



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Fait clinique

Angioedème après thrombolyse intraveineuse par activateur tissulaire du plasminogène (altéplase)

Tissue plasminogen activator (alteplase)-induced angioedema after intravenous thrombolysis

A. Clément^{a,b}, F. Hacard^{a,c}, L. Crumbach^{a,c}, F. Bérard^{a,c}, J.-F. Nicolas^{a,c}, A. Nosbaum^{a,c,*}

^a Hospices Civils de Lyon, Centre Hospitalier Lyon Sud, Service d'Allergologie et Immunologie Clinique, 96495 Pierre Bénite cedex, France

^b Université Clermont Auvergne, 63000 Clermont-Ferrand, France

^c CIRI (International Center for Infectiology Research) Inserm U1111, École Normale Supérieure de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS UMR5308, 21, avenue Tony Garnier, 69007 Lyon, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 27 mai 2021

Accepté le 12 octobre 2021

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Altéplase

Angioedème

Hypersensibilité

Activateur tissulaire du plasminogène

RÉSUMÉ

Cas clinique. – Nous rapportons l'observation d'une patiente ayant présenté un angioedème du visage de façon concomitante à une injection intraveineuse d'altéplase, comme traitement thrombolytique d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique. Le bilan allergologique (prick-test et intradermoréaction) était négatif, et la réintroduction d'altéplase bien tolérée, éliminant une hypersensibilité allergique IgE (Immunoglobuline E) dépendante.

Discussion. – La survenue d'angioedème est un effet secondaire classique de l'altéplase. Il est souvent spontanément résolutif, mais peut entraîner un risque vital. Les facteurs de risque sont le sexe féminin, un AVC ischémique du cortex insulaire et un traitement par IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion). Sa physiopathologie est mal comprise, regroupant 3 principales hypothèses : une hypersensibilité dépendant des IgE, une dégranulation mastocytaire non spécifique ou une activation bradykinique. Les tests cutanés, suivis d'une réintroduction d'altéplase en cas de négativité, sont donc intéressants pour éliminer un mécanisme IgE. L'altéplase n'étant activée qu'en présence de fibrine, sa réintroduction n'entraîne pas de risque hémorragique en l'absence de thrombose.

Conclusion. – Une meilleure connaissance des angioedèmes survenant sous altéplase pourrait permettre d'améliorer leur gestion en urgence, mais aussi leur prise en charge allergologique.

© 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Case report. – We report the observation of an oro-facial angioedema during an intravenous alteplase injection, used as a thrombolytic treatment for an acute ischemic stroke. The allergy work up, comprising skin tests (prick test and intradermal reaction) and a drug challenge, was negative, ruling out an IgE (immunoglobulin E) mediated allergic hypersensitivity.

Discussion. – Angioedema is a known side effect of alteplase. It is often self-limiting, but can be life threatening. The risk factors are female gender, ischemic stroke of the insular cortex and treatment with ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitors. The three main pathophysiological hypotheses are: an IgE-mediated hypersensitivity, a non-specific mast cell degranulation or a bradykinin accumulation. Skin tests, followed by reintroduction of alteplase in case of negativity, are therefore of interest to rule out an IgE-mediated mechanism. Since alteplase is only activated in the presence of fibrin, its intravenous reintroduction is safe, without bleeding risk, in the absence of thrombosis.

Keywords:

Alteplase

Angioedema

Hypersensitivity

Tissue plasminogen activator

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : audrey.nosbaum@chu-lyon.fr (A. Nosbaum).

Conclusion. – A better knowledge of angioedema occurring with alteplase could improve their emergency and allergological management.

© 2021 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

L'altéplase est un activateur tissulaire du plasminogène humain recombinant indiqué dans la thrombolyse des AVC, des infarctus du myocarde et des embolies pulmonaires massives à la phase aiguë. Ses principaux effets secondaires sont les hémorragies et les réactions d'hypersensibilité, dont les angioedèmes (AO). Nous rapportons l'observation d'une patiente ayant développé un AO au cours d'une thrombolyse intraveineuse par altéplase, pour lequel nous discutons des modalités des explorations allergologiques, des hypothèses physiopathologiques et de la prise en charge thérapeutique.

2. Cas clinique

Il s'agit d'une patiente de 73 ans prise en charge en urgence pour aphasia brutale, avec hémiparésie, hypoesthésie droite, ataxie fluctuante et dysarthrie. Un antécédent notable était une hypertension artérielle sous péridopril, un IEC. Son traitement habituel comportait également de l'aspirine, du bisoprolol, de l'oméprazole, de l'atorvastatine et de la trinitrine. L'IRM (imagerie par résonance magnétique) cérébrale montrant un AVC ischémique sylvien gauche récent, une thrombolyse intraveineuse par altéplase (*Actilyse*®) était réalisée, avec une dose totale administrée de 58 mg. L'évolution neurologique était favorable. De façon concomitante à la thrombolyse, la patiente développait un AO du visage, des lèvres et de la langue, associé à une dyspnée, sans urticaire superficielle. La symptomatologie était partiellement améliorée dans les minutes suivant un traitement par adrénaline inhalée et corticothérapie générale (80 mg). Malgré une résolution incomplète des symptômes après ces traitements classiques, il n'y a pas eu d'administration d'icatibant. L'épisode a régressé totalement en 72 heures. La tryptase n'a pas été dosée. La patiente n'avait jamais reçu d'altéplase antérieurement. Un bilan allergologique était réalisé 5 ans plus tard. Le prick test (1 mg/ml) et les intradermo réactions (0,1 et 1 mg/ml) étaient négatifs en lecture à 20 minutes. Une dose test de 0,2 mg était injectée à la patiente, avec une bonne tolérance. Compte tenu de l'ancienneté de la réaction, une deuxième série de tests a été réalisée 1 mois plus tard, restant négative. Une réintroduction progressive de 2 mg d'altéplase était alors réalisée par voie intraveineuse. Elle était bien tolérée, éliminant une réaction d'hypersensibilité immédiate allergique IgE. La patiente était toujours sous traitement par IEC (péridopril) lors de la réintroduction. La posologie de 2 mg, inférieure à celle habituellement utilisée pour traiter en urgence une ischémie cérébrale vasculaire peut expliquer l'absence de récurrence d'AO lors du test de réintroduction.

3. Discussion

Ce cas d'AO lors d'une thrombolyse par altéplase est intéressant pour la pratique allergologique à plusieurs titres. Il montre tout d'abord que les explorations allergologiques sont possibles avec cette molécule, malgré ses propriétés fibrinolytiques. En effet, l'altéplase est une glycoprotéine qui active la biotransformation du plasminogène en plasmine. Après administration intraveineuse, l'altéplase circulante reste relativement inactive. Elle n'est activée qu'après liaison à la fibrine et induit alors la conversion du plas-

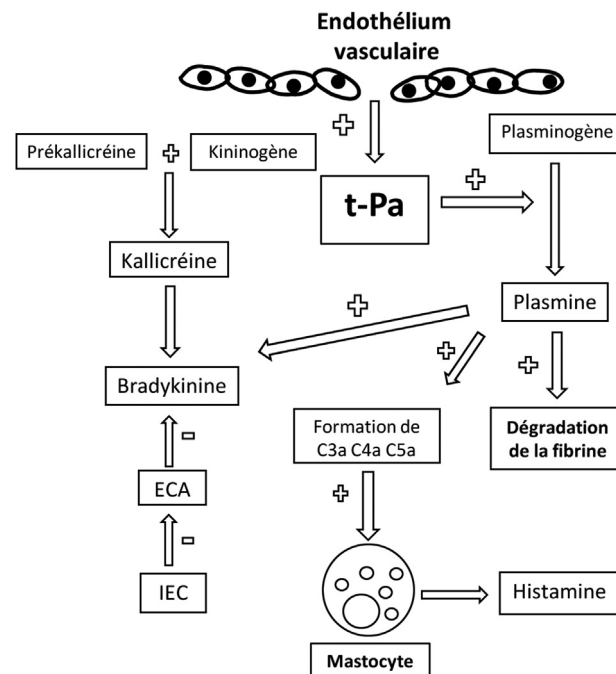


Fig. 1. Mécanisme d'action de l'activateur du plasminogène tissulaire (t-Pa) sur les voies bradykininergique et histaminergique. L'activation de l'endothélium vasculaire entraîne la production de t-Pa. Celui-ci active la transformation de plasminogène en plasmine, entraînant les cascades de dégradation de la fibrine et d'activation du complément. Les fractions C3, C4 et C5a activées (anaphylatoxines) stimulent le mastocyte, qui libère l'histamine. D'autre part, la prékallicréine et le kininogène sont à l'origine de la production de kallicréine. La transformation de kallicréine en bradykinine est stimulée par la plasmine, entraînant la production de bradykinine, un puissant vasodilatateur. L'enzyme de conversion de l'angiotensine stimule la dégradation de la bradykinine et empêche habituellement son accumulation. Mais lors de la prise d'IEC, ce mécanisme est inhibé, entraînant une accumulation de bradykinine. L'histamine et la bradykinine se fixent alors sur les récepteurs endothéliaux, entraînant une augmentation de la perméabilité vasculaire et une vasodilatation, à l'origine des AO. ECA, enzyme de conversion de l'angiotensine ; IEC, inhibiteur de l'enzyme de conversion ; t-Pa, activateur du plasminogène tissulaire.

minogène en plasmine, entraînant ainsi la dissolution du caillot de fibrine (Fig. 1). La réintroduction intraveineuse d'altéplase en dehors de tout contexte thrombotique est ainsi réalisable lors des investigations allergologiques, sans risque d'induire de saignement hémorragique.

Ensuite, ce cas souligne une certaine méconnaissance du risque d'AO lors de traitement par altéplase, alors que cet effet secondaire figure dans le résumé des caractéristiques du produit. Dans certaines séries, son incidence s'élève jusqu'à 7,9 % des patients thrombolysés pour un AVC. Le délai médian de survenue est de 143 minutes après le début du traitement [1]. L'AO atteint principalement le visage et la sphère oto-rhino-laryngée, de façon souvent asymétrique et controlatérale à la lésion ischémique cérébrale [2]. Les facteurs de risque sont le sexe féminin, un AVC ischémique et un traitement par IEC, comme notre patiente [1]. L'AO est souvent spontanément résolutif, mais peut entraîner une obstruction des voies aériennes supérieures avec difficultés respiratoires nécessitant une intubation.

La physiopathologie de ces AO regroupe trois principales hypothèses :

- une hypersensibilité immédiate avec dégranulation mastocytaire impliquant des IgE spécifiques (mécanisme allergique) ;
- une hypersensibilité immédiate avec dégranulation mastocytaire non spécifique ;
- une activation bradykinique sans dégranulation mastocytaire.

La première hypothèse semble assez rare, avec un seul cas d'allergie à la substance active altéplase rapporté [3]. De plus, aucune formation durable d'anticorps dirigés contre la molécule recombinante d'activateur tissulaire du plasminogène humain n'a été observée après traitement, suggérant une faible immunogénicité de cette protéase de la famille de la trypsine. La gentamycine (résidu du procédé de fabrication présent à l'état de traces), le polysorbate 80 (un des excipients), ou le caoutchouc naturel (dérivé du latex) contenu dans le bouchon du flacon de poudre d'Actilyse® pourraient être impliqués dans certaines réactions allergiques lors des thrombolyse. La seconde hypothèse fait appel à la capacité qu'a l'activateur tissulaire du plasminogène d'activer la voie du complément et le relargage d'anaphylatoxines (fractions C3a, C4a et C5a), via la production de plasmine. Les anaphylatoxines se fixent alors à leur récepteur mastocytaire, le CD88, déclenchant une dégranulation mastocytaire non spécifique et la libération d'histamine [4] (Fig. 1). Enfin, la troisième hypothèse repose sur l'impact de l'altéplase sur la voie de la bradykinine. L'altéplase favorise la production de plasmine qui active la kallikréine, une protéase à sérine, permettant la libération de bradykinine à partir du kininogène de haut poids moléculaire. La bradykinine s'accumule, surtout si son catabolisme est inhibé par la prise d'IEC [5]. La bradykinine se fixe aux récepteurs de l'endothélium vasculaire, induisant une augmentation de la perméabilité vasculaire et une vasodilatation, aboutissant à la formation des AO. Les AO survenant sous altéplase sont donc le plus souvent non allergiques, d'origine histaminique, bradykinique ou mixte. Les tests cutanés sont rarement positifs mais permettent d'éliminer un mécanisme IgE.

Enfin, le traitement d'un AO survenant sous altéplase nécessite l'arrêt de la perfusion d'altéplase, l'utilisation d'antihistaminiques et de corticoïdes par voie générale, puis d'adrénaline en l'absence d'amélioration [6]. Malgré l'importante part bradykinique du mécanisme de ces AO, la libération d'histamine via la voie du complément participe également à leur constitution, et peut donc justifier l'utilisation d'un traitement antihistaminique. En cas d'échec, un traitement par icatibant, un antagoniste des récepteur B2 de la bradykinine, peut être institué [7,8]. La prise en charge à long terme n'est pas consensuelle. Il existe des alternatives thérapeutiques à l'altéplase comme la streptokinase, l'urokinase, la reteplase et la ténecteplase. Néanmoins, ces molécules ont des mécanismes d'action relativement similaires à celui de l'altéplase. À ce titre, la récurrence d'AO reste possible lors de leur utilisation.

Ceci souligne l'importance d'une administration de ces molécules par des équipes informées de ce risque et préparées à la gestion des AO [9]. Le remplacement des IEC par une autre classe d'antihypertenseur a été conseillé à notre patiente à visée préventive.

4. Conclusion

En cas d'AO induit par l'altéplase, les tests cutanés semblent intéressants afin d'éliminer un mécanisme IgE, même s'il est exceptionnel. Leur réalisation, ainsi que la réintroduction de la molécule, sont possibles en dehors de tout contexte thrombotique, sans risque hémorragique. Ces AO sont le plus souvent non allergiques, mais peuvent entraîner une détresse respiratoire avec menace vitale. Il est donc important que les équipes prenant en charge ces patients soient informées de cet effet secondaire, de ses facteurs de risque et de sa prise en charge.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts.

Références

- [1] Mas-Serrano M, García-Pastor A, Iglesias-Mohedano AM, Díaz-Otero F, Vázquez-Alén P, Fernández-Bullido Y, et al. Related factors with orolingual angioedema after intravenous alteplase in acute ischemic stroke: results from a single-center cohort and meta-analysis. *Neurol Sci [Internet]* 2021 [cité 21 août 2021]; Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s10072-021-05279-y>.
- [2] Correia AS, Matias G, Calado S, Lourenço A, Viana-Baptista M. Orolingual Angioedema Associated with Alteplase Treatment of Acute Stroke: A Reappraisal. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2015;24(1):31–40.
- [3] Rudolf J, Grond M, Prince WS, Schmülling S, Heiss W-D. Evidence of Anaphylaxis After Alteplase Infusion. *Stroke* 1999;30(5):1142–3.
- [4] Nosbaum A, Augéy F, Nicolas J-F, Bérard F. Physiopathologie de l'urticaire. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* 2014;141:S559–64.
- [5] Nosbaum A, Bouillet L, Floccard B, Javaud N, Launay D, Boccon-Gibod I, et al. Prise en charge des angioedèmes induits par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine: recommandations du Centre de référence national des angioedèmes. *La Revue de Médecine Interne* 2013;34(4):209–13.
- [6] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50(12):e344–418.
- [7] Pahs L, Droegge C, Kneale H, Pancioli A. A Novel Approach to the Treatment of Orolingual Angioedema After Tissue Plasminogen Activator Administration. *Annals of Emergency Medicine* 2016;68(3):345–8.
- [8] Cheong E, Dodd L, Smith W, Kleinig T. Icatibant as a Potential Treatment of Life-Threatening Alteplase-Induced Angioedema. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2018;27(2):e36–7.
- [9] Duangmee K, Boonmuang P, Santimaleeworagun W, Prasitdumrong H. Urticaria, angioedema, and type I hypersensitivity reactions associated with fibrinolytic agents. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2019.