

## **Risques et précautions lors de l'utilisation des colorants pour l'angiographie en ophtalmologie.**

*Rédigé avec l'aide de David GAUCHER, Paul-Michel MERTES, validé par la Société Française d'Ophtalmologie (SFO), le Club Francophone des Spécialistes de la Rétine (CFSR), la Société Française de la Rétine (SFR), la FFM et de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation.*

### **Introduction**

Les colorants vitaux sont utilisés depuis de longues années dans de très nombreuses applications. L'augmentation de leur utilisation dans le domaine médical est responsable d'une augmentation du nombre de cas d'anaphylaxie ou d'hypersensibilité. Ce risque et les particularités cliniques des effets secondaires des colorants doivent être connus des praticiens. En ophtalmologie, la fluorescéine est responsable de réactions pouvant parfois entraîner la mort (1, 2). Depuis 2005, et l'annonce par l'ANSM (Agence Nationale pour la sécurité du médicament) (3) d'une augmentation des cas d'effets indésirables graves suite à la distribution en France de la fluorescéine AK-Fluor, une mise en garde a été faite contre la réalisation d'angiographies à la fluorescéine en raison du risque allergique et recommande de limiter ce type d'examen à certaines indications indiscutables. L'HAS (la haute autorité de santé) a élaboré avec le soutien de la SFO (Société Française d'ophtalmologie) une fiche d'information dans laquelle ce risque est expliqué et propose une prémédication orale pour "prévenir ou limiter les réactions d'intolérance", comme il était coutume de le faire avant la prise de produit de contraste iodés (4). Malgré la pratique courante par les ophtalmologistes de la prémédication avant la réalisation d'une angiographie à la fluorescéine, les mécanismes des réactions d'hypersensibilité à la fluorescéine restent mal connus et l'intérêt d'une telle pratique n'est pas clairement démontré. A l'heure actuelle, la prémédication par glucocorticoïdes avant utilisation de produits de contraste iodés n'est recommandée qu'en cas d'allergie connue ou suspectée à ces produits (5), l'intérêt de la prémédication dans le cadre des angiographies à la fluorescéine n'a pas été réévalué. Ce document a pour but de faire le point sur les connaissances des phénomènes d'hypersensibilité ou d'allergie aux colorants en ophtalmologie.

## 1. La fluorescéine

Cette substance a été découverte et synthétisée par Adolf von Baeyer en 1871. Il l'a synthétisée à partir de résorcine et d'anhydride phtalique et l'a dénommée résorcinphthaléine. L'utilisation du nom « fluorescéine » remonte à 1878. La fluorescéine est constituée de deux molécules de phénols liées à un cycle pyrane lui-même relié à un acide benzoïque, son poids moléculaire est de 376 daltons. Cette substance acide dérivée du xanthène est de couleur rougeâtre mais a des propriétés fluorescentes. Son spectre d'émission se situe dans le jaune-vert (530nm) lorsqu'elle est excitée par la lumière bleue (488nm). Cette propriété est utilisée dans de nombreux domaines : industriels, biologie moléculaire, hydrobiologie. En ophtalmologie elle est utilisée depuis les années 60 pour réaliser des angiographies rétiniennes (6).

### *Incidence des Effets secondaires*

Dans la plupart des études, les effets secondaires sont classés selon leur degré de gravité. De manière générale, les manifestations cutanées locales (urticaire, érythème, prurit), digestives (nausées, vomissements), respiratoires transitoires et ne nécessitant pas de traitement particulier (dyspnée, wheezing), sont considérées comme de gravité légère. Les effets secondaires modérés nécessitent un traitement mais ne mettent pas en danger le patient (urticaire, syncopes, fièvre, paralysie...). Les manifestations classées comme sévère nécessitent un traitement urgent et mettent directement la vie du patient en jeu. En général ce sont les atteintes respiratoires et/ou hémodynamiques (dyspnée, bronchospasme, hypotension, perte de connaissance et arrêt cardiorespiratoire) (7). Le manque d'homogénéité dans l'évaluation et la classification des différents effets secondaires explique en partie les grandes variations d'incidence d'une étude à l'autre.

Dès 1968, une étude française a rapporté des effets indésirables à l'angiographie à la fluorescéine (8). En 1974, Hayreh rapportait 3 cas d'urticaire sur 2000 patients injectés. Il insistait sur la possibilité de malaises vagues non forcément liés à la fluorescéine elle-même (9). En 1980, un article de review estimait le risque d'incident sévère à 0.4% (10). Ceux-ci incluaient des malaises vagues, des bronchospasmes, des arrêts circulatoires ou respiratoires, des infarctus du myocarde. Les incidents mineurs étaient quant à eux estimés à environ 10%, notamment la survenue de nausées et de vomissements. Cette revue insistait sur le faible risque d'allergie à la molécule. Enfin, une des plus grandes études de suivi reste celle de Yannuzzi, publiée en 1986 sur 222000 angiographies. Elle rapportait une fréquence d'hypersensibilité sévère de 1 cas sur 1900 et un seul cas de mort sur les 222000 examens réalisés (7).

Il semble d'après des études plus récentes (11-13) que le risque de réactions sévères n'a pas varié dans le temps (0; 0.16 et 0.38% respectivement).

Il est à noter qu'aucun effet indésirable n'a été rapporté en rapport avec la grossesse.

#### *Nature des réactions d'hypersensibilité*

Certaines réactions sont d'origine allergique vraie, c'est à dire médiée par des IgE dirigées spécifiquement contre la fluorescéine. Les IgE entraînent une dégranulation des mastocytes et des basophiles avec libération de tryptase et d'histamine, responsable des symptômes. On doit suspecter une réaction allergique devant une urticaire, un exanthème, un prurit, un angio-œdème (Œdème de Quincke) ou un bronchospasme mimant un asthme (tableau 1)(14). Quelques cas de « vrais » chocs anaphylactiques à la fluorescéine ont été démontrés dans la littérature grâce à des tests cutanés positifs à la fluorescéine (15-18). Deux cas ont d'ailleurs subi un deuxième examen après une désensibilisation efficace (17, 18). Les anaphylaxies existent mais semblent être extrêmement rares puisque des études montrent un taux de positivité des test cutanés avant angiographie de 1/1037 (13) et 1/153(16). Ces tests n'ont pas montré de valeur prédictive quant au risque de réaction ou à sa gravité. Le phénomène d'anaphylaxie implique un contact préalable avec la fluoresceine, pour la phase dite de sensibilisation à l'allergène. Il est à noter que dans ces études, 2 patients sur 3 étaient positifs aux *prick test* (spécifique de l'allergie à IgE) bien qu'aucun d'eux n'ait déjà eu d'angiographie. Ceci suggère que la sensibilisation à la fluorescéine pourrait survenir par d'autres biais que l'angiographie et/ou l'injection de colorant IV. La sensibilisation pourrait se faire lors de test cornéens à la fluorescéine (11).

La majorité des réactions d'hypersensibilité immédiate est donc non allergique. Ces réactions autrefois appelées anaphylactoïdes se traduisent par des symptômes ressemblant à ceux de l'allergie (tableau 1), mais souvent de moindre importance. Divers mécanismes sont impliqués. Le plus connu est celui de l'histamino-libération non spécifique, liée comme dans l'anaphylaxie à la dégranulation des mastocytes et des basophiles. Cette dégranulation n'est pas médiée par des IgE et peut être due à l'action directe d'un médicament ou d'une molécule (par le biais de récepteurs membranaires par exemple). Les patients atopiques sont plus souvent sujet à l'histamino-libération non spécifique. Les autres mécanismes sont moins connus mais expliquent aussi la fréquence et la variabilité des symptômes : accumulation de bradykinine, synthèse de leucotriènes, activation du complément (14). Les phénomènes d'histamino-libération non spécifique sont rapportés pour la fluorescéine, mais son mode d'action est inconnu. Il est de plus parfois difficile de

distinguer les manifestations vagues fréquentes au cours d'une angiographie de manifestations légères dues à une histamine libération non spécifique.

Beaucoup d'études rétrospectives soulignent que le risque de survenue d'une réaction à la fluorescéine est accru en cas d'antécédents d'allergie quelqu'ils soient (11, 19). Une étude prospective a également montré que la survenue de réactions d'hypersensibilité légère ou modérée était plus importante chez les diabétiques et allergiques (12) mais cette étude utilisait un produit contenant 25% de fluoresceine, alors qu'en France seule la fluoresceine 10% est disponible. Ces résultats n'ont par ailleurs pas été retrouvés dans une autre étude prospective récente où ni l'atopie ni des examens angiographiques précédents n'augmentaient le risque de réaction (13). Enfin une rapide revue de la littérature précise qu'aucune donnée n'indique des accidents chez des patients allergiques aux crustacés (20).

#### *Intérêt de la prémédication et précautions d'emploi*

Actuellement la prémédication peut être proposée selon les recommandations de l'HAS, particulièrement en cas d'antécédents d'allergie ou d'atopie, de traitement par beta bloquant, d'asthme ou de réactions d'hypersensibilité au produit lors de précédents examens (4). L'information de l'HAS précise que la prémédication n'empêche pas la survenue de réaction grave. Il n'y a actuellement pas de preuve de l'intérêt de la prémédication, aucune étude n'a comparé la survenue d'effets indésirables avec et sans prémédication. Elle peut faire appel à un traitement *per os* la veille et/ou le jour de l'examen de corticoïde, d'antihistaminiques (21) ou les deux. Certains préconisent une injection intraveineuse d'hydrocortisone avant l'examen. La fiche de la fluorescéine sodique Faure à 10% dans le Vidal ne contre-indique l'utilisation de ce médicament que dans le cas d'hypersensibilité à la fluorescéine ou à un de ses excipients.

Elle rappelle qu'un interrogatoire doit être fait avant à la recherche de facteur de risque d'hypersensibilité (Asthme, allergie à des médicaments, aux crustacés...) et de facteurs aggravant en cas de choc anaphylactique (prise de Beta Bloquants). Dans tous les cas, un matériel de réanimation doit être disponible et la voie d'abord doit être maintenue pendant au moins 5 minutes en cas d'éventuel accident.

Ces recommandations se basent sur les résultats d'études plus ou moins anciennes et rétrospectives (7, 11, 18). La seule étude prospective utilisant la fluorescéine à 10% ne retrouve pas de facteur favorisant les réactions d'hypersensibilité, y compris les antécédents d'allergie/atopie (13). Il est intéressant de noter que dans les recommandations au Royaume Uni concernant la DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge), le chapitre sur l'angiographie à la fluorescéine précise qu'il faut obtenir le consentement et les antécédents du patient, en revanche, l'utilisation de la prémédication (anti histaminique) n'est

recommandée qu'en cas d'antécédent de réaction minime lors d'un examen angiographique précédent (22).

## **2. Vert d'indocyanine (ICG)**

L'ICG est un colorant soluble dans l'eau, avec un poids moléculaire de 776 kD, (celui de la fluorescéine est de 376), ce qui explique en partie sa faible diffusion. La forte liaison aux protéines plasmatiques (98%) de l'ICG favorise la visibilité des vaisseaux choroïdiens et explique sa faible exsudation à travers les parois des vaisseaux sanguins, même à travers les pores des vaisseaux choroïdiens. L'élimination du colorant se fait par excrétion hépatique, très rapidement avec un taux initial d'excrétion de 18 à 25%, entraînant une demi vie plasmatique de 2 à 3 minutes avec très peu de recirculation décelable. La molécule d'ICG elle-même ne contient pas d'iode, mais certains procédés de fabrication utilisent de l'iode au cours de certaines étapes, dont des résidus peuvent persister dans le produit final. Un laboratoire français (Serb) a développé un procédé spécial de synthèse sans iode pour obtenir la même molécule dite d'infracyanine qui donne excellente qualité d'image et sans risque anaphylactique. L'infracyanine est la principale molécule utilisée en France pour l'angiographie en ICG.

### *Effets secondaires*

L'ICG a la réputation de ne pas avoir d'effets secondaires. Peu d'études rapportent des accidents graves suite aux angiographies à l'ICG (23-26). En 1994, Hope-Ross et al. notaient toutefois sur 1226 patients (1923 examens), 0,15% de réactions minimes, 0,2% de réactions modérées et 1 seule (0,05%) réaction sévère (25). Une autre étude rapportait 0,34% de réactions sur 3774 examens ICG dont 2 chocs hypotensifs (24). Aucun accident mortel n'a été décrit et ces études n'ont pas cherché la nature allergique ou non des réactions.

## **3. Analogie avec les produits de contraste iodés**

On peut faire une analogie entre les réactions d'hypersensibilité aux produits de contraste iodés et celles à la fluorescéine ou à l'ICG. En 1998, la société française d'anesthésiologie et de réanimation (SFAR) indiquait dans une actualisation que les preuves d'efficacité de la prémédication étaient insuffisantes mais qu'il était légitime de la proposer chez les sujets à risque. Dans cette revue, le terme de patient à risque comprenait les patients avec antécédent de réaction anaphylactoïde aux produits de contraste iodés mais aussi les patients atopiques, les insuffisants cardiaques. Depuis 2009 (27), la société de radiologie (SFR) n'incite plus dans ses recommandations à prémédiquer. Elle oppose les réactions

d'hypersensibilité non allergique dues à une histamino-libération non spécifique à l'hypersensibilité allergique.

En cas de réaction au produit, elle recommande la recherche du type de réaction par la mesure des concentrations plasmatiques d'histamine et de tryptase (augmentées en cas d'allergie (28)) et par des tests cutanés 6 semaines à 6 mois après l'incident. En cas d'allergie spécifique au produit, aucune prévention ne peut être efficace et le produit ne doit pas être réutilisé. Notons que la fiche précise que l'asthme et l'atopie peuvent accroître le risque d'hypersensibilité non allergique et que les anti histaminiques H1 pourraient diminuer les symptômes mineurs ou modérés des réactions (grade 1 et 2 de la classification de Ring et Messmer (29)). Les effets positifs d'une telle prémédication ne sont pas établis concernant les accidents graves (grade 3 et 4 de la classification de Ring et Messmer (29)) (Tableau 1). Cette fiche reprend les conclusions d'une revue complète sur le sujet parue en 2009 dans la revue de médecine interne (30) qui conclue clairement à une absence d'intérêt à la prémédication pour diminuer le risque d'accident allergique aux produits de contraste iodés. Cette attitude a été partiellement reprise dans la réévaluation par la commission de transparence de l'HAS des produits de contraste iodés en mai 2013 (5) où la prémédication par corticoïde n'est proposée qu'en cas d'allergie connue ou suspectée, sans certitude quant à son efficacité.

## **Conclusion**

**Des accidents d'hypersensibilité immédiate sont décrits au décours des examens angiographiques à la fluorescéine et dans une moindre mesure au vert d'indocyanine. Ces réactions d'hypersensibilité peuvent être parfois sévères. La majorité des accidents sont mineurs. Ils sont aussi pour la plupart liés à des hypersensibilités non allergiques. Les cas d'allergie vraie existent. Devant toute réaction suspecte d'allergie, c'est à dire**

- un urticaire
- un exanthème,
- un prurit,
- un angio-œdème (Œdème de Quincke),
- un bronchospasme

**un bilan sanguin avec dosage de l'histamine et des tryptases devrait être réalisé en urgence, un bilan allergologique avec des tests cutanés doit également être programmé pour incriminer le colorant responsable. Il n'y a pas de preuve suffisante dans la littérature concernant l'efficacité de la prémédication pour diminuer le risque d'accident grave. Son utilisation ne devrait pas être systématique mais éventuellement**

proposée aux patients atopiques, plus à risque d'histamino-libération non spécifique. Elle consiste alors uniquement à des antihistaminiques de type anti H1 2 heures avant l'examen. A contrario, en l'absence de preuve d'efficacité, elle ne devrait pas être utilisée en cas d'antécédent d'accident lors d'un examen antérieur, sans un bilan allergologique préalable.

## Bibliographie

1. Gomez-Ulla F, Gutierrez C, Seoane I. Severe anaphylactic reaction to orally administered fluorescein. *Am J Ophthalmol*. 1991 Jul 15;112(1):94.
2. Fineschi V, Monasterolo G, Rosi R, Turillazzi E. Fatal anaphylactic shock during a fluorescein angiography. *Forensic Sci Int*. 1999 Mar 15;100(1-2):137-42.
3. ANSM. Recommandations concernant la fluorescéine injectable, 2005; (3 janvier 2005): Available from: <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Recommandations-concernant-la-fluoresceine-injectable>.
4. Haute Autorité de Santé (HAS). Fiche d'information sur l'angiographie à la fluorescéine, 2009: Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/fiche\\_dinformation\\_sur\\_langiographie\\_a\\_la\\_fluoresceine.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/fiche_dinformation_sur_langiographie_a_la_fluoresceine.pdf).
5. Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de Transparence (Avis du 15 mai 2013) : Réévaluation des Produits de Contraste Iodés, 2013: Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/00\\_produits\\_iodes\\_reeval\\_synthese\\_avis3.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/00_produits_iodes_reeval_synthese_avis3.pdf).
6. Novotny HR, Alvis DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation*. 1961 Jul;24:82-6.
7. Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindel LJ, Sobel RS, Costanza MA, Shields W, et al. Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology*. 1986 May;93(5):611-7.
8. Amalric P, Biau C, Fenies MT. [Incidents and accidents during fluorescein angiography]. *Bull Soc Ophtalmol Fr*. 1968 Dec;68(12):968-73.
9. Hayreh SS. Recent advances in fluorescein fundus angiography. *Br J Ophthalmol*. 1974 Apr;58(4):391-412.
10. Fyhtche TJ, Shilling JS, Chisholm IH, Federman JL. Indications for fluorescein angiography in disease of the ocular fundus: a review. *J R Soc Med*. 1980 May;73(5):362-5.
11. Kwan AS, Barry C, McAllister IL, Constable I. Fluorescein angiography and adverse drug reactions revisited: the Lions Eye experience. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2006 Jan-Feb;34(1):33-8.
12. Lira RP, Oliveira CL, Marques MV, Silva AR, Pessoa Cde C. Adverse reactions of fluorescein angiography: a prospective study. *Arq Bras Oftalmol*. 2007 Jul-Aug;70(4):615-8.
13. Kalogeromitros DC, Makris MP, Aggelides XS, Mellios AI, Giannoula FC, Sideri KA, et al. Allergy skin testing in predicting adverse reactions to fluorescein: a prospective clinical study. *Acta Ophthalmol*. 2011 Aug;89(5):480-3.
14. Mertes PM, Karila C, Demoly P, Auroy Y, Ponvert C, Lucas MM, et al. [What is the reality of anaphylactoid reactions during anaesthesia? Classification, prevalence, clinical features, drugs involved and morbidity and mortality]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2011 Mar;30(3):223-39.
15. Lopez-Saez MP, Ordoqui E, Tornero P, Baeza A, Sainza T, Zubeldia JM, et al. Fluorescein-induced allergic reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998 Nov;81(5 Pt 1):428-30.
16. Trindade-Porto C, Alonso-Llamazares A, Robledo T, Chamorro M, Dominguez J, Plaza A, et al. Fluorescein-induced adverse reaction. *Allergy*. 1999 Nov;54(11):1230.

17. Nucera E, Schiavino D, Merendino E, Buonomo A, Roncallo C, Pollastrini E, et al. Successful fluorescein desensitization. *Allergy*. 2003 May;58(5):458.
18. Knowles SR, Weber EA, Berbrayer CS. Allergic reaction to fluorescein dye: successful one-day desensitization. *Can J Ophthalmol*. 2007 Apr;42(2):329-30.
19. Su Z, Ye P, Teng Y, Zhang L, Shu X. Adverse reaction in patients with drug allergy history after simultaneous intravenous fundus fluorescein angiography and indocyanine green angiography. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012 Aug;28(4):410-3.
20. Awan A, Yang YC. Shellfish allergy: a contraindication for fundus fluorescein angiography; misconception or reality. *Eye (Lond)*. 2006 Dec;20(12):1383-4.
21. Ellis PP, Schoenberger M, Rendi MA. Antihistamines as prophylaxis against side reactions to intravenous fluorescein. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1980;78:190-205.
22. Royal College of Ophthalmologists. Age-Related Macular Degeneration: Guidelines for management. 2013: Available from: <http://www.rcophth.ac.uk/page.asp?section=451&sectionTitle=Clinical+Guidelines>.
23. Wolf S, Arend O, Schulte K, Reim M. Severe anaphylactic reaction after indocyanine green fluorescence angiography. *Am J Ophthalmol*. 1992 Nov 15;114(5):638-9.
24. Obana A, Miki T, Hayashi K, Takeda M, Kawamura A, Mutoh T, et al. Survey of complications of indocyanine green angiography in Japan. *Am J Ophthalmol*. 1994 Dec 15;118(6):749-53.
25. Hope-Ross M, Yannuzzi LA, Gragoudas ES, Guyer DR, Slakter JS, Sorenson JA, et al. Adverse reactions due to indocyanine green. *Ophthalmology*. 1994 Mar;101(3):529-33.
26. Olsen TW, Lim JI, Capone A, Jr., Myles RA, Gilman JP. Anaphylactic shock following indocyanine green angiography. *Arch Ophthalmol*. 1996 Jan;114(1):97.
27. Société Française de Radiologie (SFR). Fiche de recommandation pour la pratique clinique. Produits de contraste et Allergie: Hypersensibilité de type immédiat. 2009: Available from: [http://www.sfrnet.org/Data/upload/documents/CIRTACI/Fiche Allergie 29 09 2009.pdf](http://www.sfrnet.org/Data/upload/documents/CIRTACI/Fiche%20Allergie%2029%2009%202009.pdf).
28. Laroche D, Gomis P, Gallimidi E, Malinovsky JM, Mertes PM. Diagnostic value of histamine and tryptase concentrations in severe anaphylaxis with shock or cardiac arrest during anesthesia. *Anesthesiology*. 2014 Aug;121(2):272-9.
29. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*. 1977 Feb 26;1(8009):466-9.
30. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Laroche D, Clement O. [Immediate allergy to iodinated contrast agents and prevention of reactions]. *Rev Med Interne*. 2009 Oct;30(10):872-81.