanté avec succès et il n'a pas été nécessaire d'administrer un agent antiplaquettaire.

Cas 4 : Dans ce cas, on n'a pas pu déterminer clairement d'après les antécédents de la patiente uniquement si elle souffre ou non d'une réelle allergie à l'AAS. Cependant, un examen minutieux de ses médicaments a révélé qu'elle consommait une quantité assez importante d'Alka-Seltzer qui contient en fait de l'AAS. Par conséquent, cette patiente ne pouvait pas avoir une réelle allergie à l'AAS et n'a pas subi de traitement de désensibilisation à l'AAS. Cependant, ce cas souligne la nécessité d'établir les antécédents précis d'allergies et de tout autre médicament que le patient peut prendre, étant donné que de nombreux médicaments en vente libre contiennent de l'AAS. La patiente a toléré sans difficulté l'addition d'AAS.

Résumé et recommandations

Les patients présentant une sensibilité aux agents antiplaquetitaires représentent un sous-groupe important de ceux atteints de coronaropathie. Les patients instables souffrant d'un SCA doivent être traités directement sans l'agent en question. Pour ceux devant subir une ICP, on devrait utiliser des stents en métal nu avec un traitement antiplaquettaire approprié, incluant des inhibiteurs GP IIb/IIIa. Le traitement de désensibilisation peut jouer un rôle important dans la coronaropathie stable et peut permettre d'optimiser le traitement antiplaquettaire. Un algorithme pour les allergies à l'AAS/aux AINS a été proposé par Gollapudi (figure 1)¹⁹. Dans le cas d'une allergie au clopidogrel, celui-ci peut être remplacé par la ticlopidine sous réserve d'une étroite surveillance. Cependant, si le clopidogrel entraîne des réactions importantes, une désensibilisation au clopidogrel peut être envisagée avec l'aide d'un allergologue. Le traitement de désensibilisation peut être une alternative efficace lorsque l'utilisation du traitement antiplaquettaire est limitée par des réactions de sensibilité,

permettant ainsi l'optimisation d'un traitement important chez les patients atteints de coronaropathie.

Références

1. Zipes DP, Libby P, Bonow RO. *Braunwald E. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7^e Edition ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
3. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;339:1665-1671.
4. Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation* 1999;100:1667-1672.
5. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998;339:436-443.
6. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1488-1497.
7. Zhao XQ, Theroux P, Snapinn SM, Sax FL. Intracoronary thrombus and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with tirofiban in unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. Angiographic results from the PRISM-PLUS trial (Platelet receptor inhibition for ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms). PRISM-PLUS Investigators. *Circulation* 1999;100:1609-1615.
8. Hoekstra JW, Pollack CV Jr, Roe MT, et al. Improving the care of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes in the emergency department: the CRUSADE initiative. *Acad Emerg Med* 2002;9:1146-1155.
9. Rogers WJ, Canto JC, Lambrew CT, et al. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2056-2063.
10. Sullivan TJ. Antigen-specific desensitization of patients allergic to penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:500-508.
11. Grammer L. Insulin allergy. *Clin Rev Allergy* 1986;4:189-200.
12. Simon RA. Prevention and treatment of reactions to NSAIDs. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:189-198.
13. Namazy JA, Simon RA. Sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:542-50; quiz 550, 605.
14. Ramanuja S, Breall JA, Kalaria VG. Approach to "aspirin allergy" in cardiovascular patients. *Circulation* 2004;110:e1-4.
15. Silberman S, Neukirch-Stoop C, Steg PG. Rapid desensitization procedure for patients with aspirin hypersensitivity undergoing coronary stenting. *Am J Cardiol* 2005;95:509-510.
16. Wong JT, Nagy CS, Krinzman SJ, Maclean JA, Bloch KJ. Rapid oral challenge-desensitization for patients with aspirin-related urticaria-angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:997-1001.
17. Schaefer OP, Gore JM. Aspirin sensitivity: the role for aspirin challenge and desensitization in postmyocardial infarction patients. *Cardiology* 1999;91:8-13.
18. Camara MG, Almeda FQ. Clopidogrel (Plavix) desensitization: a case series. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;65:525-527.
19. Gollapudi RR, Teirstein PS, Stevenson DD, Simon RA. Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease. *JAMA* 2004;292:3017-3023.
20. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2:349-360.
21. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low-dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet* 1990;336:827-830.
22. Kastrati A, Schühlen H, Hausleiter J, et al. Restenosis after coronary stent placement and randomization to a 4-week combined antiplatelet or anticoagulant therapy: six-month angiographic follow-up of the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen (ISAR) Trial. *Circulation* 1997;96:462-467.
23. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
24. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-533.
25. Steinhilb SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-2420.
26. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-1189.

27. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-1621.
28. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-1339.
29. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:489-495.
30. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the CLOpidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study *Circulation* 2000;102:624-629.
31. Janeway CA, Travers P, Walport M, Capra JD. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 4^e Edition ed. New York: Elsevier Science Ltd/Garland Publishing; 1999.
32. Solensky R. Drug desensitization. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:425-43.
33. Ong AT, McFadden EP, Regar E, de Jaegere PP, van Domburg RT, Serruys PW. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2088-2092.
34. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zeiger RS. Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:11-19.
35. Stevenson DD, Simon RA, Zuraw BL. Sensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Adkinson NF, ed. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 6^e Edition ed. Philadelphia: Mosby; 2003:1695.
36. Lockey RF, Nicoara-Kasti GL, Theodoropoulos DS, Bukantz SC. Systemic reactions and fatalities associated with allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:47-55.
37. Toogood JH. Risk of anaphylaxis in patients receiving beta-blocker drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:5.
38. Ge J, Han Y, Jiang H, Sun B, Chen J, Zhang S, Du Z, on behalf of the RACTS Trial Investigators. RACTS: a prospective Randomized Antiplatelet trial of Cilostazol versus Ticlopidine in patients undergoing coronary Stenting: long-term clinical and angiographic outcome. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;46:162-166.
39. Lee SW, Park SW, Hong MK, et al. Comparison of cilostazol and clopidogrel after successful coronary stenting. *Am J Cardiol* 2005;95:859-862.
40. Aoki J, Serruys PW, van Beusekom H, et al. Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD34: the HEALING-FIM (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth-First In Man) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1574-1579.

Réunions scientifiques à venir

2 au 6 septembre 2006

ECS Congress 2006

Barcelone, Espagne

Renseignements : www.escardio.org

Tél. : 011-33-492-947600

Fax : 011-33-492-947601

12 au 15 novembre 2006

Réunions scientifiques 2006 de l'American Heart Association
Chicago, Illinois

Renseignements : www.americanheart.org

Les D^{rs} Rocca et Moe déclarent qu'ils n'ont aucune divulgation à faire en association avec le contenu de cette publication.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Cardiologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Cardiologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le D^r George Honos, Montréal.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

Novartis Pharma Canada Inc.

© 2006 Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. TM *Cardiologie – Conférences scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Cardiologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.