

Un cas de désensibilisation au clopidogrel

Julie Méthot, Marie-Pier Fournier, Isabelle Taillon

Résumé

Objectif : Présenter un cas de désensibilisation au clopidogrel réalisé à la suite de l'apparition d'une réaction d'hypersensibilité (rash au tronc) après la prise de clopidogrel et de ticlopidine.

Résumé du cas : Il s'agit d'une patiente âgée de 72 ans, porteuse d'un tuteur pharmaco-actif, ayant développé un rash au tronc une semaine après l'introduction du clopidogrel. L'administration de ce produit a été interrompue et le clopidogrel a été remplacé par la ticlopidine. Toutefois, après une diminution du rash, ce dernier est réapparu et s'est même étendu aux mains. L'équipe médicale a donc proposé un traitement de remplacement de celui de la classe des thienopyridines (ticlopidine et clopidogrel). Elle a tenté avec succès une désensibilisation au clopidogrel. L'administration du clopidogrel a ensuite été poursuivie pendant 16 mois sans récurrence du rash.

Discussion : L'apparition d'une réaction d'hypersensibilité au clopidogrel chez les porteurs de tuteurs pharmaco-actifs est problématique, puisque la thérapie par une thienopyridine doit être poursuivie pendant au minimum un an après la pose de ce type de tuteur. Quelques rapports de cas publiés mentionnent la faisabilité d'une désensibilisation au clopidogrel par l'administration de doses croissantes de cette substance à intervalles de 15 à 30 minutes moyennant certaines précautions, dont le suivi étroit des signes vitaux et des symptômes d'hypersensibilité durant et après l'application du protocole.

Conclusion : Bien que l'expérience clinique soit encore limitée, le cas présenté démontre que la désensibilisation au clopidogrel est une solution de remplacement intéressante pour les patients ayant présenté une hypersensibilité. Des précautions particulières doivent être prises afin d'assurer la sécurité du patient.

Mots-clés : clopidogrel, allergie, désensibilisation, ticlopidine, tuteur pharmaco-actif

Introduction

Le clopidogrel est un médicament antiplaquettaire largement utilisé. Son usage est lié à une réduction du risque de thrombose des tuteurs pharmaco-actifs et métalliques à la suite d'interventions coronariennes percutanées lorsque le clopidogrel est employé en association avec l'acide acétylsalicylique¹. Idéalement, cette double thérapie médicamenteuse est conseillée pour une durée

d'un an¹. Lors de différentes études cliniques l'incidence rapportée de prurit et d'éruptions cutanées touchait environ 4 % des utilisateurs^{2,3} et constituait une complication chez les patients porteurs d'un tuteur pharmaco-actif, pour qui l'arrêt précoce du clopidogrel peut entraîner une thrombose aiguë du tuteur, situation potentiellement funeste¹. Au centre tertiaire de cardiologie (Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec), de nombreux patients doivent subir une intervention coronarienne percutanée, où l'exposition au clopidogrel est très courante. Quelques rapports de cas (1 à 8 cas/rapport) et une étude prospective comptant 24 patients décrivant l'utilisation de protocoles de désensibilisation au clopidogrel sont présentés dans littérature médicale⁴⁻¹¹. Le cas décrit dans cet article représente la première désensibilisation au clopidogrel réalisée dans cet établissement.

Présentation du cas

Il s'agit d'une dame âgée de 72 ans, transférée au centre hospitalier afin de subir une coronarographie à la suite d'un diagnostic d'angine instable posé à la lumière des résultats d'une épreuve d'effort cliniquement significative. La prescription de la médication usuelle est renouvelée durant son séjour hospitalier, telle qu'elle apparaît au tableau I. L'administration de célécoxib (200 mg deux fois/jour) a été interrompue après la procédure.

Aucun autre changement n'a été effectué dans sa médication habituelle, elle ne prend aucun produit naturel, échantillon médical ou produit à l'étude. La patiente a déjà présenté une réaction allergique à la pénicilline,

Julie Méthot, M.Sc., Ph.D., est pharmacienne à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (Hôpital Laval) et professeure de clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval. Elle effectue actuellement un stage postdoctoral au Centre de médecine génique communautaire de l'Université de Montréal affilié au CSSS de Chicoutimi

Marie-Pier Fournier, B.Pharm., est actuellement étudiante à la maîtrise en pharmacie d'hôpital à l'Université Laval. Elle effectue actuellement son stage à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (Hôpital Laval)

Isabelle Taillon, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (Hôpital Laval) et professeure de clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval

Tableau I : Antécédents médicaux, pharmacothérapie et chronologie des événements

Antécédents médicaux										
<ul style="list-style-type: none"> • Angine • Dyslipidémie • Hypertension artérielle • Diabète de type II • Hypothyroïdie • Prévention de l'ostéoporose 										
Pharmacothérapie et chronologie des événements										
Médicaments	Posologie	Jours								
		Avant	J1	J2	J3 à 6	J7	J8 à 13	J14	J15	J16 et +
			Début clopidogrel	ICP				Désensibilisation au clopidogrel		
Acide acétylsalicylique	80 mg une fois/jour	X	X	X	X	X	X	X	X	
Métoprolol SR	100 mg une fois/jour,	X	X	X	X	X	X	Arrêt		X
Nitroglycérine sub-linguale	0,4 mg au besoin si angine									
Pravastatine	20 mg une fois/jour	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hydrochlorothiazide	25 mg, ½ comprimé une fois/jour	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Irbésartan	300 mg une fois/jour	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Metformine	500 mg deux fois/jour	X	X	Non reçu	X	X	X	X	X	X
Lévothyroxine	0,1 mg une fois/jour	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Calcium/vitamine D	500 mg/400 UI deux fois/jour	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Clopidogrel			300 mg	75 mg le matin	75 mg/jour	Arrêt			X	X
N-acétylcystéine	600 mg deux fois/jour		X	X						
Iodixanol (agent de contraste)	150 ml IV		X							
Réaction d'hypersensibilité					X		J 11 X			
Ticlopidine FSC toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois puis 1 x par mois							250 mg; 2 fois/jour	X		
Crème hydrocortisone 1 %, application locale 2 fois/jour au besoin								X		
Hydroxyzine 10 mg quatre fois par jour au besoin										
Désensibilisation au clopidogrel (réalisée 14 jours après le début du clopidogrel)									X	

AM : avant-midi; FSC : formule sanguine complète; ICP : intervention coronarienne percutanée; J : jour

consomme deux bières par jour, est non fumeuse et présente un indice de masse corporelle de 27 kg/m² avec une créatinine sérique de 97 µmol/L.

La veille de la coronarographie, elle reçoit 300 mg de clopidogrel, soit quatre comprimés de 75 mg. Le matin de la coronarographie, elle reçoit également un comprimé de clopidogrel de 75 mg. Un tuteur pharmaco-actif à base de paclitaxel est déployé dans l'artère coronaire interventriculaire antérieure (IVA) proximale. La pose du tuteur est satisfaisante, puisqu'une occlusion de 60-70 % avant la dilatation est suivie d'un score TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) de perfusion myocardique de trois (3), ce qui correspond à un flux coronaire normalisé après la pose du tuteur. Aucune autre inter-

vention n'est effectuée sur les autres artères coronaires. Toutefois, ces dernières semblent irrégulières, ce qui fait penser à une maladie athérosclérotique diffuse. La patiente se voit prescrire du clopidogrel à raison de 75 mg par jour en association avec de l'acide acétylsalicylique pendant un minimum d'un an, compte tenu de la pose du tuteur pharmaco-actif. Le médecin suggère que la patiente puisse bénéficier de la prise du clopidogrel à long terme en raison de la maladie athérosclérotique diffuse.

Le tableau I présente la chronologie des événements entourant la survenue de la réaction allergique au clopidogrel ainsi que l'administration du protocole de désensibilisation au clopidogrel.

Une semaine après le début de la prise du clopidogrel, la patiente a présenté un rash associé à des démangeaisons au tronc sans présence de dyspnée, d'oedème ou d'hypotension. À la suite de la consultation médicale, on interrompt l'administration de clopidogrel et on prescrit la ticlopidine comme solution de remplacement du clopidogrel, à raison de 250 mg deux fois par jour. Dès les premiers jours, le rash et les démangeaisons ont diminué. Toutefois, cinq jours après le début de la nouvelle thérapie, le rash et les démangeaisons au tronc ont augmenté et sont accompagnés d'un rash aux mains. L'apparition de ce phénomène malgré l'arrêt de la prise du clopidogrel fait penser une réaction d'hypersensibilité à la ticlopidine également. L'hémodynamicien ayant effectué la mise en place du tuteur de la patiente consulte la pharmacienne œuvrant en hémodynamie. Après une revue complète de la littérature médicale sur le sujet, elle suggère une désensibilisation au clopidogrel⁴.

Seul le rapport de cas de Camara et Almeda décrivant une expérience clinique tentée sur trois patients était disponible au moment où ce cas s'est présenté⁴. À la suite de l'avis concerté d'un immunologue, d'un hémodynamicien et de deux pharmaciennes, une désensibilisation au Centre de soins de jour (unité ambulatoire) a été planifiée. Le tableau II présente le protocole de désensibilisation utilisé pour notre patiente^{4,7,12}. Il comprend 15 doses variant de 0,005 mg à 75 mg administrées à intervalles de 30 minutes. La suspension de clopidogrel a été préparée par le département de pharmacie le matin même de la procédure de désensibilisation. Une infirmière était présente toute la journée au chevet de la patiente afin d'effectuer la prise des signes vitaux et de détecter la survenue de réactions indésirables durant le protocole. En cas de besoin, il y avait toujours un hémodynamicien disponible à l'hôpital. De plus, un protocole de traitement d'une réaction aiguë d'hypersensibilité était prêt au cas où une telle situation d'urgence se serait produite (tableau II). Aucune réaction d'hypersensibilité chez la patiente n'a été notée durant l'application du protocole de désensibilisation. Avant son départ en fin de journée, la patiente a reçu une ordonnance le clopidogrel, à raison de 75 mg une fois par jour, et a été avisée de l'importance de prendre le clopidogrel quotidiennement afin de maintenir l'efficacité de la désensibilisation. L'équipe traitante s'est assurée que la patiente soit accompagnée pour son retour à la maison, et ce, jusqu'au lendemain en raison du risque de réaction tardive, dont la patiente avait été informée. Dans le cas d'apparition subséquente d'une réaction allergique (rougeurs importantes au tronc, aux bras et au dos) dans les heures ou les jours suivant la désensibilisation, elle devait communiquer avec la pharmacienne ou le cardiologue qui l'avait libérée du Centre de soins de jour lors de la désensibilisation.

La pharmacienne a réalisé un suivi téléphonique avec la patiente environ une semaine après le traitement de désensibilisation. La patiente a confirmé son observan-

ce de la prise de clopidogrel et l'absence de récurrence de réaction d'hypersensibilité. La prise de clopidogrel s'est poursuivie pendant 16 mois.

Tableau II : Protocole de désensibilisation au clopidogrel (adapté de Camara et Almeda^{4,12})

Administrer une dose de clopidogrel par voie orale toutes les 30 minutes pour un total de 15 doses

Bouteille N° 1 : Suspension de clopidogrel (concentration de 0,5 mg/ml)*

Recette : Triturer un comprimé de 75 mg dans un mortier ; mélanger avec 5 ml de sirop simple (ou véhicule aromatisé pour suspension orale de type Ora-Plus^{MD} ou Ora sweet^{MD}). Compléter jusqu'à un volume de 150 ml avec du sirop simple. Idéalement, la solution doit être préparée le jour de la désensibilisation.

Dose 1. 0,01 ml = 0,005 mg

Dose 2. 0,02 ml = 0,01 mg

Dose 3. 0,04 ml = 0,02 mg

Dose 4. 0,08 ml = 0,04 mg

Dose 5. 0,16 ml = 0,08 mg

Dose 6. 0,32 ml = 0,16 mg

Dose 7. 0,6 ml = 0,3 mg

Dose 8. 1,2 ml = 0,6 mg

Bouteille N° 2 : Suspension de clopidogrel (concentration de 5 mg/ml)*

Triturer deux comprimés de 75 mg dans un mortier ; mélanger avec 5 ml de sirop simple (ou véhicule aromatisé pour suspension orale). Compléter jusqu'à un volume de 30 ml avec du sirop simple (ou véhicule aromatisé pour suspension orale). La solution doit idéalement être préparée le jour de la désensibilisation.

Dose 9. 0,24 ml = 1,2 mg

Dose 10. 0,5 ml = 2,5 mg

Dose 11. 1 ml = 5 mg

Dose 12. 2 ml = 10 mg

Dose 13. 4 ml = 20 mg

Dose 14. 8 ml = 40 mg

Dose 15. 1 comprimé de 75 mg de clopidogrel

* Dans le cas présenté dans l'article, la suspension a été réalisée avec de l'eau stérile, puisque la recette de Camara et collaborateur n'avait pas encore été publiée.

Surveillance et traitement d'une réaction aiguë d'hypersensibilité durant la désensibilisation (traitement proposé dans le protocole de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (Hôpital Laval), certaines informations ont été adaptées de celles de Walker et coll⁸ ainsi que de Owen et coll¹¹

Il est prévu suspendre la désensibilisation si une réaction d'hypersensibilité survient et de contacter le médecin de garde. Le médecin peut décider de poursuivre le protocole après son évaluation médicale. Dans ce cas il est possible de recommencer le processus, mais à plus petites doses et d'allonger l'intervalle.

LA JOURNÉE DE LA DESENSIBILISATION

- Garder un coffret d'urgence au chevet du patient
- Surveiller les **signes vitaux** (fréquence cardiaque, tension artérielle) et l'**apparition d'un rash** : avant chaque dose, puis toutes les 5 minutes pendant 15 minutes après chaque dose, lors de l'application du protocole « standard ». Pour le protocole « rapide », la surveillance doit s'effectuer avant chaque dose, puis toutes les 5 minutes pendant 10 minutes. Après l'administration du comprimé de 75 mg de clopidogrel, reprendre la prise des signes vitaux toutes les 5 minutes pendant 15 minutes, puis 30 minutes et 60 minutes après la prise

Tableau II : Protocole de désensibilisation au clopidogrel (adapté de Camara et Almeda^{4,12}) (suite)

- **En cas d'apparition de rash, de prurit ou d'urticaire (1^e réaction)**
 - communiquer avec le pharmacien ou le cardiologue qui vous a adressé l'usager (*sic*).
 - administrer du diphenhydramine 50 mg IV.
 - attendre 30 minutes.
 - **en cas de disparition des symptômes**, recommencer le protocole à la dose qui précède celle à laquelle la réaction est survenue. S'il s'agit du protocole « rapide », poursuivre l'administration des doses, en les *espacant maintenant toutes les 30 minutes plutôt que toutes les 15 minutes*.
 - si les symptômes sont toujours présents, communiquer avec le pharmacien ou le cardiologue qui vous a adressé le patient afin qu'il ajuste le protocole.
- **En cas d'apparition de rash, de prurit ou d'urticaire (2^e réaction)**
 - communiquer avec le pharmacien ou le cardiologue qui vous a adressé l'usager.
 - administrer du diphenhydramine 50 mg IV.
 - attendre 30 minutes, puis communiquer à nouveau avec le pharmacien ou le cardiologue qui vous a envoyé le patient afin qu'il ajuste le protocole.
- **En cas d'apparition d'une réaction anaphylactique immédiate**
 - aviser le pharmacien ou le cardiologue responsable.
 - arrêter le protocole.
 - administrer, avec l'autorisation du pharmacien ou du cardiologue responsable :
 - épinéphrine 1:1000, 1 ml SC ou IM
 - hydrocortisone 250 mg IV ou IM
 - diphenhydramine 50 mg IV ou IM
- **En cas d'apparition d'hypotension**
 - coucher l'usager et aviser le pharmacien ou le cardiologue responsable.

À LA SUITE DE LA DÉSENSIBILISATION

- Apparition subséquente d'une réaction allergique typique (rougeurs importantes au tronc, aux bras et au dos) dans les heures/jours suivant la désensibilisation. Dans ce cas, l'usager est invité à communiquer avec le pharmacien ou le cardiologue qui l'aura libéré du Centre de soins de jour lors de la désensibilisation.
- Suivi téléphonique des usagers par le pharmacien 2 à 4 semaines, puis 6 mois et 1 an après la désensibilisation.

IM : intramusculaire ; IV : intraveineux

Analyse

Présentation clinique habituelle

Les principaux symptômes rapportés lors d'hypersensibilité au clopidogrel sont la fièvre, le prurit, les douleurs abdominales, la neutropénie, l'angioedème et des éruptions maculopapulaires au tronc^{4,11}. Les symptômes apparaissent habituellement entre le troisième jour du premier mois d'utilisation du médicament et cessent quelques jours après l'arrêt de la prise du clopidogrel. Le mécanisme précis à l'origine de la réaction immunologique est inconnu à ce jour. Un test cutané positif réalisé sur une patiente ayant présenté une hypersensibilité au clopidogrel laisse supposer que la réaction est médiée par les immunoglobulines E^{4,5,7,10}.

Protocoles de désensibilisation décrits dans la littérature scientifique

Depuis 2005, une quarantaine de cas de désensibilisation au clopidogrel effectuée à la suite d'une réaction

d'hypersensibilité ont été publiés^{4,11}. Il s'agit principalement de quelques rapports de cas comportant de un à huit patients et une étude comprenant un suivi de 24 patients^{4,11}. Dans tous les cas, le protocole prévoyait l'administration de doses croissantes (entre 9 et 17 doses) de clopidogrel (de 0,02-0,005 mg à 45-75 mg) par voie orale et à intervalles de 15 à 30 minutes^{4,11}.

Le premier rapport de cas traitant de désensibilisation au clopidogrel a été publié en 2005⁴. Les auteurs, Camara et Almeda, ont utilisé un protocole de désensibilisation où trois patients ont été désensibilisés aux soins intensifs au moyen de 15 doses croissantes de clopidogrel administrées toutes les 30 minutes, tel que l'illustre le tableau II. Deux patients ont été désensibilisés sans difficulté. La dernière patiente a présenté du prurit trois semaines après la désensibilisation. La procédure a dû être reprise en clinique externe. La patiente a développé un rash prurigineux durant la désensibilisation, qui a été soulagé par l'administration de cétirizine. Après un arrêt de 30 minutes, l'application du protocole a été reprise avec la prise d'une dose plus faible mais croissante jusqu'à l'atteinte d'une dose de 40 mg. Le lendemain, un demi-comprimé de 75 mg a été administré à la patiente à deux reprises à une heure d'intervalle puis une dose de 75 mg par jour lui a été prescrite. Les trois patients ont continué de prendre le clopidogrel quotidiennement sans récurrence pendant une période variant de cinq mois à trois ans^{4,11}. Aux Pays-Bas, une femme de 63 ans a reçu avec succès un traitement de désensibilisation en suivant le même protocole¹⁰. Elle n'a présenté aucune réaction durant la réalisation du protocole ni durant les huit mois suivant la procédure.

Un protocole comptant 17 doses administrées toutes les 30 minutes, donc plus long que les précédents, a été utilisé à l'Hôpital universitaire du Colorado aux soins intensifs pour un patient âgé de 58 ans, porteur d'un tuteur pharmaco-actif avec du paclitaxel¹¹. Le patient a été libéré 24 heures après la procédure et prenait toujours du clopidogrel une année après le traitement de désensibilisation.

En 2006-2007, Walker et ses collaborateurs ont publié deux autres rapports de cas (n = 8) et (n = 5) décrivant l'utilisation d'un protocole de désensibilisation au clopidogrel aux soins intensifs à l'Hôpital universitaire de l'Iowa^{7,8}. Deux des treize patients ont présenté des réactions mineures d'hypersensibilité (urticaire, prurit) durant la désensibilisation. Les patients ont été soulagés respectivement par une dose unique d'hydroxyzine ainsi que par de la cimétidine, de la prednisone et de la diphenhydramine. Le protocole de désensibilisation a été répété avec succès, dans un cas le jour même et dans l'autre, à intervalles prolongés le lendemain et le surlendemain. Les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 7,5 mois et ont continué l'utilisation du clopidogrel durant cette période. Il est intéressant de noter que deux des patients ayant reçu le traitement de désensibilisation avaient présenté de l'angioedème comme réaction d'hypersensibilité initiale.

Une seule étude prospective a évalué l'efficacité et la sécurité d'un protocole de désensibilisation au clopidogrel sur un groupe de 24 patients⁹. Les critères d'exclusion étaient d'avoir des antécédents de réactions d'hypersensibilité parmi les suivantes : une dermatite exfoliative grave, un syndrome de Stevens Johnson, une anaphylaxie, une difficulté respiratoire, un angioedème ou encore toute réaction susceptible de mettre en danger la vie de la personne. Le protocole utilisé était le même que celui cité dans les rapports de cas rapportés par Camara et Almeda⁴ ainsi qu'Oppedijk et collaborateurs¹⁰. Des 24 patients, 20 ont reçu le traitement de désensibilisation dans une clinique externe alors que les autres étaient hospitalisés. La réaction débutait généralement six jours après le début de la prise du clopidogrel, sous forme de rash maculaire prurigineux au visage et au tronc, pouvant se généraliser au corps entier. Une réaction cutanée de prurit est survenue chez quatre patients (17 %) durant la désensibilisation et un seul de ces patients a développé un rash associé à son prurit, mais les symptômes se sont estompés durant la désensibilisation. Après six mois, la totalité des patients prenait toujours du clopidogrel. Deux patients ont dû répéter le protocole, le premier avait cessé de prendre le médicament pendant trois jours et le deuxième avait présenté un rash deux jours après la désensibilisation initiale. Bien que cette étude ne comptait qu'un petit nombre de patients, elle illustre l'efficacité et la sécurité de ce protocole.

La désensibilisation au clopidogrel constitue donc une solution de remplacement envisageable lors d'hypersensibilité pour les patients ne pouvant cesser de prendre ce médicament. Il faut toutefois faire preuve d'une grande vigilance et d'un suivi approprié lors de la réalisation d'une désensibilisation au clopidogrel.

Désensibilisation au clopidogrel

La désensibilisation est un processus où des doses croissantes de l'allergène sont réintroduites à intervalles fixes jusqu'à l'atteinte de la dose thérapeutique avec absence de réaction allergique¹³. Ce processus permet d'induire une tolérance à l'allergène lorsque la réaction est médiée par les immunoglobulines E¹⁴. Le mécanisme immunologique impliqué lors des épreuves de désensibilisation demeure inconnu⁷. La désensibilisation est utilisée notamment lors d'hypersensibilité à la pénicilline ou à l'acide acétylsalicylique. Le taux de succès habituellement obtenu lors de la désensibilisation à différents médicaments varie entre 70 et 90 %¹⁰. Ce processus est contre-indiqué pour les patients ayant présenté un syndrome de Stevens Johnson, une dermatite exfoliative aiguë ou une nécrolyse épidermique toxique, des formes extrêmement graves d'allergie médicamenteuse^{4,10,15}. Il est conseillé d'attendre la résorption de la réaction d'hypersensibilité avant de procéder à une désensibilisation médicamenteuse afin d'être en mesure de détecter la survenue de récurrence⁸. Il est conseillé de ne pas adminis-

trer d'antihistaminiques et de corticostéroïdes dans les jours précédant (2 à 4 jours) la désensibilisation afin de ne pas masquer les réactions d'hypersensibilité pouvant survenir durant le protocole^{7,9-11}. La surveillance étroite des signes vitaux et le traitement d'une réaction aiguë d'hypersensibilité (prescription de diphenhydramine et d'épinephrine par exemple) durant le protocole doivent être planifiés (tableau II)^{7,8,12}. On conseille également d'attendre deux à quatre semaines avant d'effectuer une angioplastie lorsqu'elle se révèle nécessaire après une désensibilisation au clopidogrel¹¹.

PRISE DE BÉTA-BLOQUEURS ET DÉSENSIBILISATION AU MÉDICAMENT

Les patients utilisant des bêta-bloqueurs ont une survie inférieure lors de choc anaphylactique lorsqu'on les compare aux patients ne consommant pas cette classe de médicaments⁴. Les patients utilisant des bêta-bloquants présentent en outre des réactions plus aiguës. Ce phénomène pourrait être secondaire à une modulation de l'adénylate cyclase, qui influencerait la libération de divers médiateurs responsables de la réaction médiée par les immunoglobulines E¹⁶. Les bêta-bloqueurs pourraient diminuer la réponse à l'épinéphrine. Il est donc préférable d'interrompre leur administration avant la désensibilisation^{4,7}. On recommande de ne pas les administrer le jour de la désensibilisation⁹, et Walker et collaborateurs suggèrent de cesser leur administration quatre jours avant la thérapie de désensibilisation⁷. Cette patiente a interrompu la prise de métoprolol le jour de la désensibilisation ainsi que la journée précédente.

DÉSENSIBILISATION IMPLIQUANT UNE OBSERVANCE EXEMPLAIRE DE LA PRISE DU MÉDICAMENT

L'observance du traitement qui fait suite à un protocole de désensibilisation au clopidogrel est primordiale, car l'oubli ou l'interruption de la prise du clopidogrel peut causer une récurrence de la réaction d'hypersensibilité^{4,9}. D'ailleurs, l'oubli de trois doses de clopidogrel chez un patient ayant réalisé une désensibilisation avec succès a résulté en une récurrence des symptômes⁹.

Ticlopidine

La ticlopidine, un autre dérivé thienopyridine plus ancien, était largement utilisée avant l'arrivée du clopidogrel¹⁷. Ce médicament cause fréquemment des effets gastro-intestinaux indésirables (nausées, vomissements, diarrhées, crampes abdominales), et plus rarement des neutropénies et un purpura thrombopénique thrombotique¹⁷. Un suivi étroit de la formule sanguine est requis pendant les trois premiers mois de traitement. La ticlopidine est aussi reconnue pour causer des réactions cutanées de type maculopapulaires apparaissant au tronc, au visage, sur les paumes des mains et sur la plante des pieds ainsi que du prurit¹⁸. La ressemblance entre les réactions d'hypersensibilité à la ticlopidine et au clopidogrel est

probablement attribuable à la similarité de leur structure chimique qui ne se diffère que d'un groupement carboxyméthyle^{7,11}. Les effets indésirables graves, le monitoring étroit et le risque de réactions allergiques croisées^{7,11,15} expliquent le désir du personnel médical d'obtenir davantage de solutions de remplacement.

Autres causes pouvant induire une réaction d'hypersensibilité

Les agents de contraste iodés utilisés lors d'une intervention coronarienne percutanée peuvent provoquer des réactions cutanées indésirables chez 1 à 3 % des patients¹⁹. Elles se manifestent principalement par des éruptions légères et très rarement par de graves réactions¹⁹. Après une exposition du patient au clopidogrel, les éruptions cutanées qui apparaissent à la suite de l'utilisation d'agents de contraste se manifestent souvent plus rapidement : en quelques heures et jusqu'à sept jours après le traitement¹⁹. Dix-sept cas de réactions d'hypersensibilité, apparus à la suite de l'installation de tuteurs pharmaco-actifs, rapportés à la Food and Drug Administration depuis leur commercialisation, ont été probablement ou certainement associés aux tuteurs pharmaco-actifs²⁰. Quatre patients ayant souffert d'hypersensibilité sont décédés à la suite d'une thrombose coronarienne à l'intérieur du tuteur. Lors de l'autopsie, la présence d'infiltrat d'éosinophiles a été détectée sur le tuteur pharmaco-actif.

Discussion

Imputabilité des thienopyridines

Selon l'algorithme de Naranjo, il est probable (score de 5) que la réaction d'hypersensibilité présentée par la patiente soit attribuable aux thienopyridines (clopidogrel/ticlopidine). La localisation du rash et le délai d'apparition d'une semaine après la première dose de clopidogrel concordent avec les cas déjà rapportés dans la littérature médicale^{4,11}. Le retrait du clopidogrel a mené à une diminution des symptômes que présentait la patiente. Toutefois, une nouvelle réaction d'hypersensibilité à la ticlopidine s'est manifestée après cinq jours de prise de la substance. La littérature médicale rapporte au moins cinq cas où les patients ont fait une réaction d'hypersensibilité d'abord au clopidogrel et par la suite à la ticlopidine^{4,7,15}. Les réactions d'hypersensibilité à la ticlopidine sont apparus après deux à dix jours de prise et pouvaient se manifester par une réapparition du rash au même endroit que lors de la prise de clopidogrel ou un nouveau rash maculopapulaire ou pruritique aux jambes, à l'abdomen ou au visage, accompagné ou non d'urticaire et de fièvre. Du point de vue du délai d'apparition et de la manifestation de la réaction d'hypersensibilité, la similitude observée entre le cas présenté et ceux décrits dans la littérature scientifique nous incite à attribuer la deuxième réaction d'hypersensibilité à la ticlopidine.

Exclusion des autres causes possibles

La résolution complète du rash après la désensibilisation au clopidogrel a été maintenue malgré la poursuite de la médication usuelle (tableau I), ce qui tend à prouver que cette dernière n'est pas incriminée dans la réaction d'hypersensibilité du patient. Comme nous l'avons mentionné précédemment, il existe d'autres causes possibles pouvant expliquer l'apparition d'une réaction d'hypersensibilité à la suite d'une intervention coronarienne percutanée, dont l'agent de contraste et le tuteur pharmaco-actif lui-même^{19,20}. Bien que nous ayons considéré chacune de ces causes, elles semblent plutôt improbables dans le cas présent, puisque l'amélioration des symptômes coïncide d'abord avec l'arrêt du clopidogrel puis à celui de la ticlopidine. Ainsi, à la lumière de cette analyse, la réaction d'hypersensibilité est probablement imputable, dans ce cas, à chacune des deux thienopyridines (d'abord le clopidogrel, suivi de la ticlopidine).

Discussion de la solution de remplacement pharmacologique choisie à la suite d'une réaction d'hypersensibilité au clopidogrel

APPROCHE PHARMACOLOGIQUE LORS D'UNE RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ AU CLOPIDOGREL

Comme nous l'avons décrit précédemment, l'approche pharmacologique qui fait suite à la survenue d'une réaction d'hypersensibilité au clopidogrel peut inclure différentes actions, la première étant l'interruption de la prise du clopidogrel. Le rash se résorbe habituellement quelques jours après l'arrêt de l'administration de clopidogrel^{4,7,11}. Il faut alors évaluer la nécessité de poursuivre la prise d'une thienopyridine. Il est possible d'interrompre la prise de cette substance sans prescrire de solution de remplacement. Cette démarche pourrait être envisagée lorsque le patient est porteur d'un tuteur métallique (non pharmaco-actif) et que le premier mois de traitement, période critique de thrombose aiguë liée à ce type de tuteur, est terminée¹. Une autre solution envisageable lorsqu'un patient développe une réaction d'hypersensibilité à la suite de l'administration de clopidogrel est l'utilisation de la ticlopidine^{4,7,15}. Cette approche est préférable lorsque la réaction initiale ne met pas la vie du patient en danger¹⁵. Dans l'éventualité où le patient développe aussi une réaction d'hypersensibilité à la ticlopidine après une première réaction au clopidogrel, une solution possible consiste à majorer l'anticoagulation (ajout de la warfarine pendant deux à six mois après l'installation de l'endoprothèse)¹⁵. Toutefois, cette mesure ne repose pas sur des données probantes. La warfarine associée à l'acide acétylsalicylique s'est révélée moins efficace que l'association d'acide acétylsalicylique et d'antiplaquettaire, et marginalement plus efficace que l'acide acétylsalicylique employé seul chez les porteurs de tuteurs métalliques^{11,18}. Bien que la warfarine ait été utilisée en association avec l'acide acétylsalicylique dans les années 1990, aucune donnée actuelle ne vient appuyer son utilisation lors de l'installation d'un tuteur pharmaco-actif^{1,11}.

La littérature scientifique rapporte l'utilisation de protocoles de désensibilisation au clopidogrel chez une quarantaine de patients^{4,7-11}. Le choix d'opter pour une désensibilisation au clopidogrel dans le cas présenté était légitime. En effet, la présence d'un tuteur pharmaco-actif justifiait de poursuivre la prise de clopidogrel et la présence d'un rash au ticlopidine limitait les solutions de remplacement pour la patiente. Un protocole de désensibilisation adapté de celui de Camara et collaborateur a été réalisé chez la patiente⁴. De plus, le succès de la désensibilisation au clopidogrel objectivée par l'absence de réapparition du rash tend à rendre cette option pharmaceutique envisageable pour d'autres cas semblables.

SOULAGEMENT SYMPTOMATIQUE DE LA RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ

Lors d'une réaction d'hypersensibilité au clopidogrel, le soulagement symptomatique du rash ou du prurit inclut le plus souvent la prescription d'antihistaminiques par voie orale ou de corticostéroïde topique ou par voie orale^{4,7,9,10,15}. L'utilisation d'une crème d'hydrocortisone par la patiente a été suffisante afin de soulager les symptômes qui se sont manifestés aux mains. Bien qu'une prescription d'hydroxyzine lui ait été remise, elle n'a pas utilisé ce médicament. Le soulagement symptomatique de la réaction d'hypersensibilité du cas présenté a donc été adéquat.

Conclusion

Le cas présenté dans cet article décrit la réalisation avec succès d'une désensibilisation au clopidogrel d'une patiente porteuse d'un tuteur pharmaco-actif nécessitant la prise d'une thienopyridine pour une période minimale d'un an. Cette option thérapeutique est particulièrement intéressante, puisque le risque d'allergie croisée entre le clopidogrel et la ticlopidine est réel, et le cas décrit dans cet article a d'ailleurs présenté un rash au deux molécules. L'apparition d'une réaction d'hypersensibilité associée au clopidogrel amène les pharmaciens à proposer des solutions de remplacement à la prise de ce médicament selon, notamment, la nécessité de poursuivre l'administration de thienopyridine. La prescription de ticlopidine constitue une possibilité à considérer mais nécessite un suivi hématologique étroit et une évaluation de la tolérance digestive. La désensibilisation au clopidogrel constitue une option clinique envisageable, qui comporte plusieurs précautions et recommandations à prendre en considération. L'expertise du pharmacien doit être mise à profit dans la réalisation d'un tel protocole.

Remerciements

Les auteurs désirent souligner la collaboration des infirmières du Centre de soins de jours de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (Hôpital Laval), qui ont participé à l'application du protocole de désensibilisation au clopidogrel. Julie Méthot reçoit une bourse de recherche des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) pour son stage postdoctoral.

Pour toute correspondance :

Isabelle Taillon

Département de pharmacie

Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (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 clopidogrel desensitization that was done following a hypersensitivity reaction (truncal rash) resulting from the administration of clopidogrel and ticlopidine.

Case summary: A 72-year-old patient with a drug-eluting stent developed a truncal rash one week after the introduction of clopidogrel. The administration of this drug was interrupted and replaced with ticlopidine. However, after the rash diminished in severity, it reappeared and spread to the hands. The medical team then suggested an alternative treatment to thienopyridines (ticlopidine and clopidogrel). The team attempted and succeeded in desensitizing the patient to clopidogrel. The administration of clopidogrel was continued for 16 months without the reappearance of a rash.

Discussion: Hypersensitivity reactions to clopidogrel in patients with drug-eluting stents is problematic given that treatment with a thienopyridine must be given for at least one year after the installation of such a stent. A few published case reports mention the feasibility of clopidogrel desensitization using increasing doses of clopidogrel at 15–30 minute intervals; vital signs must be closely monitored as well as symptoms of hypersensitivity during and after the desensitization protocol.

Conclusion: Although clinical experience is somewhat limited, this case demonstrates that clopidogrel desensitization is an interesting option for patients with a hypersensitivity reaction. Precautionary measures must be undertaken to ensure patient safety.

Key words: clopidogrel, allergy, desensitization, ticlopidine, drug-eluting stent

Références

1. King SB, 3rd, Smith SC, Jr, Hirshfeld JW, Jr, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, et coll. 2007 Focused Update of the 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: 2007 writing group to review new evidence and update the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention, writing on behalf of the 2005 writing committee. *Circulation* 2008;117:261-95.
2. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
3. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. 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.
4. Camara MG, Almeda FQ. Clopidogrel (Plavix) desensitization: a case series. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;65:525-7.
5. Vigo P, MacDowell A, Wedner H. Successful desensitization with clopidogrel after a positive skin test. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:132.

6. Lee-Wong M, Gadhvi D, Resnick D. Clopidogrel desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:756-7.
7. Walker NE, Fasano MB, Horwitz PA. Desensitization for the management of clopidogrel hypersensitivity: initial clinical experience. *J Invasive Cardiol* 2006;18:341-4.
8. Walker NE, Fasano MB, Hobbs RA, Horwitz PA. Clopidogrel desensitization protocol for the treatment of thienopyridine hypersensitivity. *Crit Pathw Cardiol* 2007;6:26-9.
9. von Tiehl KF, Price MJ, Valencia R, Ludington KJ, Teirstein PS, Simon RA. Clopidogrel desensitization after drug-eluting stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2039-43.
10. Oppedijk B, Odekerken DA, van der Wildt JJ, Melissant CF. Rapid oral desensitization procedure in clopidogrel hypersensitivity. *Neth Heart J* 2008;16:21-3.
11. Owen P, Garner J, Hergott L, Page RL, 2nd. Clopidogrel desensitization: case report and review of published protocols. *Pharmacotherapy* 2008;28:259-70.
12. Camara MG, Almeda FQ. Clopidogrel (Plavix) desensitization protocol. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:154.
13. Castells M. Desensitization for drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:476-81.
14. Turvey SE, Cronin B, Arnold AD, Dioun AF. Antibiotic desensitization for the allergic patient: 5 years of experience and practice. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:426-32.
15. Makkar K, Wilensky RL, Julien MB, Herrmann HC, Spinler SA. Rash with both clopidogrel and ticlopidine in two patients following percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Ann Pharmacother* 2006;40:1204-7.
16. Lang DM. Anaphylactoid and anaphylactic reactions. *Hazards of beta-blockers. Drug Saf* 1995;12:299-304.
17. Ticlopidine (drug evaluation). Drugdex system. Thomson micromedex health-care series. Greenwood Village, Colorado (2002-2009).
18. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, et coll. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. N Engl J Med* 1998;339:1665-71.
19. Christiansen C. X-ray contrast media-an overview. *Toxicology* 2005;209:185-7.
20. 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.

FORMATION CONTINUE

20 mars 2009 - 24^e journée annuelle de pharmacothérapie du Centre d'information pharmaceutique de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal

- Lieu : Hôtel Delta Centre-Ville, Montréal
- Renseignements : Louise Pepin, téléphone : 514 338-2213



3 avril 2009 — Journée d'éducation permanente « RETOUR AUX SOURCES »

- Lieu : Hôtel Pur, Québec
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org

16 et 17 avril 2009 — Entre science et compassion, où en sont les soins palliatifs? – 19^e Congrès annuel du Réseau de soins palliatifs du Québec

- Lieu : Hôtel Hyatt Regency Montréal • Renseignements : téléphone : 450 652-0918, télécopieur : 450 929-1472, courriel : jbrunet@pluricongres.com

30 avril et 1^{er} mai 2009 — Journées de pharmacologie de l'Université de Montréal

- Lieu : Palais des congrès de Montréal, salle 710
- Renseignements : Diane Jean, téléphone : 514 343-6367 ou www.fpcmed.umontreal.ca



3, 4 et 5 mai 2009 — Congrès annuel de l'A.P.E.S. « Rendez-vous 2009. Un élan d'inspiration »

- Lieu : Manoir des Sables, Orford • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org

14 mai 2009 — Journée des séminaires des résidents en pharmacie

- Lieu : Pavillon Jean-Coutu de l'Université de Montréal
- Renseignements : Nathalie Turgeon, nathalie.turgeon@umontreal.ca



9, 11 et 16 juin 2009 — Soirées de formation et développement « PSYCHIATRIE »

- Lieu : 9 juin, Montréal — 11 juin, Sherbrooke — 16 juin, Québec
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org

NOTE : ces soirées de formation sont réservées aux membres actifs et aux membres résidents de l'A.P.E.S.



1^{er} et 2 octobre 2009 — Journées d'éducation permanente « CARDIOLOGIE »

- Lieu : Québec • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org

18, 19 et 20 juin 2009 — 18^e Symposium de cardiologie interventionnelle

- Lieu : Théâtre Centaur, Montréal • Renseignements : www.mhi.interv.org ou cardio2009@jpdll.com



6, 8 et 13 octobre 2009 — Soirées de formation et développement « MALADIES CARDIOVASCULAIRES »

- Lieu : 6 octobre, Montréal — 8 octobre, Sherbrooke — 13 octobre, Québec
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org

NOTE : ces soirées de formation sont réservées aux membres actifs et aux membres résidents de l'A.P.E.S.



20 novembre 2009 — Journée d'éducation permanente « GÉRIATRIE »

- Lieu : Montréal
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org