



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



TRAVAIL ORIGINAL

Choc anaphylactique et bleu patente : à propos de quatre cas et revue de la littérature

Anaphylactic shock due to patent blue: Four case report and review of literature

N. Lucas^a, S. Benay Interne^a, P. Laine^b, B. Nicolie^c, E. Fondrinier^{a,*}

^a Service de chirurgie oncologique, centre Paul-Papin, Angers, France

^b Centre régional pharmacovigilance, CHRU d'Angers, Angers, France

^c Service d'explorations fonctionnelles d'allergologie, CHRU d'Angers, Angers, France

Reçu le 19 juillet 2009 ; avis du comité de lecture le 15 octobre 2009 ; définitivement accepté le 20 octobre 2009

Disponible sur Internet le 15 janvier 2010

MOTS CLÉS

Cancer du sein ;
Ganglion sentinelle ;
Bleu patenté ;
Allergie ;
Choc anaphylactique

KEYWORDS

Breast carcinoma;
Sentinel lymph node;

Résumé

Objectif. — Décrire les quatre cas de choc anaphylactique au bleu patenté V Guerbet 2,5 % observés lors des procédures sentinelles dans les cancers du sein et établir une revue de la littérature.

Patientes et méthodes. — Patientes présentant un cancer du sein et recherche du ganglions axillaires sentinelles (GAS) par une technique combinée associant un radioisotope (Tc 99) et une injection de bleu patenté V Guerbet sodique 2,5 %.

Résultats. — Observation de quatre cas sur 732 procédures soit une incidence de 0,55 %. Il s'agit d'une réaction anaphylactique de grade II dans un cas et de grade III dans trois cas avec perfusion d'adrénaline et surveillance en réanimation. Une patiente a présenté une embolie pulmonaire lors de cette surveillance mais il n'y a eu aucun décès.

Discussion et conclusion. — L'incidence retrouvée dans la littérature est de 1,06 % d'allergie mais seulement 0,25 % de choc anaphylactique (grade III). L'incidence réelle est mal appréciée car le recueil n'est probablement pas exhaustif. Même si l'on suppose ces cas rares, ces situations sont graves. L'information aux patientes doit en tenir compte. Par ailleurs, l'utilisation systématique du bleu mérite peut-être d'être revue. Une solution serait d'utiliser le bleu seulement en cas d'échec de détection du radio-isotope. Cette démarche reste à évaluer.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

Objectives. — Description of four cases of anaphylactic shock with blue dye injection (bleu patenté V Guerbet 2.5%) during sentinel node biopsy for breast cancer.

Patients and methods. — Women with breast carcinoma and combined approach with radioactive tracer and blue patent injection.

* Auteur correspondant. Centre sein Godinot, 1, avenue Général-Koenig, 51056 Reims cedex, France.

Adresse e-mail : eric.fondrinier@reims.fnclcc.fr (E. Fondrinier).

Patent blue;
Allergic reaction;
Anaphylactic shock

Results. — Four cases were observed, which means an incidence of 0.57%. We report one case of grade II anaphylactic reaction and three cases of grade III requiring active reanimation and adrenaline perfusion. One patient developed a pulmonary embolism during the postoperative period, but no death was observed.

Discussion and conclusion. — We find an incidence of 1.06% of allergy but only 0.25% of anaphylactic shock (grade III). These rare but serious cases must weigh up the benefits and risks of using blue dye. We suggest using blue dye injection only in case of radioisotope detection failure. Of course, this approach must be evaluated.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

L'identification des ganglions axillaires sentinelles (GAS) dans le cancer du sein est devenu un standard dans la prise en charge des petites lésions [1]. La procédure actuellement recommandée se fonde sur l'emploi combiné d'un radioisotope et d'un colorant [1]. Le bleu patenté et le bleu isosulfan (isomère 2,5 disulfate du bleu de patenté) sont les deux principaux colorants actuellement employés pour l'identification des ganglions sentinelles dans le cancer du sein. En France, le bleu patenté est quasi exclusivement employé. Ce colorant peut être responsable de réactions allergiques et notamment de choc anaphylactique. Le développement de la technique du ganglion sentinelle dans le cancer du sein nous confronte de plus en plus à ce problème [2], potentiellement grave ce qui contraste avec l'avènement d'une technique dont un des principaux arguments est justement sa moindre morbidité. À partir de quatre cas d'allergie au bleu patenté avec choc anaphylactique (dont trois dans les six derniers mois), nous faisons le point sur ce risque.

Matériel et méthodes

Les procédures GAS ont été réalisées pour des carcinomes infiltrants de moins de 20 mm, dont le diagnostic était connu avant l'intervention. Plus rarement cela a été réalisé dans le cadre de protocole d'études pour des tumeurs bifocales ou des lésions de carcinome in-situ justifiant la réalisation d'une mastectomie.

Il a toujours été réalisé une lymphoscintigraphie après injection de radioisotope (Tc 99), à raison de 30 mBq dans 0,2 ml en deux points d'injections péri-aréolaires et intramammaires avec cartographie, la veille de l'intervention. L'injection de bleu patenté V Guerbet sodique 2,5% a toujours été faite chez une patiente endormie et intubée, avant l'installation du champ opératoire, à raison de 2 ml en péri-aréolaire superficiellement, répartis ou non en deux points. L'injection de bleu n'était pas réalisée en cas d'antécédent avéré d'allergie, quel qu'il soit. L'induction était réalisée par midazolam, Sufentanil® puis Propofol® et Atracurium® et une antibioprophylaxie était systématiquement faite (2 g de Céfazoline®).

En cas de suspicion de réaction allergique, des prélèvements étaient systématiquement faits au bloc opératoire et une consultation d'allergologie était prévue au moins six semaines après. Nous avons repris les dossiers du Centre Paul-Papin ainsi que les compte rendus d'allergologie.

Résultats

Depuis le début de la pratique au Centre Paul-Papin en 1999, il y a eu quatre chocs anaphylactiques sur 732 procédures utilisant le bleu ce qui correspond à une fréquence de 0,55%. Aucune de ces patientes n'avait d'antécédent d'allergie. Quelle que soit l'importance de la réaction allergique, toutes les interventions ont pu être complètement réalisées (geste ganglionnaire et mammaire).

La première patiente, Mme Ed, 44 ans a été opérée le 20 juillet 2004 d'une mastectomie gauche et ganglion sentinelle. Trente minutes après l'injection de bleu patenté V, la patiente a présenté une chute de la TA, tachycardie, désaturation traitée par éphédrine et remplissage vasculaire. Le bilan allergologique a confirmé la réaction anaphylactique de grade II en rapport avec une allergie au bleu patenté V.

La deuxième patiente, Mme Ha, 60 ans a été opérée le 22 janvier 2007 d'une tumorectomie du sein gauche et ganglion sentinelle. Sept minutes après l'injection de bleu, la patiente a présenté une chute tensionnelle jusqu'à devenir imprenable malgré le remplissage. Le diagnostic de choc anaphylactique a été évoqué. Un traitement par adrénaline intraveineuse en bolus puis à la seringue électrique a été mis en place. À l'ablation des champs chirurgicaux, on a constaté un rash cutané généralisé. La patiente a été admise en réanimation et sevrée de l'adrénaline le jour même. Elle est revenue dans notre service le lendemain de l'intervention. Au troisième jour postopératoire, la patiente a présenté un malaise avec tachycardie. L'angioscanner a montré une embolie pulmonaire bilatérale et la patiente a de nouveau été admise en réanimation. L'évolution sous traitement a été rapidement favorable. Le bilan allergologique a confirmé la réaction anaphylactique de grade III en rapport avec une allergie au bleu patenté V. Le bilan a été également positif pour le Sufentanil®, mais le test était peu spécifique.

La troisième patiente, Mme Os, 64 ans, a été opérée le 08 février 2007 d'une zonectomie et ganglion sentinelle. Environ 15 minutes après l'injection de bleu, on a observé une chute brutale de la tension artérielle jusqu'à 70/30 mmHg avec effondrement de la saturation en O₂ à 50%. Un traitement par éphédrine puis adrénaline et remplissage a été réalisé. La patiente a ensuite été admise en réanimation où le sevrage en adrénaline a été fait au troisième jour. Le bilan allergologique a confirmé la réaction anaphylactique de grade III en rapport avec le bleu patenté V.

La quatrième patiente, Mme Be, 48 ans, a été opérée le 20 juin 2007 d'une tumorectomie et ganglion sentinelle. Environ 20 minutes après l'injection de bleu, on a observé

une tachycardie, une chute brutale de la tension artérielle. Après un premier traitement par éphédrine inefficace, il a été mis en place un traitement par adrénaline associé à un remplissage. La patiente a ensuite été admise en réanimation où le sevrage en adrénaline a été fait à la sixième heure. Le bilan allergologique a confirmé la réaction anaphylactique de grade III en rapport avec le bleu patenté V.

Discussion

Deux principaux colorants sont utilisés dans les procédures d'identification du GAS : le bleu de patenté V sodique Guerbet 2,5 % et le bleu isosulfane, isomère 2,5 disulfate du bleu de patenté, aux États-Unis. Beenen et de Roy van Zuidewijn en 2005 [3], Thevarajaten et al. en 2005 [4] et Dewachter et al. en 2006 [5] ont proposé comme alternative, l'utilisation du bleu de méthylène dit « colorant faible », moins allergisant et efficace pour la détection des ganglions. Cela est contesté par Mansouri et al. en 2006 [6] ou Raut et al. en 2005 [7] qui évoquent des effets néfastes du bleu de méthylène, comme des ulcérations, nécroses, brûlures, décoloration cutanée, vasospasmes. Enfin, l'incidence des chocs anaphylactiques après utilisation de bleu de méthylène pour les GAS est inconnu [7].

Nous nous sommes intéressés aux réactions graves à ces deux principaux colorants, le bleu patenté, employé en France, et le bleu isosulfan, utilisé aux États-Unis où il a eu l'approbation de la Food and Drug Administration, ce qui n'est pas le cas du bleu patenté. Ils semblent être responsables de réactions d'anaphylaxie comparables. On rappelle que les réactions allergiques sont classées en quatre grades [8] :

- le grade I correspond à des signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire avec ou sans œdème angioneurotique ;
- le grade II correspond à une atteinte multiviscérale modérée avec signes cutanéomuqueux, hypotension mais supérieure à 70 mmHg et tachycardie inhabituelles, hyperréactivité bronchique (toux, difficulté ventilatoire) ;
- le grade III correspond à une atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant un traitement spécifique ; collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme. Les signes cutanés peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle ;
- le grade IV correspond à l'arrêt circulatoire et/ou respiratoire.

L'absence de tachycardie, de signes cutanés, n'exclut pas le diagnostic d'une réaction anaphylactique [8]. À l'inverse, il faut être prévenu de la possibilité d'une « fausse désaturation » constatée à l'oxymétrie et due à une interférence colorimétrique.

Pour qu'il y ait un choc anaphylactique, une sensibilisation initiale avec l'allergène est nécessaire. Lors de sa réintroduction, celui-ci se fixe sur les IgE spécifiques liés à des récepteurs membranaires sur les basophiles et les mastocytes et déclenche une réaction en chaîne avec libération massive de médiateurs biochimiques comme l'histamine

principalement mais aussi leucotriènes, SRSA, prostaglandine F2, sérotonine, PAF. Ces médiateurs sont à l'origine des réactions cutanées, bronchiques et cardiocirculatoires. Vis-à-vis des colorants lymphotropes bleus, les phénomènes de sensibilisations préalables se font par le biais des colorants présents dans le textile, les encres, les peintures, les détergents, les cosmétiques [3]. Le bleu patenté apparaît dans l'industrie sous la référence E131. On le trouve par exemple dans certains chewing-gum, chocolats et certains produits de désinfection des mains (stérilium par exemple).

En général, le choc anaphylactique survient dans les dix minutes suivant l'injection intraveineuse de l'agent causal. Ce délai est légèrement plus long en cas d'injection intradermique [9] : 15 minutes minimum jusqu'à 45 minutes pour une équipe [5]. Dans nos cas, le délai est compris entre sept et 30 minutes. Ce délai correspond au temps de diffusion systémique du produit. Albo et al. décrivent même deux cas dans sa série de sept chocs anaphylactiques qui ont présenté un second épisode quelques heures après la première réaction [9].

Aucune de nos quatre patientes n'avait d'antécédent allergique. En pratique, nous n'injectons jamais de bleu chez les patientes présentant des antécédents allergiques avérés si une fixation est notée à la cartographie ou si un signal de radio-émission est repéré au bloc opératoire avec la sonde. Cette attitude fondée sur un principe de précaution peut être discutée puisque King et al. n'ont pas trouvé de relation entre réactions allergiques au bleu et antécédents d'allergie à d'autres substances [10].

Depuis 2001, plusieurs articles ont décrit des phénomènes allergiques liés à ces deux colorants bleus et retrouvent globalement une incidence de moins de 1 % [9]. L'incidence est assez variablement rapportée et il faut reconnaître qu'elle n'est pas connue avec exactitude. Nous avons observé quatre chocs anaphylactiques sur environ 732 procédures du début de notre expérience au Centre Paul-Papin jusqu'à juillet 2007, soit une incidence de 0,55 %. Nous avons résumé les données de la littérature dans le [Tableau 1](#). L'incidence du choc varie de 0 % sur 416 patients [6] à 1,1 % sur 369 patients [9] et la moyenne que nous pouvons calculer est de 0,25 % pour le choc anaphylactique. Il s'agit d'études où les auteurs utilisent essentiellement le bleu isosulfan, beaucoup plus rarement le bleu patenté [3]. Pour le bleu patenté, Léong et al. ont rapporté une incidence de 0,6 à 2,5 % de réactions allergiques dans la littérature [11], mais sans préciser le pourcentage de choc anaphylactique.

Raut et al. ont étudié l'impact d'une prophylaxie anti-allergique par corticoïdes et antagonistes des récepteurs à l'histamine dans une étude réalisée sur 1013 patientes [7]. Cet auteur utilisait une injection de 5 ml de bleu isosulfan à 1 %. Avant l'instauration de la prophylaxie, il rapportait une incidence de 1,1 % de choc anaphylactique pour 639 patientes et de 0,7 % après prophylaxie anti-allergique. Cette prophylaxie ne diminuait pas l'incidence des réactions allergiques ($p = 0,30$), mais elle semble diminuer la gravité de la réaction (essentiellement de grade 1 après prophylaxie).

King et al. ont étudié la relation entre la survenue de ces événements et la procédure d'injection : volume, profondeur, situation, nombre de points d'injection [10]. Il a conclu à l'effet favorable d'une diminution du volume injecté mais sans résultat statistiquement significatif. Cette étude ne

Tableau 1 Récapitulatif des cas d'allergies et de chocs décrits dans la littérature.
Adverse reactions to blue dye in patients undergoing lymphatic mapping.

Nom de l'équipe	Nombre de patients	Nombre de réactions allergiques totales	Taux de réactions allergiques (%)	Nombre de chocs	Taux de chocs (%)
Mansouri et al. (2006) [6]	416	1	0,2	0	0,0
Wilke et al. (2006)	4975	35	0,7	5	0,1
Beenen et de Roy van Zuidewijn (2006)	371	4	1,1	1	0,3
King et al. (2004) [10]	1728	31	1,8	3	0,17
Montgomery et al. (2002) [8]	2392	39	1,6	9	0,4
Leong et al. (2000) (mélanome) [11]	406	3	0,7	3	0,7
Albo et al. (2001) [9]	639	7	0	7	1,1
Cimmino et al. (2001) [2]	267	5	1,9	2	0,7
Raut et al. (2004) [7]	1013	4	0,39	0	0
Total	12 207	129	1,06	30	0,25
Fondrinier et al. (2009)	732			4	0,55

semble pas assez puissante pour résoudre cette question de l'importance du volume, mais on peut noter que l'incidence des chocs graves est plus faible pour les volumes inférieurs à 5 ml. En France, le volume injecté est dans 95 % des cas inférieur ou égal à 2 ml.

Cet événement est probablement rare, mais il doit être suspecté rapidement lorsqu'une instabilité hémodynamique apparaît après l'injection du bleu [8]. Parallèlement aux gestes de réanimation, il faut réaliser des prélèvements dans un délai de 30 à 60 minutes : dosage histamine, tryptase et IgE spécifiques dans un tube sec (7 mL) et un tube EDTA (7 mL) et envoi au laboratoire local dans les deux heures ou stockage réfrigérateur à 4 °C pendant 12 heures maximum.

Une enquête allergologique systématique en cas de choc anaphylactique est obligatoire [4,5,12]. Elle ne doit pas être faite avant au moins quatre à six semaines après l'événement. Elle permet de réaliser les tests cutanés qui confirmeront la responsabilité du bleu. La déclaration au centre régional de pharmacovigilance est impérative.

Ces colorants bleus peuvent donc induire des réactions allergiques, rares mais potentiellement graves. Il n'existe pas d'alternative validée à ces colorants. On peut se poser la question de leur place dans les procédures d'identification des ganglions sentinelles. L'emploi de la méthode combinée est sûrement important dans le début d'une expérience [9], mais qu'en est-il ensuite ? En cas de radio-émission (connue sur la lymphographie ou détectée au bloc avant l'injection de bleu), combien de fois un ganglion est-il uniquement bleu sans être radio-émetteur et combien de fois est-il le seul positif ? À la suite de ces événements, nous avons choisi de travailler sur les réponses à ces questions.

Conclusion

Nous ne disposons actuellement d'aucune appréciation fiable sur l'incidence de choc anaphylactique après injection de bleu patenté. Compte tenu de la diffusion de cette technique, donc du nombre croissant de des procédures chirurgicales utilisant le bleu, ainsi que des risques de

sensibilisation accrue compte tenu de la diffusion du colorant E131, il est probable qu'un nombre non négligeable de patients soit, à l'avenir, à risque de faire des réactions graves. Il s'agit donc d'une complication à connaître pour, d'une part, en prévenir les patientes et, d'autre part, savoir réagir sans tarder face à toute instabilité hémodynamique peropératoire. Tout incident doit faire l'objet d'une enquête allergologique et d'une déclaration de pharmacovigilance. Une utilisation plus ciblée du bleu uniquement en cas d'échec de détection par le radioisotope doit être étudiée.

Conflit d'intérêt

Les auteurs n'ont pas transmis de conflit d'intérêt.

Références

- [1] Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002;94:2542-51.
- [2] Cimmino VM, Brown AC, Szocik JF, Pass HA, Moline S, De SK, et al. Allergic reactions to isosulfan blue during sentinel node biopsy – a common event. *Surgery* 2001;130:439-42.
- [3] Beenen E, de Roy van Zuidewijn DB. Patients blue on patent blue: an adverse reaction during four sentinel node procedures. *Surg Oncol* 2005;14:151-4.
- [4] Thevarajah S, Huston TL, Simmons RM. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2005;189:236-9.
- [5] Dewachter P, Mouton-Faivre C, Benhaijoub A, Abel-Decollogne F, Mertes PM. Anaphylactic reaction to patent blue V after sentinel lymph node biopsy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:245-7.
- [6] Mansouri R, Chicken DW, Keshtgar MR. Allergic reactions to patent blue dye. *Surg Oncol* 2006;15:58.
- [7] Raut CP, Hunt KK, Akins JS, Daley MD, Ross MI, Singletary SE, et al. Incidence of anaphylactoid reactions to isosulfan blue dye during breast carcinoma lymphatic mapping in patients treated

- with preoperative prophylaxis: results of a surgical prospective clinical practice protocol. *Cancer* 2005;104:692–9.
- [8] Montgomery LL, Thorne AC, Van Zee KJ, Fey J, Heerdt AS, Gemignani M, et al. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg* 2002;95:385–8.
- [9] Albo D, Wayne JD, Hunt KK, Rahlfs TF, Singletary SE, Ames FC, et al. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2001;182:393–8.
- [10] King TA, Fey JV, Van Zee KJ, Heerdt AS, Gemignani ML, Port ER, et al. A prospective analysis of the effect of blue-dye volume on sentinel lymph node mapping success and incidence of allergic reaction in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;11:535–41.
- [11] Leong SP, Donegan E, Heffernon W, Dean S, Katz JA. Adverse reactions to isosulfan blue during selective sentinel lymph node dissection in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2000;7:361–6.
- [12] Laurie SA, Khan DA, Gruchalla RS, Peters G. Anaphylaxis to isosulfan blue. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:64–6.