



La peur bleue de ne pas retrouver le bon bleu

T. Vo, Amélie Gauthier, Anna Borushko, P Demoly, Anca Mirela Chiriac

► To cite this version:

T. Vo, Amélie Gauthier, Anna Borushko, P Demoly, Anca Mirela Chiriac. La peur bleue de ne pas retrouver le bon bleu. Revue française d'allergologie, 2021, 61 (3), pp.193-196. 10.1016/j.reval.2021.02.004 . hal-03857136

HAL Id: hal-03857136

<https://hal.science/hal-03857136>

Submitted on 9 May 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Copyright

La peur bleue de ne pas retrouver le bon bleu Feeling a little bit blue for not finding the right blue

VO Trâm^{1,2}, GAUTHIER Amélie^{1,3}, BORUSHKO Anna^{1,4}, DEMOLY Pascal^{1,5}, CHIRIAC Anca Mirela^{1,5}

¹ Unité Exploration des Allergies, Département de Pneumologie Addictologie, Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier

² Département de Pneumologie et d'Allergie, Hôpital Pédiatrique N°1, Hô Chi Minh ville, Vietnam

³ Département d'allergie et d'immunologie, Centre hospitalier de l'Université Laval, Université Laval, Québec, Canada

⁴ Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education (BelMAPGE), Minsk, Belarus

⁵ IDESP INSERM- Université de Montpellier, Montpellier, France

Auteur correspondant

Dr Amélie GAUTHIER

Centre hospitalier de l'Université Laval

2705 Boulevard Laurier

Québec, Qc, Canada

G1V 4G2

amelie.gauthier.1@ulaval.ca

La peur bleue de ne pas retrouver le bon bleu

Feeling a little bit blue for not finding the right blue

Conflits d'intérêt : Aucun

Financements : Aucun

Nombre de mots : 2053 mots

Résumé

Les colorants bleus sont utilisés en médecine et en chirurgie de longue date. Injectés dans les tissus, ils sont dirigés vers le système lymphatique, ce qui permet l'identification directe des ganglions sentinelles lors de chirurgies oncologiques, dans le cadre d'un cancer du sein ou d'un mélanome. Trois d'entre eux sont utilisés à cette fin, soit le bleu patenté, le bleu isosulfan et le bleu de méthylène. Ils sont également utilisés pour marquer les tissus en chromoendoscopie de façon à repérer les fistules et lâchages de sutures. Compte tenu de l'utilisation croissante des colorants bleus pour la cartographie lymphatique, l'incidence des réactions d'hypersensibilités (HS) immédiates à ces médicaments tend elle aussi à augmenter. Les réactions d'HS immédiates aux colorants bleus ont plusieurs particularités. Les investigations allergologiques reposent principalement sur l'histoire de la réaction. Le dossier chirurgical et anesthésique se doit donc d'être complet et bien documenté, afin de bien orienter les investigations allergologiques à entreprendre. Un dossier mal documenté, comprenant des informations inexactes, pourraient compromettre les investigations et le diagnostic allergologiques, et entraîner des conséquences néfastes pour les patients. Nous décrivons ici le cas de deux patientes ayant présenté des chocs anaphylactiques peropératoires et dont le colorant bleu utilisé avait été mal documenté au dossier.

Mots clés : Anaphylaxie peropératoire; Colorant Bleu; Bleu patenté; Bleu de Méthylène; Mauvaise identification

Abstract

In medicine, blue dyes are widely used for lymphatic mapping and biopsy of sentinel lymph nodes in patients with malignant tumors. Three dyes are used for this purpose, namely patent blue, isosulfan blue and methylene blue. They are also used to stain tissues for chromoendoscopy. Reports of anaphylactic reactions to blue dyes are increasing. The allergological work-up is based mainly on history. In the case of perioperative anaphylaxis, it relies on a thoroughly review of the perioperative record. The incorrect identification of the blue dye in the peroperative record will lead to an incorrect diagnosis which could cause serious consequences for patients in case of re-exposure. We describe here two cases of patients who presented peroperative anaphylactic shocks. Both of them had the wrong dye identified in their perioperative record.

Key words : Preoperative anaphylaxis; Blue dye; Patent Blue; Methylene blue; Misidentification

Introduction

Les colorants bleus sont très utilisés en médecine et en chirurgie. Injectés dans les tissus, ils sont dirigés vers le système lymphatique, ce qui permet l'identification directe des ganglions sentinelles lors de chirurgie oncologique, dans le cadre d'un cancer du sein ou d'un mélanome. Trois d'entre eux sont utilisés à cette fin, soit le bleu patenté, le bleu isosulfan et le bleu de méthylène. Le bleu isosulfan est l'isomère du bleu patenté. On a cru, par le passé, que le bleu de méthylène n'était pas dirigé vers le système lymphatique et ne pouvait donc pas être utilisé pour la cartographie lymphatique [1,2], mais cette information a été démentie [3]. Le bleu de méthylène est également utilisé pour marquer les tissus en chromoendoscopie. Il a également deux autres utilisations spécifiques : (i) en cas de méthémoglobinémie (il permet de réduire la méthémoglobine en hémoglobine) ; (ii) expérimentalement, il pourrait être efficace pour lutter contre la vasoplégie en cas de choc anaphylactique (en inhibant la voie du monoxyde d'azote impliqué dans l'hyporéactivité vasculaire aux catécholamines) et est recommandé en cas de choc réfractaire à l'adrénaline [4].

L'exérèse du ganglion sentinelle est associée avec moins de morbidité que le curage axillaire à l'aveugle et permet d'éviter ce dernier s'il n'est pas envahi. Compte tenu de l'utilisation croissante des colorants bleus pour la cartographie lymphatique, l'incidence des réactions d'hypersensibilités (HS) immédiates à ces médicaments tend elle aussi à augmenter. Une étude britannique de 2018 a démontré une incidence d'anaphylaxie au bleu patenté de 14,6 par 100 000 administrations [5]. Selon la dernière analyse des causes d'anaphylaxie peropératoire en France, recensant les données 2011-2012 du Groupe d'Etude et Recherche en Anaphylaxie Peropératoire (GERAP), les colorants bleus causaient 5,4% des réactions d'HS, ce qui en faisait la troisième cause, après les curares et les antibiotiques [6], et avant même le latex. Bien qu'initialement les réactions d'HS aux bleus étaient interprétées comme non spécifiques, en 2004 est démontrée par tests cutanés (TC) positifs la présence d'IgE contre le bleu patenté et le bleu isosulfan suite à une réaction de grade IV [7] avec le bleu patenté [8]. Les réactions d'HS aux différents colorants bleus ne sont pas rapportées avec la même fréquence. En effet, l'incidence moyenne de réactions allergiques au bleu patenté serait de 1,8%, celle au bleu isosulfan de 1,4% [9], celles au bleu de méthylène sont plus rares [10]. Les réactions d'HS immédiates aux colorants bleus ont plusieurs particularités, comme : (i) l'«urticaire bleutée» due à une extravasation du colorant dans le cadre de la réaction allergique [11], (ii) le caractère plutôt sévère de la réaction [5,11-12], (iii) l'interférence avec la mesure non invasive de la saturation en oxygène [5,11,13], (iv) le délai d'environ trente minutes entre l'injection et la réaction [5-6,11], et (v) le caractère souvent tardif et prolongé de la réaction [6], en raison de l'absorption lente de la molécule, du relargage progressif des ganglions lymphatiques pauvres en cellules effectrices vers les tissus environnant et de la demi-vie de plusieurs heures du colorant [11,13].

L'évaluation en allergeo-anesthésie [14-16] s'appuie sur une révision exhaustive du dossier qui se doit d'être complet et bien documenté, en détaillant les signes cliniques évocateurs d'allergie, le protocole de l'anesthésie, le protocole opératoire, le monitoring en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI), tous les produits employés et la chronologie exacte des événements. La documentation inexacte et l'identification incorrecte des médicaments utilisés peuvent compromettre les investigations allergologiques et entraîner des conséquences néfastes pour les patients. Nous décrivons ici les cas de deux patientes ayant présenté un choc anaphylactique peropératoire et dont le colorant bleu utilisé avait été mal documenté. Les deux patientes ont donné leur consentement pour que leurs données soient reprises de façon anonyme dans un but de recherche et communication. Dans les deux cas, le

bilan allergologique a été réalisé selon les recommandations ENDA/EAACI [14-16] et les dosages biologiques des IgE spécifiques ont été réalisés par la technique ImmunoCAP Phadia (ThermoFisher Scientific®).

Observations

La première patiente est une dame de 54 ans, sans antécédent d'atopie, qui a subi une polypectomie par coloscopie. Elle présentait comme antécédent un tabagisme actif, une hypertension gravidique ancienne, et une dorsolombalgie chronique. Trente-quatre ans auparavant, une appendicectomie sous anesthésie générale (AG) s'était déroulée sans complication. Elle avait déjà eu des soins dentaires sous anesthésie locale. Trois semaines avant, une coloscopie s'était déroulée sans difficulté. Lors de la polypectomie, elle a reçu propofol et xylocaïne. Alors qu'elle était en SSPI, environ une heure après l'induction, elle a présenté une hypotension sévère (la tension artérielle a chuté de 90/60 à 40/10 mmHg), une éruption urticarienne diffuse, et un angio-oedème au niveau du visage et des membres inférieurs suggérant un choc anaphylactique. Le compte rendu chirurgical (seul document présenté par la patiente lors de la consultation initiale, un mois après sa réaction) mentionnait également l'injection de bleu de méthylène, et les symptômes étaient apparus environ trente minutes après cette injection. La réaction a évolué favorablement suite à l'administration intraveineuse d'adrénaline, de dexchlorphéniramine et de méthylprednisolone. Les dosages biologiques pratiqués rapidement après la réaction témoignaient d'une dégranulation mastocytaire. Nous avons réalisé des TC avec le bleu de méthylène, qui se sont avérés négatifs (Tableau 1). Puisque les autres allergènes mentionnés sur la lettre d'adressage en consultation étaient également négatifs, nous avons contacté l'équipe d'anesthésie et de chirurgie afin de rediscuter du cas, obtenir sa fiche d'anesthésie et évaluer la possibilité de tester d'autres allergènes. Sur la fiche d'anesthésie, c'était le bleu patenté qui était inscrit comme ayant été injecté, et non pas le bleu de méthylène, tel qu'indiqué sur le compte rendu chirurgical. Nous avons alors revu la patiente pour faire les TC au bleu patenté, qui se sont avérés positifs.

La deuxième patiente était une dame de 43 ans, sans antécédent d'atopie, qui a subi une tumorectomie pour un cancer du sein droit avec exérèse des ganglions sentinelles. La patiente avait déjà bénéficié de deux AG pour polypectomie de l'endomètre et amygdalectomie, sans aucune complication anesthésique. Elle avait également subi par le passé des anesthésies locales pour exérèse de dents de sagesse sans particularité. Lors sa dernière intervention, selon la fiche d'anesthésie et le compte rendu de l'anesthésiste, la patiente a reçu les médicaments suivants dans l'ordre d'injection : sulfate de magnésium, xylocaïne, sufentanil, kétamine, dexaméthasone, propofol, atracurium, céfazoline, paracétamol, ropivacaine, bleu de méthylène, chlorhexidine, et kétoprofène. Environ une heure après l'induction, elle a présenté une instabilité hémodynamique brutale avec hypotension à 55/45 mmHg, sans éruption cutanée décelée sous les champs opératoires. Les médicaments en cours d'administration ont alors été suspendus, soit le paracétamol et le kétoprofène. Il y a eu remplissage vasculaire et perfusion de noradrénaline, de 50mcg/h à 800mcg/h, administration de dexchlorphéniramine, méthylprednisolone, et dexaméthasone. Comme la tension artérielle s'est progressivement stabilisée, il n'y a pas eu d'utilisation d'adrénaline. L'intervention fut reprise après stabilisation hémodynamique sous noradrénaline 500mcg/h. Lors du retrait des champs, environ deux heures après la chute tensionnelle, une éruption cutanée majeure de l'hémicorps supérieur jusqu'aux cuisses a été notée, de même qu'une coloration bleutée de son visage. Les investigations allergologiques ont été débutées un mois après (Tableau 1). Les TC au bleu de méthylène étaient négatifs.

Nous avons ensuite recontacté l'équipe d'anesthésistes et de chirurgiens pour identifier une possible erreur dans la liste des médicaments, en particulier concernant les bleus. Dans le compte rendu opératoire, le chirurgien a signalé l'injection de bleu patenté, et non pas de bleu de méthylène tel que mentionné dans la fiche d'anesthésie. Les TC au bleu patenté ont été faits et étaient positifs en prick. Deux mois après le bilan d'allergie, notre patiente a subi sans complication une chirurgie de curage axillaire sous AG sans injection de colorant. À la fin du bilan allergologique, une carte d'allergique a été remise à chaque patiente et des déclarations à la pharmacovigilance et au GERAP ont été faites.

Discussion

Dans la dernière enquête publiée du GERAP, les colorants sont devenus la 3^{ème} cause la plus fréquente d'anaphylaxie peropératoire [6].

Le bleu patenté et le bleu isosulfan ont une forte homologie structurale et le deuxième est l'isomère du premier. Une réactivité croisée est donc attendue [2,8,13]. L'utilisation de bleu patenté et de bleu isosulfan est associée plus fréquemment à des réactions d'HS immédiates [9]. Le bleu de méthylène, qui a une structure moléculaire différente, est également un colorant efficace pour le repérage des ganglions sentinelles en chirurgie oncologique [3] ou de façon à repérer les fistules et lâchage de sutures. Aucune réactivité croisée n'est attendue avec les deux premiers [13]. Dans la littérature, des réactions cutanées locales, parfois sévères avec des nécroses gangréneuses ont été décrites à l'administration sous-cutanée de bleu de méthylène et **sont dues à des injections trop superficielles et à un effet de vasoconstriction** [17]. Des réactions d'HS immédiates impliquant le bleu de méthylène semblent être plus rares, mais ont tout de même été décrites [10].

Nos deux patientes ont présenté des réactions d'HS peropératoires avec augmentation significative de la tryptase pendant l'épisode. Dans les deux cas, les réactions présentées étaient de grade III [7], soit des réactions sévères, tel que souvent décrites avec les bleus [5,11-12]. Dans le cas de la première patiente, la réaction est survenue trente minutes après l'injection du bleu. Ce délai retardé (pour une réaction peropératoire) a déjà été décrit pour les colorants bleus [5-6,11]. Dans le cas de la deuxième patiente, la chronologie est plus imprécise, mais la réaction est survenue environ une heure après l'induction. La coloration bleutée du visage présentée par la deuxième patiente apparaît comme un indice évoquant la cause de la réaction. En effet, une urticaire bleutée a été décrite lors des réactions aux bleus [11]. La deuxième patiente a nécessité une perfusion de noradrénaline alors que l'adrénaline était davantage indiquée.

Le caractère problématique de la nomenclature des bleus dans les documents peropératoires a déjà été évoqué [2,13]. D'autres cas décrits dans la littérature rapportaient également des erreurs concernant la documentation du bleu injecté [18]. Bien que la solution idéale au problème d'identification des bleus soit une meilleure tenue de dossier, réaliser de façon systématique des tests cutanés avec les trois principaux bleus, soit le bleu patenté, le bleu isosulfan et le bleu de méthylène, tel que réalisé par Scherer et al. [13] peut remédier au problème, tout en permettant l'identification d'alternatives sécuritaires. **Toutefois, vue la proximité structurale entre le bleu isosulfan et le bleu patenté et les réactivités croisées entre les deux, il est peu probable que l'un puisse servir d'alternative suite à une réaction d'HS avec l'autre. Ainsi, tester seulement le bleu de méthylène à la recherche d'une alternative dans le contexte d'une HS avérée au bleu isosulfan ou au bleu patenté apparaît adéquat.**

Il est important de mentionner que bien que le bleu de méthylène soit le colorant généralement utilisé en chromoendoscopie pour le marquage des tissus, tandis que le bleu patenté et le bleu isosulfan sont plutôt utilisés pour la lymphographie, il n'existe pas de recommandations strictes et chaque bleu peut être utilisé dans un contexte comme dans l'autre. La patiente 1 a d'ailleurs eu un marquage de tissus par le bleu patenté. **Pour la patiente 2, il aurait ainsi été possible de réaliser le curage avec un repérage par le bleu de méthylène, d'où l'importance de tester un colorant alternatif tel que dit précédemment.**

Dans les deux cas, aucune exposition antérieure n'était documentée au dossier. L'absence de sensibilisation préalable a déjà été décrite par d'autres auteurs [13]. Ces derniers émettaient l'hypothèse que la sensibilisation puisse survenir lors d'exposition aux bleus dans des produits de la vie courante, comme dans des cosmétiques, médicaments, peintures ou alors dans la **confiserie**.

Conclusion

La mauvaise identification des agents ou des médicaments dans le dossier peropératoire peut entraîner un diagnostic allergologique incorrect qui peut mettre les patients en danger si réexposition. Par conséquent, un dossier peropératoire complet et détaillé avec toutes les informations précises pendant la chirurgie est une condition essentielle afin d'effectuer un bilan d'allergie approprié. De plus, la suspicion clinique et la remise en question par les allergologues des informations reçues face à des résultats négatifs ou inattendus sont de la plus grande importance. Nous voudrions ainsi mettre en garde les allergologues, les anesthésistes et les chirurgiens quant au risque d'identification incorrecte des colorants bleus. La discussion avec les anesthésistes et les chirurgiens peut s'avérer nécessaire afin d'identifier le bleu utilisé. Nous proposons de tester systématiquement plusieurs bleus.

Références

- 1- Tsopeles C et Sutton R. Why Certain Dyes Are Useful for Localizing the Sentinel Lymph Node. J Nucl Med. 2002;43:1377-1382.
- 2- Scherer K et Bircher A J. Blue dyes in medicine – a confusing terminology. Contact Dermatitis 2006 ; 54: 231–232.
- 3- Blessing WD, Stoller AJ, Teng SC, Bolton JS, Fuhrman GM. A comparison of methylene blue and lymphazurin in breast cancer sentinel node mapping. Am J Surg 2002;184:341-5.
- 4-Zheng F, Barthel G, Collange O, Montémont C, Thornton SN, Longrois D et al. Methylene blue and epinephrine: a synergistic association for anaphylactic shock treatment. Crit Care Med 2013;41(1):195-204.**
- 5- Harper NJN, Cook TM, Garcez T, Farmer L, Floss K, Marinho S et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6). Br J Anaesth, 2018;121(1):159e171

- 6- Tacquard C, Collange O, Gomis P, Malinovsky JM, Petitpain N, Demoly P et al. Anaesthetic hypersensitivity reactions in France between 2011 and 2012: the 10th GERAP epidemiologic survey. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2017;61:290-299.
- 7- Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;26:466-469.
- 8- Wohrl S, Focke M, Hinterhuber G, Stingl G, Binder M. Near-fatal anaphylaxis to patent blue V. *Br J Dermatol* 2004;150:1037-8.
- 9- Montgomery LL, Thorne AC, Van Zee KJ, et al. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg* 2002;95:385-388.
- 10- Dewachter P, Mouton-Faivre C, Trechot P, Lleu JC, Mertes PM. Severe anaphylactic shock with methylene blue instillation. *Anesth Analg* 2005;101:149-50.
- 11- Mertes PM, Malinovsky JM, Mouton-Faivre C, et al. Anaphylaxis to dyes during the perioperative period: Reports of 14 clinical cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:348-52.
- 12- Low AE, McEwan JC, Karanam S, North J, Kong KL. Anaesthesia-associated hypersensitivity reactions: seven years' data from a British bi-specialty clinic. *Anaesthesia* 2016;71:76e84
- 13- Scherer K, Studer W, Figueiredo V, Bircher A J. Anaphylaxis to Isosulfan Blue and cross-reactivity to Patent Blue V. Case report and review of the nomenclature of vital blue dyes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:497-500
- 14-Société française d'anesthésie et de réanimation. Prévention du risque allergique peranesthésique. Recommandations pour la pratique clinique. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30:212-2.
- 15- Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68:702-12.
- 16- Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, Dewachter P, Garcez T, Kopac P, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy* 2019;74:1872-84.
- 17- Salhab M, Al Sarakbi W, Mokbel K. Skin and fat necrosis of the breast following methylene blue dye injection for sentinel node biopsy in a patient with breast cancer. *Int Sem Surg Oncol* 2005;2:26.
- 18-Martín-Lázaro J, Núñez-Orjales R, Battikhi-Precedo N, López-Freire S, Carballada-González F. Allergy to blue dye. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016;26:38

Investigations Allergènes	Patiente 1	Patiente 2
Tryptasémie*	H1 : 11,7 µg/L	H1 : 10,9 µg/L
	H2 : 25,5 µg/L	H2 : 18,3 µg/L
	Basale (J30) : 4,9 µg/L	Basale (J30) : 3,8 µg/L
Histaminémie (lors de la réaction)	100 nmol/l	NA
Latex	Négatif (TC, IgE spécifiques)	Négatif (TC, IgE spécifiques)
Antiseptique Bétadine Chlorhexidine	Douche bétadinée, sans réaction /	/ Négatif (TC, IgE spécifiques)
Anesthésique général Propofol Kétamine Atracurium Sulfate de magnésium Sufentanyl** IgE Ammonium quaternaire	Négatif (TC) / / / / / /	Négatif (TC) Négatif (TC) Négatif (TC) Négatif (TC) Administré à plusieurs reprises Négatif
Anesthésique local Lidocaïne Ropivacaïne	Négatif (TC, TP) /	Négatif (TC, TP) Négatif (TC, TP)
Antibiotique Cefazoline	/	Négatif (TC, TP)
Colorants Bleu de méthylène - Prick test (5mg/ml)*** - IDR (0,1mg/ml) Bleu patenté - Prick test (25mg/ml) - IDR (0,25mg/ml)	Négatif Négatif Positif Positif	Négatif Négatif Positif NA
Autres médicaments Paracétamol Kétoprofène Méthylprednisolone Dexaméthasone	/ / / /	Négatif (TC, TP) Négatif (TC, TP) Négatif (TC, TP) Négatif (TC, TP)

IDR, intradermo-réaction ; NA, non applicable ; TC, tests cutanés ; TP, test de provocation ; /, non testé car non-utilisé

*Le dosage de la tryptase sérique a été effectué par la technique d'ImmunoCAP® Fluorescence Enzyme Immune Assay (Thermo Fisher Scientific, Phadia)

** Bien qu'utilisé lors de la réaction, le Sufentanyl n'a pas été considéré comme potentiellement responsable du fait des injections multiples avant et après la réaction

*** Le prick-test a été réalisé à une concentration moindre que celle recommandée [13,15], car c'était la seule concentration disponible. L'IDR a toutefois été réalisé à la concentration recommandée [13-15].

Tableau 1. Bilan allergologique réalisé dans le cas de chaque patiente.