

## Thrombose aiguë d'un tuteur médicamenté

Cynthia Perron, Isabelle Taillon

### Résumé

**Objectif :** Présenter un cas de thrombose d'un tuteur médicamenté au paclitaxel.

**Résumé du cas :** Il s'agit d'un homme de 55 ans qui a subi plusieurs interventions coronariennes percutanées. Quelques jours après l'implantation d'un tuteur médicamenté au paclitaxel, il a présenté une récurrence des douleurs angineuses. À la suite des examens, on a observé une thrombose de ce tuteur. Le patient doit subir une autre intervention coronarienne percutanée et comme on craint une interaction médicamenteuse, on modifie sa médication.

**Discussion :** Le paclitaxel qui recouvre les tuteurs de type TAXUS est soupçonné d'être à l'origine de la thrombose en raison de la chronologie des événements, bien qu'une réaction d'hypersensibilité soit peu probable dans ce cas. On suspecte d'autres causes, tels la longueur du tuteur et l'emploi concomitant de médicaments. Différents traitements existent pour pallier cette situation et seront énumérés ici.

**Conclusion :** Plusieurs causes peuvent expliquer la thrombose d'un tuteur médicamenté. La longueur du tuteur semble avoir été un élément prédisposant. De plus, on ne peut éliminer l'idée d'une interaction médicamenteuse et d'une résistance au clopidogrel. La prévention des facteurs de risque, de même qu'une anticoagulation optimale seront nécessaires pour prévenir ce type d'événement chez ce patient.

**Mots clés :** resténose, tuteur, paclitaxel, antiplaquettaire

### Introduction

L'intervention coronarienne percutanée (ICP) fait partie de l'une des technologies utilisées dans le traitement de l'athérosclérose coronarienne. Au départ, elle englobait uniquement l'angioplastie à l'aide d'un ballon et l'angioplastie coronarienne percutanée transluminale. Par contre, certaines complications, telles les resténoses fréquentes, ont nécessité le développement d'autres méthodes. Les tuteurs ont fait leur apparition vers les années 1990. Ils ont permis de bloquer le recul élastique de même que le remodelage négatif des vaisseaux. De plus, l'arrivée des tuteurs médicamentés, vers les années 2000, a permis de diminuer le risque de resténose en inhibant l'hyperplasie néointimale<sup>1</sup>. Les deux médicaments les plus souvent utilisés sont le sirolimus et le paclitaxel. La possibilité de resténose et de complications à la suite de l'implantation d'un tuteur médicamenté n'est pas nulle<sup>2</sup>. Le cas qui suit est un exemple de thrombose aiguë après l'implantation d'un tuteur de type paclitaxel.

### Présentation du cas

Il s'agit d'un homme de 52 ans (81 kg et 166 cm). Il n'a pas d'allergie connue. Il présente un tabagisme actif à raison de 5 à 8 cigarettes par jour. Ses antécédents médicaux sont une hypertension artérielle, une dyslipidémie ainsi qu'une maladie cardiovasculaire athérosclérotique l'ayant amené à subir plusieurs ICP. En 1999, à la suite d'un épisode d'angine instable, un tuteur non médicamenté a été implanté au niveau de l'interventriculaire antérieure. En 2003, un autre tuteur non médicamenté a été installé en raison d'une récurrence de la douleur angineuse, mais cette fois, au niveau de la coronaire droite. Enfin, une troisième ICP a été réalisée récemment à la suite d'un diagnostic d'angine instable. On a constaté alors une resténose au niveau de l'interventriculaire antérieure moyenne, et un tuteur de type paclitaxel (longueur : 24 mm) a été déployé. La médication usuelle du patient consiste en de l'aspirine, de l'atorvastatine, du clopidogrel, du ramipril, du vérapamil et de l'alprazolam. Outre l'ajout du clopidogrel il y a six (6) mois, aucun changement n'a été apporté à la prescription des médicaments depuis les trois (3) dernières années.

Une semaine après l'implantation du tuteur médicamenté, le patient se présente de nouveau à l'hôpital en raison de douleurs rétrosternales persistantes. La coronarographie faite à son arrivée détecte la présence d'un thrombus au sein du tuteur de type paclitaxel. On établit un diagnostic d'infarctus sur thrombose de tuteur, et on procède immédiatement à une dilatation à l'aide d'un ballon. De plus, comme on suspecte des interactions médicamenteuses entre le clopidogrel et le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), la médication du patient est modifiée. L'atorvastatine est remplacée par la rosuvastatine, et on cesse l'administration du vérapamil. Cinq (5) jours plus tard, le patient présente toujours des douleurs rétrosternales. La pose d'un tuteur de type paclitaxel (longueur : 16 mm) au niveau de l'interventriculaire antérieure proximale est nécessaire. À la suite de ces événements, on constate des complications à l'échographie cardiaque. Un anévrisme apical et une akinésie antéroseptale mènent à l'ajout de la warfarine au traitement en cours. De plus, certains médicaments ont dû être ajoutés, soit le furosémide, le bisoprolol et l'amlodipine. Enfin, on a effectué des examens évaluant la déficience de la coagulation, qui ont démontré l'absence du facteur V Leiden. Le taux sanguin d'homocystéine était normal. Lors de son congé, le patient ne présentait plus aucune douleur rétrosternale depuis cinq (5) jours.

*Cynthia Perron, B.Pharm., est résidente en pharmacie au Département de pharmacie de l'Hôpital Saint-François d'Assise*

*Isabelle Taillon, B.Pharm., M.Sc., est coordonnatrice à l'enseignement au Département de pharmacie de l'Hôpital Laval*

## Analyse

### Physiopathologie de la resténose

Il existe deux façons de définir la resténose. D'un point de vue clinique, il y a resténose en présence de symptômes d'angine récurrents ou s'il y a évidence d'ischémie myocardique<sup>3</sup>. D'un point de vue angiographique, on la caractérise comme une sténose supérieure à 50 % de diamètre sur le segment du tuteur<sup>3,4</sup>.

Le mécanisme impliqué diffère en fonction du moment de la survenue de la resténose. La resténose subaiguë (ou thrombose) survient habituellement dans les trente jours suivant l'ICP et se caractérise par la survenue d'un événement aigu (angine instable ou infarctus du myocarde). L'incidence est d'environ 1 % après un (1) mois avec l'utilisation de tuteurs non médicamentés et de 1,5 à 2 % après six (6) mois avec l'utilisation de tuteurs médicamentés. La resténose subaiguë serait une conséquence directe de la procédure ou du nouveau tuteur implanté. Elle engendre une activation des plaquettes, l'apparition d'un caillot sanguin et une relocalisation de la plaque. La prévention de la thrombose se fait par l'utilisation optimale des agents antiplaquettaires. Quant à la resténose tardive, elle est plus commune et survient plus de trente jours après l'ICP. Elle se caractérise par une réapparition progressive des douleurs rétrosternales. Elle serait le résultat d'une hyperplasie néointimale. Cette dernière est décrite comme une altération du fonctionnement des cellules musculaires lisses, qui mènerait à la migration et à la prolifération de celles-ci sur l'intima du vaisseau. L'effet bénéfique des tuteurs médicamentés s'observe spécifiquement sur ce point et consiste en une réduction de l'incidence de resténose<sup>3,5</sup>. Les études démontrent que l'incidence de resténose se situe entre 0 et 9 % avec les tuteurs médicamentés, alors qu'elle se situe entre 21 et 36 % avec les tuteurs non médicamentés (sur une période variant entre 4 et 12 mois après l'intervention)<sup>1</sup>.

### Facteurs prédisposant à la resténose

Certaines études énoncent les facteurs qui prédisposent à la resténose. Les plus fréquents sont<sup>4,6</sup> :

#### Diabète

Les diabétiques sont plus susceptibles de développer une maladie cardiaque, un accident vasculaire cérébral ou une maladie vasculaire périphérique. De plus, le diabète semble être un facteur prédisposant aux complications à la suite d'une ICP. Bien que l'arrivée des tuteurs médicamentés semble diminuer le risque de resténose chez les diabétiques, ce type de clientèle démontre tout de même un risque accru. Le patient n'étant pas diabétique, d'autres facteurs, en concomitance avec le diabète, pourraient aussi expliquer cette tendance à la resténose. Ceux-ci sont la longueur du tuteur, l'utilisation d'un tuteur médicamenté de type paclitaxel de même qu'un tabagisme actif<sup>7</sup>. Des études randomisées sont nécessaires pour démontrer cette association. Rappelons que le patient fumait 5 à 8 cigarettes par jour.

#### Bifurcations

Une bifurcation au niveau de la lésion est associée à une augmentation du risque de resténose d'un tuteur<sup>8</sup>. Le patient en question ne présente aucune bifurcation.

#### Observance au clopidogrel

L'arrêt prématuré du clopidogrel à la suite d'une ICP peut participer au développement d'une resténose<sup>2,6</sup>. De plus, une étude québécoise démontre que les patients qui tardent à prendre le clopidogrel voient le risque de complications cardiovasculaires augmenter de 77 %<sup>15</sup>. Cette possibilité est peu probable chez notre patient. Sept jours séparent le déploiement du premier tuteur médicamenté de la thrombose aiguë. Le patient confirme qu'il a été observant. De plus, la douleur rétrosternale semblait toujours présente avant son départ de l'hôpital, ce qui laisse présager qu'il y avait probablement déjà un problème à ce moment-là.

#### Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale prédispose à la resténose. Celle-ci est directement liée à des anomalies métaboliques et microvasculaires qui peuvent entraîner la formation de caillots<sup>6</sup>. Le patient en question ne souffre pas d'insuffisance rénale, puisque sa clairance à la créatinine s'élève à 73 ml/min.

#### Fraction d'éjection

Une faible fraction d'éjection peut contribuer à l'apparition d'événements thrombotiques, puisque cette condition serait associée à une augmentation de la réactivité plaquettaire<sup>9</sup>. Un mois environ avant l'implantation du premier tuteur médicamenté, la fraction d'éjection du patient s'élevait à 60 %. Ce n'est qu'à la suite de son dernier infarctus et de la mise en place d'un deuxième tuteur médicamenté que sa fraction d'éjection s'est effondrée à 20 %.

#### Longueur du tuteur

Une longue lésion de même qu'un long tuteur sont associés à un risque accru de resténose<sup>10</sup>. L'augmentation de la longueur du tuteur d'un (1) mm entraînerait un accroissement du risque de thrombose subaiguë de 1,03 fois<sup>6</sup>. Le tuteur médicamenté implanté chez le patient avait une longueur de 24 mm, ce qui a pu favoriser la resténose. Par ailleurs, le choix de la longueur du tuteur en fonction de la longueur de la lésion aurait aussi une influence sur les risques de resténose<sup>10</sup>. Un tuteur qui excède la lésion augmente le risque de resténose. Dans le cas qui nous intéresse, ceci est difficilement évaluable.

#### Réaction d'hypersensibilité vs thrombose

Les tuteurs médicamentés peuvent causer des réactions d'hypersensibilité qui, dans certains cas, ont entraîné une thrombose aiguë ou même la mort. Une réaction d'hypersensibilité est associée aux symptômes suivants : rash, dyspnée, anaphylaxie, thrombocytopenie, démangeaisons, arthralgie, myalgie ou fièvre. Cependant, il arrive souvent que la réaction d'hypersensibilité ne soit pas causée par le médicament recouvrant le tuteur, mais bien par d'autres agents, tel le clopidogrel<sup>11</sup>.

Des cas d'hypersensibilité ont été rapportés principalement avec le sirolimus. La *Food and Drug Administration*

fait mention de 290 cas de thrombose subaiguë et de 50 cas de réactions d'hypersensibilité possibles. Tous ces cas ont été associés à des symptômes spécifiques, tels la douleur, un rash, de la détresse respiratoire et de la fièvre<sup>12</sup>. Le patient n'a présenté aucun de ces symptômes.

### **Autres médicaments**

Pour être efficace, le clopidogrel doit être métabolisé en métabolites actifs par le CYP3A4. L'atorvastatine et le vérapamil sont également métabolisés par le CYP3A4. L'atorvastatine est un substrat majeur et un faible inhibiteur, tandis que le vérapamil est un substrat important et un inhibiteur modéré. Ils pourraient donc entrer en concurrence avec le clopidogrel.

Actuellement, les données sont contradictoires quant aux conséquences cliniques des différents médicaments qui pourraient interagir sur ce plan<sup>14</sup>. Aucune littérature scientifique ne rapporte clairement que ces deux médicaments peuvent entraîner des thromboses de tuteurs. Cependant, une étude québécoise démontre que l'association de l'atorvastatine et du clopidogrel pourrait contribuer à augmenter de 66 % le risque de complications cardiovasculaires à la suite d'une ICP. Les résultats cliniques de cette étude doivent toutefois être validés par d'autres études<sup>15</sup>.

Par précaution, la médication du patient a tout de même été modifiée. L'atorvastatine a été remplacée d'abord par la rosuvastatine, puis par la pravastatine, qui aurait moins d'impact sur le CYP3A4. Quant au vérapamil, il a été retiré. Il est peu probable qu'il y ait eu interaction entre ces deux substances, puisque lors de la mise en place du tuteur en 2003, le patient prenait déjà cette médication et il n'a, à ce moment-là, jamais présenté de thrombose ou de resténose. Par ailleurs, la consommation de jus de pamplemousse peut potentiellement interagir avec le CYP3A4, mais le patient n'en buvait pas.

### **Résistance au clopidogrel**

On observe une résistance au clopidogrel lorsque l'objectif pharmacologique du produit n'est pas atteint<sup>13</sup>. La façon de l'évaluer consiste à soumettre un échantillon de sang à 5 µmole/l d'adénosine diphosphate avant et après la prise de clopidogrel. On considère qu'il y a résistance lorsqu'on obtient moins de 10 % de réduction de l'agrégation plaquettaire avec la prise de clopidogrel<sup>19</sup>. Malheureusement, ce test n'a pas été effectué chez le patient. Par contre, ce dernier avait déjà reçu du clopidogrel pendant trente jours lors de l'implantation de tuteur en 2003. Il n'a alors présenté aucun problème pendant trois (3) ans. Les mécanismes élaborés pour tenter d'expliquer le phénomène de résistance sont les interactions sur le plan du CYP3A4, un dosage inapproprié, une mauvaise observance et la variabilité génétique (qui n'a pas été évaluée)<sup>13</sup>.

### **Résistance à l'aspirine**

L'effet antiplaquettaire de l'aspirine n'est pas uniforme d'un patient à l'autre, et l'inhibition de l'agrégation plaquettaire est sujette à la variabilité intra- et inter-individuelle. Les différents mécanismes de cette résistance se

répartissent en facteurs cliniques (non-observance, non-absorption, insuffisance cardiaque, hyperglycémie), cellulaires (inhibition insuffisante de la COX-1) et génétiques (COX-1, polymorphisme de certains récepteurs)<sup>9</sup>. Ces derniers facteurs n'ont pas été évalués chez le patient.

### **Troubles de la coagulation**

Certains troubles de la coagulation auraient pu expliquer la prédisposition du patient à développer une thrombose aiguë. Par exemple, une déficience du facteur V de Leiden peut provoquer un état d'hypercoagulabilité, entraînant une résistance à l'activité de la protéine C. De plus, un taux sanguin élevé d'homocystéine semble être un facteur de risque de thrombose artérielle. Cependant, ces troubles de la coagulation ne sont pas présents chez le patient.

### **Discussion**

Bien que les tuteurs médicamenteux diminuent le risque de resténose à long terme, ils peuvent tout de même entraîner des thromboses aiguës. Selon l'algorithme de Naranjo, il est possible que la thrombose aiguë présentée par le patient soit liée au paclitaxel. En effet, aucune thrombose ou resténose n'a été observée antérieurement lors de la mise en place de tuteurs non médicamenteux. Cependant, l'hypothèse d'une réaction d'hypersensibilité a dû être abandonnée en raison de l'absence de symptômes spécifiques (rash, dyspnée). Par ailleurs, le déploiement d'un deuxième tuteur sur un tuteur déjà en place expose le patient à un plus grand risque de resténose.

D'autres causes, principalement physiologiques, pourraient expliquer cette thrombose aiguë. Certains examens, tel un test d'agrégation plaquettaire, seraient nécessaires afin d'éliminer définitivement l'hypothèse de résistance au clopidogrel. La longueur du tuteur peut aussi prédisposer les patients au phénomène de resténose.

### **Traitement**

Il existe peu de données sur la prévention et le traitement de la thrombose aiguë d'un tuteur médicamenteux. Selon le guide *American College of Cardiology/American Heart Association* sur l'ICP, il existe différentes stratégies :

#### **Angioplastie à l'aide d'un ballon**

Elle réside dans l'expansion du tuteur et de l'exclusion des tissus à travers le tuteur. Par contre, un taux élevé de sténose résiduelle est observé à la suite de cette procédure. Certains facteurs favorisent l'échec de cette intervention. Il s'agit d'une maladie étendue à plusieurs vaisseaux, d'une fraction d'éjection abaissée et d'un court intervalle (< 3 mois) entre l'implantation du tuteur et cette intervention. Le patient présente plusieurs de ces facteurs. Cette procédure a tout de même été tentée, mais les malaises sont réapparus quelques jours plus tard et ont nécessité une autre intervention.

#### **Implantation d'un tuteur médicamenteux**

Une ICP répétée avec un tuteur de type paclitaxel a été effectuée sur le patient. Certaines données semblent démontrer que le pourcentage de resténose et de revascu-

larisation avec le sirolimus est inférieur à celui observé avec le paclitaxel. Un rapport de cas d'une patiente ayant une resténose au niveau d'un tuteur de type sirolimus et traitée à l'aide d'un tuteur de type paclitaxel indique que l'opération s'est soldée par un échec<sup>16</sup>. Cependant, d'autres données semblent prôner l'équivalence entre les deux types de tuteurs médicamenteux.

### Radiation

Certains inconvénients liés à la radiation (longue durée de traitement et exposition à un degré élevé de radiations) ainsi que des données préliminaires démontrant son infériorité par rapport aux tuteurs médicamenteux expliquent sa faible utilisation.

### Thérapie médicamenteuse

Bien que les plaquettes soient en cause dans le processus de thrombose subaiguë, l'abciximab ne réduit par l'incidence de resténose intra-tuteur. Cependant, la lésion endothéliale produite par la mise en place du tuteur amène l'activation de la cascade de coagulation. On a tenté de donner de la warfarine au patient. Ce dernier présentait également un anévrisme apical, de l'akinésie antéroseptale et une fraction d'éjection abaissée, ce qui justifie le recours à ce produit.

### Conclusion

Cette thrombose aiguë semble être liée à la longueur du tuteur et au surdéploiement d'un deuxième tuteur plutôt qu'au paclitaxel lui-même. Par contre, un test d'agrégation plaquettaire pourrait être réalisé afin d'éliminer la possibilité d'une résistance au clopidogrel. Par prudence, des modifications ont été apportées au profil pharmacologique du patient afin de minimiser les risques d'interactions avec le CYP3A4. En présence d'un autre épisode de resténose, on pourrait tenter l'implantation d'un tuteur de type sirolimus.

### Références

1. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, Jacobs AK, Kern MJ, King SB et coll. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2006;113:166-286.
2. Kuchulakantini PK, Chu WW, Torguson R, Ohlmann P, Rha SW, Clavijo LC et coll. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006;113:1108-13.
3. Mitra AK, Agrawal DK. In stent restenosis: bane of the stent era. *J Clin Pathol* 2006;59:232-9.
4. Lee CW, Park DW, Lee BK, Kim YH, Hong MK, Kim JJ et coll. Predictors of restenosis after placement of drug-eluting stents in one or more coronary arteries. *Am J Cardiol* 2006;97:506-11.
5. About : heart disease/cardiology. Problems with the drug-coated stent, [En ligne] <http://www.heartdisease.about.com> (Page consultée le 5 avril 2006).
6. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G et coll. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126-30.
7. Hong SJ, Kim MH, Ahn TH, Ahn YK, Bae JH, Shim WJ et coll. Multiple predictors of coronary restenosis after drug-eluting stent implantation in diabetic patients. *Heart* 2006;92:1119-24.
8. Ong AT, Hoyer A, Aoki J, Van Mieghem CA, Rodriguez Granillo GA, Sonnenschein K et coll. Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:947-53.

Pour toute correspondance :  
Isabelle Taillon, coordonnatrice à l'enseignement  
Département de pharmacie, Hôpital Laval  
2725, chemin Sainte-Foy  
Québec (Québec), G1V 4G5  
Téléphone : 418 656-4590  
Télécopieur : 418 656-4656  
Courriel : isabelle.taillon@ssss.gouv.qc.ca

### Abstract

**Objective:** To present a case of thrombosis resulting from a paclitaxel-eluting stent.

**Case summary:** A 55-year-old man with a history of percutaneous coronary interventions presented with recurrent pain from angina a few days after the implantation of a paclitaxel-eluting stent. On examination, thrombosis of the stent was observed. Because the patient had to have another percutaneous coronary intervention and because a drug interaction was anticipated, his medication was modified.

**Discussion:** Given the chronology of events, the paclitaxel covering the TAXUS-type stents was suspected to be the cause of the thrombosis. A hypersensitivity reaction is quite unlikely in this case. Other suspected causes were the length of the stent and the concomitant use of other medications. Various treatment alternatives exist and will be discussed.

**Conclusion:** The thrombosis of a drug-eluting stent can be explained by many different factors. The length of the stent seems to have been a predisposing factor. In addition, we cannot eliminate the possibility of a drug interaction and clopidogrel resistance. Avoidance of risk factors and optimal anticoagulation will be necessary in this patient to prevent recurrence of this event.

**Key Words:** restenosis, stent, paclitaxel, antiplatelet drugs

9. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance : an emerging clinical entity. *Eur Heart J* 2006;27:647-54.
10. Mauri L, O'Malley AJ, Cutlip DE, Ho KK, Popma JJ, Chauhan MS et coll. Effects of stent length and lesion length on coronary restenosis. *Am J Cardiol* 2004;93:1340-1346.
11. Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, Hoffman JM, Samore MH, Alvarez J et coll. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the research on adverse drug events and reports (RADAR) Project. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:175-81.
12. US Food and Drug Administration Public Health Web Notification. Information for Physicians on Sub-acute Thromboses (SAT) and Hypersensitivity Reactions with Use of the Cordis CYPHER™ Coronary Stent, [En ligne] <http://www.fda.gov/cdrh/safety/cypher.html> (Page consultée le 5 avril 2006).
13. Wiviott SD, Antman EM. Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story. *Circulation* 2004;109:3064-3067.
14. Nguyen TA, Diiodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1157-64.
15. Brophy JM, Babapulle MN, Costa V, Rinfret S. A pharmacoepidemiology study of the interaction between atorvastatin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2006;152:263-9.
16. Bainbridge AD, Muir D, Fath-Ordoubadi F. A paclitaxel coated stent used for in-stent restenosis within a sirolimus coated stent fails to protect against recurrent restenosis. *Heart* 2005;91:730.