

Choc à l'ioxaglate (Hexabrix 320®) lors de coronarographies. À propos de deux cas

J. Valfrey^{1*}, G. Newinger², R. Arbogast³, G. Pauli¹

¹Service de pneumologie, hôpital Lyautey, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, BP 426, 67091 Strasbourg cedex, France ; ²service de pneumologie et de pathologie respiratoire, centre hospitalier de Mulhouse, 20, avenue du Docteur-Laennec, BP 1707, 68051 Mulhouse cedex, France ; ³unité de cardiologie interventionnelle, hôpital de Hautepierre, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, BP 426, 67091 Strasbourg cedex, France

(Reçu le 5 mars 2001 ; accepté le 7 décembre 2001)

Résumé

Les réactions immédiates aux produits de contraste iodés sont bien connues et largement décrites. Cependant, leur mécanisme physiopathologique reste controversé et plusieurs hypothèses ont été avancées : hyperosmolalité, histaminolibération non spécifique, activation du complément, anaphylaxie. Les auteurs rapportent deux observations personnelles de chocs anaphylactoïdes survenus lors de coronarographies après injection d'ioxaglate (Hexabrix 320®). Les tableaux cliniques s'apparentent à des manifestations anaphylactiques, compte tenu de la chronologie des manifestations cliniques, de la positivité des tests cutanés en immédiat et dans l'un des deux cas rapportés de la survenue d'une nouvelle réaction sévère malgré la prémédication par antihistaminiques H1 et corticoïdes. Une évaluation allergologique est indiquée après toute réaction sévère à un produit de contraste iodé afin de prévenir les accidents ultérieurs ; la prémédication peut être une fausse sécurité ; elle n'a pas empêché la survenue d'une réaction sévère dans une des observations rapportées. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

anaphylaxie / angioplastie coronaire / IgE / produits de contraste iodés / tests cutanés

Summary – Anaphylactic shock with ioxaglate during coronary angiography: two cases.

Immediate reactions to radio contrast media are rather well documented, but their physiopathological mechanism (hypertonicity, direct histamine release from mast cells and basophils, complement activation, anaphylaxis), remains a debated question. The authors report two anaphylactic shocks (grade 3, classification of Ring and Messmer) during coronary angiography with ioxaglate. Anaphylaxis is suggested by clinical history: chronology of accidents, symptoms, strong positivity of intradermal tests for ioxaglate (diluted 1:10000 and 1:1000) and in one case, recurrence of the symptoms. It appears that an allergological control must be performed after a severe reaction with radio contrast media, in order to prevent the occurrence of further accidents. Premedication may only provide apparent safety: it did not prevent a severe reaction in one of the two cases. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

anaphylaxis / coronary angioplasty / IgE / iodinated contrast media / skin tests

*Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : jocelyne.valfrey@chru-strasbourg.fr (J. Valfrey).

Les produits de contraste iodés, depuis leur première utilisation en 1929 par Swick et Von Lichtenberg [1] lors d'une urographie intraveineuse, sont très largement utilisés. Ils figurent parmi les médicaments les plus souvent injectés. Un individu reçoit en moyenne dans un pays industrialisé un produit de contraste iodé trois fois dans sa vie.

Tous les produits de contraste iodés actuellement disponibles, ioniques et non ioniques, quelle que soit leur formule chimique, exposent aux mêmes types d'incidents et d'accidents (Andem 1994).

Si les réactions immédiates aux produits de contraste iodés sont bien connues et largement décrites, leur mécanisme physiopathologique est toujours controversé. L'histaminolibération non spécifique est le mécanisme le plus généralement admis. L'anaphylaxie reste exceptionnelle : quelques rares cas ont été publiés dans la littérature [2].

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Les auteurs analysent deux observations personnelles de chocs survenus après injection d'ioxaglate (Hexabrix 320®), produit de contraste iodé ionique dimère hexaiodé de basse osmolalité (600 mosm/kg), lors de coronarographies.

L'ioxaglate est le produit de contraste iodé recommandé dans cette procédure, il réduit de plus de 50 % la fréquence des complications emboliques lors de l'angioplastie coronaire [3, 4].

Cas 1

Un homme âgé de 61 ans, atteint de bronchopneumopathie chronique obstructive, a présenté à deux mois d'intervalle, lors de l'exploration d'un angor instable une réaction de grade 3 selon la classification de Ring et Messmer [5] avec le même produit de contraste iodé : l'ioxaglate.

Lors de la première coronarographie réalisée en avril 1999, il a présenté dix minutes après le début de l'examen un état de choc associant un collapsus cardiovasculaire et un érythème généralisé, nécessitant des soins de réanimation. L'examen a été interrompu et l'évolution a été favorable sous traitement (adrénaline, oxygène, corticoïdes). L'angiographie objectivait une atteinte bitronculaire au niveau de la marginale gauche et de l'interventriculaire antérieure, la coronaire droite n'ayant pas pu être injectée.

À la tomoscintigraphie myocardique réalisée en mai 1999, concluant à une ischémie réversible de la circonflexe ou de la coronaire droite, il existait une indication formelle à réaliser une nouvelle coronarographie. L'étude bénéfice-risque était en faveur de cet examen et une nouvelle coronarographie était réalisée en juin 1999, après une préparation médicamenteuse associant méthylprednisolone et hydroxyzine instituée pendant trois jours.

Au moment de l'injection de la coronaire droite, l'examen a dû être arrêté devant l'apparition d'une réaction de grade 3 associant urticaire généralisée, œdème de Quincke, bronchospasme sévère et hypotension. L'évolution a été favorable sous traitement (oxygène, bêta-2 mimétiques, corticoïdes, éphédrine).

L'angiographie montrait une coronaire droite perméable, l'étude du bénéfice-risque était en faveur d'une procédure d'angioplastie de l'artère circonflexe. Cette procédure justifiait un bilan allergologique ayant notamment pour but la sélection d'un produit de contraste iodé non réactif.

Cas 2

Un homme âgé de 42 ans présentait une cardiopathie ischémique sévère qui a nécessité deux coronarographies et trois angioplasties de la coronaire droite en 1997 et en 1998, toutes réalisées avec le même produit de contraste iodé (ioxaglate).

Une nouvelle coronarographie était demandée en décembre 1998 devant un tableau clinique d'angor instable. Immédiatement après l'injection d'ioxaglate, le patient a présenté un état de choc associant un collapsus cardiovasculaire, un érythème généralisé et une dyspnée laryngée. L'évolution a été favorable après mise en route d'un traitement comportant de l'adrénaline, des corticoïdes et de l'oxygène.

Une évaluation allergologique s'avérait indiquée pour sélectionner un produit de contraste iodé non réactif pour entreprendre une procédure ultérieure.

RÉSULTATS DES BILANS ALLERGOLOGIQUES

Ces deux patients ont présenté un tableau de choc anaphylactoïde survenu dans les minutes qui ont suivi l'injection d'ioxaglate. L'interrogatoire et les tests cutanés aux pneumallergènes ne retrouvaient ni terrain atopique ni antécédent d'allergie médicamenteuse.

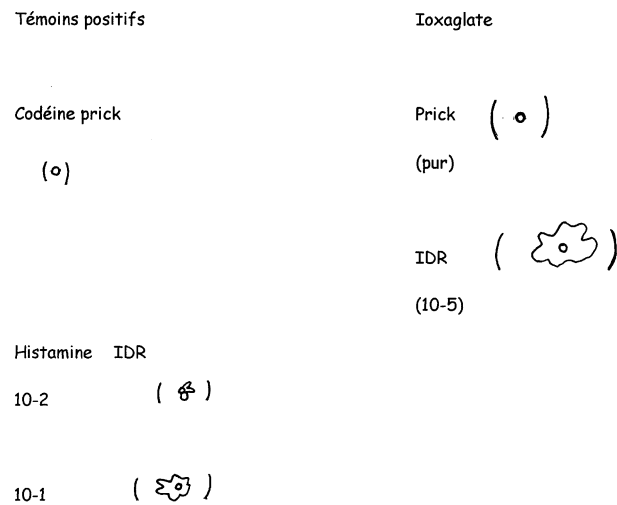


Figure 1. Tests cutanés du premier patient.

teuse. Aucun dosage de médiateurs sériques ou urinaires n'a été réalisé au moment de l'accident.

Dans les deux cas, les bilans allergologiques ont été réalisés au cours des deux mois suivant l'accident.

Les tests cutanés à l'ioxaglate ont été réalisés en prick-tests et en intradermoréactions (concentrations allant de 10-5 à la solution pure). Les intradermoréactions sont réalisées en injectant 0,15 mL de produit de contraste iodé afin d'obtenir une papule de 3 mm, elles sont positives si la papule est le double de celle du témoin positif.

Les réactions des tests cutanés à dix minutes ont été comparées à un témoin négatif (sérum physiologique) et à des témoins positifs (histamine et codéine). De plus, des tests cutanés à l'ioxaglate ont été réalisés chez cinq patients témoins ayant présenté des réactions de grade 1 lors d'injection de produit de contraste iodé ; ces tests ont toujours été négatifs.

Dans les deux cas, les autres causes d'anaphylaxie ont été éliminées, en particulier une allergie au latex par la réalisation de tests cutanés spécifiques.

Les tests cutanés étaient positifs pour l'ioxaglate chez ces deux patients.

Chez le premier patient (*figure 1*), le prick-test était positif au produit pur (papule de 14 mm alors que le témoin codéine n'a que 5 mm).

L'intradermoréaction était positive à la concentration de 10-5 (papule de 13 mm et érythème de 30 mm). Des intradermoréactions à des concentrations plus fortes n'ont pas été réalisées en raison de

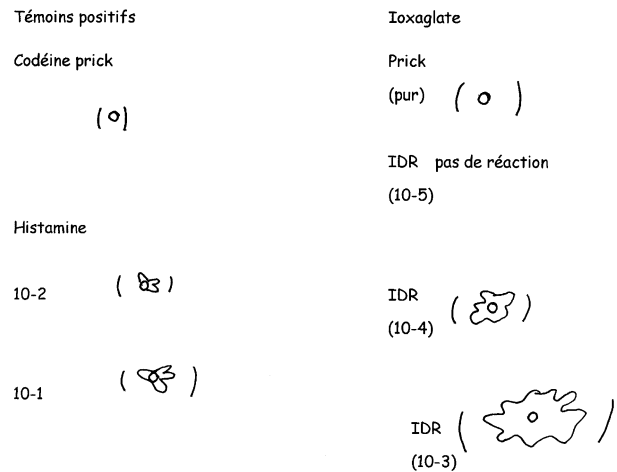


Figure 2. Tests cutanés du second patient.

l'apparition d'une gêne laryngée dans les cinq minutes qui ont suivi la réalisation des tests cutanés, celle-ci a fait l'objet d'une surveillance et a cédé au traitement par corticoïdes et antihistaminiques H1.

Chez le second patient (*figure 2*), le prick-test était positif au produit pur (papule de 17 mm alors que chez le témoin positif codéine elle n'avait que 6 mm).

L'intradermoréaction était positive dès la concentration de 10-4 (papule de 9 mm, érythème de 20 mm), les tests n'ont pas été poursuivis au-delà de la concentration de 10-3.

Les recherches d'IgE spécifiques (méthode RIA, Pr Guéant, Nancy) sont restées négatives pour l'ioxaglate chez les deux patients. La recherche d'une allergie croisée avec d'autres produits de contraste iodés était négative chez les deux patients (prick-tests et intradermoréaction aux concentrations de 10-5 à la concentration pure).

Ainsi chez le premier patient, une seule molécule a été testée en prick-test et en intradermoréaction à la demande de l'équipe de cardiologie interventionnelle. Il s'agit de l'ioméprol (Ioméron 300®), produit de contraste iodé non ionique monomère triodé de basse osmolalité. Cette molécule ne présente pas de différence significative par rapport à l'ioxaglate en ce qui concerne le risque ischémique aigu de la procédure d'angioplastie, selon une étude menée en double insu chez 2 000 patients de janvier 1996 à février 1997 [6].

Chez le second patient, quatre molécules ont été testées en prick-tests et en intradermoréactions : l'ioxitalamate méglumine sodium (Télébrix 35®),

Tableau I. Classification des produits de contraste iodés.

<i>Produits de contraste iodés</i>	<i>Classe</i>	<i>Iode (mg/mL)</i>	<i>Osmolalité (mOsm/kg à 37 °C)</i>	<i>Viscosité (CP) à 37 °C</i>
Tri-iodés de haute osmolalité				
Télébrix 35® (ioxitalamate méglumine sodium)	Ionique	350	2 130	8,5
Hexaiodés de basse osmolalité				
Hexabrix 320® (ioxaglate sodium)	Ionique	320	600	7,5
Hexaiodés iso-osmolaires				
Visipaque 320® (iodixanol)	Non ionique	320	290	11,4
Tri-iodés de basse osmolalité				
Iopamiron 370® (iopamidol)	Non ionique	370	796	9,4
Omnipaque 350® (iohexol)	Non ionique	350	780	10,6
Ioméron 300® (ioméprol)	Non ionique	300	521	4,5

produit de contraste iodé ionique triiodé de haute osmolalité (2 130 mosm/kg), l'iopamidol (Iopamiron 370®) et l'iohexol (Omnipaque 350®), produits de contraste iodés non ioniques monomères triiodés de basse osmolalité, l'iodixanol (Visipaque 320®), produit de contraste iodé non ionique dimère hexaiodé isoosmolaire (290 mosm/kg).

Le premier patient a bénéficié d'une angioplastie de la circonflexe en septembre 1999 avec utilisation d'ioméprol sans qu'aucune réaction secondaire ne survienne.

Chez le second patient, une nouvelle angiographie n'a pas été nécessaire jusque là.

DISCUSSION

Il existe deux classes de produits de contraste iodés, les ioniques et les non ioniques ([tableau I](#)).

Aucune molécule iodée n'offre de garantie absolue en matière de toxicité générale.

La plupart des publications montrent que la prévalence des accidents immédiats s'échelonnent de 4,6 à 8,5 %, tous types d'examen et de réactions confondus [7].

Dans la plupart des études, s'il a été montré que l'association corticoïdes et antihistaminiques diminuait globalement l'incidence des réactions générales après l'injection de produit de contraste iodé [8, 9], elle ne prévient pas la survenue de réactions modérées et/ou sévères chez certains patients.

Il y aurait globalement moins de réactions adverses avec les produits de contraste iodés non ioniques, mais les différences concernant la mortalité ne sont pas significatives [10]. Néanmoins, le choix du produit de contraste iodé se porte sur le groupe des pro-

duits de contraste iodés non ioniques, lorsqu'il existe des antécédents de réactions sévères.

Dans le cas particulier de l'angioplastie, la thrombose aiguë est une complication redoutée, cause majeure ou surajoutée de syndromes ischémiques aux conséquences cliniques souvent graves. Le risque de thrombose est dépendant du produit de contraste iodé utilisé, de l'importance des lésions vasculaires du patient et de la nature du matériel utilisé lors du cathétérisme. Les produits de contraste iodés ioniques provoquent moins d'occlusions aiguës que les non ioniques. Ils ont une action anticoagulante par inhibition de la synthèse de thrombine et par inhibition de la croissance du caillot fibrinoplaquettaire.

De nombreux travaux [11-13], après ceux de Fareed et al. [14], ont corrélé le risque potentiel de thrombose artérielle avec les produits de contraste iodés non ioniques (iohexol et/ou iopamidol) par rapport à l'utilisation de produits de contraste iodés ioniques (ioxaglate).

Une étude récente [6] menée en double insu chez 2 000 patients ayant bénéficié d'angioplasties coronaires de janvier 1996 à février 1997 n'a pas montré de différence significative en ce qui concerne le risque ischémique aigu entre ioxaglate (produit de contraste iodé ionique) et ioméprol (produit de contraste iodé non ionique). Ainsi, l'ioméprol peut être proposé comme alternative en cas d'intolérance à l'ioxaglate.

Les accidents allergiques aux produits de contraste iodés paraissent exceptionnels : les cas publiés dans la littérature sont résumés dans le [tableau II](#).

Sur le plan physiopathologique, il ne s'agirait pas d'allergie vraie à l'iode, mais d'une sensibilisation au cycle benzénique porteur des radicaux iodés. Cette

Tableau II. Revue des cas publiés d'anaphylaxie aux produits de contraste iodés.

	<i>Nbre de patients</i>	<i>Produits de contraste iodés</i>	<i>Clinique</i>	<i>Tests cutanés</i>	<i>IgE spécifiques (RIA)</i>
Sweeney 1983 [19]	26	NP	NP(réaction ancienne)	NF	+ 11/26
	5	NP	NP(réaction récente)	NF	+5/5 (méthode non précisée)
Kanny 1993 [20]	1	Ioxaglate	Arrêt cardiorespiratoire	IDR + 10-2	NF
Mouton 1997 [21]	1	Iopromide	Collapsus, bronchospasme	IDR+ 10-5	–
	1	Ioxaglate	Collapsus + urticaire généralisée	IDR + 10-2	–
Renaudin 1997 [18]	1	Ioxaglate	Collapsus, œdème facial	Prick + IDR+ 10-3	+
Laroche 1998 [16]	20	Ioxaglate	8 grade 1 et 2	+ 2/5	+ 3/19
		Ioxitalamate	12 grade 3 et 4	NP	
Laroche 2000 [17]	1	Ioxaglate	Collapsus, bronchospasme	Prick + IDR+ 10-4	+
Mouton 2000 [22]	1	Ioxaglate	Collapsus	IDR+ 10-3	NP
	1	Iopentol	Érythème généralisé + œdème pharyngé + collapsus	IDR+ 10-2	NP

NP : non précisé ; NF : non fait.

hypothèse a été proposée par Brasch [15], ce noyau benzénique halogéné étant également présent dans des herbicides, des pesticides, voire des additifs alimentaires.

Certains auteurs font état de la mise en évidence d'anticorps spécifiques vis-à-vis des produits de contraste iodés [16-19]. Dans l'étude de Laroche et al. [16], la cinétique de l'apparition des marqueurs mastocytaires (histamine plasmatique, tryptase sérique) est également en faveur d'un mécanisme médié par les IgE.

Les deux observations rapportées évoquent un tableau d'anaphylaxie malgré l'absence d'IgE spécifiques. Les arguments en faveur d'une réaction anaphylactique étant la chronologie des manifestations cliniques observées, l'existence d'une sensibilisation antérieure pour le second patient, la positivité des tests cutanés à faible concentration chez les deux patients, l'inefficacité de la prémédication et la survenue d'une réaction syndromique chez le premier patient.

CONCLUSION

L'étude de ces deux observations souligne l'intérêt de la réalisation d'un bilan allergologique systématique après la survenue d'une réaction sévère (grade 3 et/ou 4) lors de l'injection d'un produit de contraste iodé. Des tests cutanés à type d'intradermoréaction

doivent être réalisés de façon à éviter un nouvel épisode lors d'un prochain examen. La prémédication par corticoïdes et antihistaminiques peut être une fausse sécurité, dans notre expérience elle a fait la preuve de son inefficacité dans l'un des deux cas rapportés.

RÉFÉRENCES

- Swick M. The discovery of intravenous urography : historical and developmental aspects of the urographic media and their role in other diagnostic and therapeutic areas. Bull NY Acad Med 1966 ; 42 : 128-32.
- Kanny G, Moneret-Vautrin DA. Aspects immunoallergologiques des réactions anaphylactiques aux produits de contraste iodés. Rev Fr Allergol Immunol Clin 1996 ; 35 : 171-5.
- Espuglas E, Cequier A, Jara F, Mauri J, Soler T, Sala J, Sabate X. Risk of thrombosis during coronary angioplasty with low osmolality contrast media. Am J Cardiol 1991 ; 68 : 1020-4.
- Piessens JH, Stammen F, Vrolix MC, Glazier JJ, Benit E, De Geest H, et al. Effects of an ionic versus a nonionic low osmolar contrast agent on the thrombotic complications of coronary angioplasty. Cathet Cardiovasc Diagn 1993 ; 28 : 99-105.
- Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volumes substitutes. Lancet 1977 ; i : 466-9.
- Schröder R, Esch I, Ensslen R, Fach WA, Merle H, Scherer D, et al. A randomized trial comparing the impact of a nonionic (iomeprol) versus and ionic (ioxaglate) low osmolar contrast medium on abrupt vessel closure and ischemic complications after coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 1999 ; 33 : 395-402.
- Shehadi WH. Adverse reactions to contrast media. Radiology 1980 ; 137 : 299-302.
- Greenberger PA, Patterson R. The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high risk patients. J Allergy Clin Immunol 1991 ; 87 : 867-72.
- Lasser EC, Berry CC, Mishkin MM, Williamson B, Zheutlin N, Silverman JM. Pretreatment with corticosteroids to prevent

- adverse reactions to nonionic contrast media. *Am J Roentgenol* 1994 ; 162 : 523-6.
- 10 Katayama H, Yamaguchi K, Kosuka T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media : a report from the Japanese Committee on the safety of contrast media. *Radiology* 1990 ; 175 : 621-8.
 - 11 Grines CL, Schreiber TL, Savas V. A randomized trial of low osmolar ionic versus nonionic contrast media in patients with myocardial infarction or unstable angina undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; 27 : 1381-6.
 - 12 Lefevre T, Bernard A, Bertrand M. Comparison by scanning electron microscopy of the antithrombotic potential of two low osmolality iodine contrast media during percutaneous coronary angioplasty. *Arch Mal Cœur* 1994 ; 87 : 225-33.
 - 13 Qureshi NP, den Heijer P, Crijns HJGM. Percutaneous coronary angiographic comparison of thrombus formation during percutaneous coronary angioplasty with ionic and nonionic low osmolality contrast media in unstable angina. *Am J Cardiol* 1997 ; 80 : 700-4.
 - 14 Fareed J, Walenga JM, Saravia GE, Moncada RM. Thrombogenic potential of nonionic contrast media. *Radiology* 1990 ; 174 : 321-5.
 - 15 Brasch RC, Caldwell JL. The allergic theory of radiocontrast agent toxicity : demonstration of antibody activity in sera of patients suffering major radiocontrast reactions. *Invest Radiol* 1976 ; 11 : 347-56.
 - 16 Laroche D, Aimone-Gastin I, Dubois F, Huet H, Gérard P, Vergnaud MC, et al. Mechanisms of severe immediate reactions to iodinated contrast material. *Radiology* 1998 ; 209 : 183-90.
 - 17 Laroche D, Vergnaud MC, Potier J, Le Lay A, Canuet JP, Rivière J, et al. Choc anaphylactique à l'ioxaglate [abstract]. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2000 ; 40 : 156.
 - 18 Renaudin JM, Kanny G, Beaudoin E, Clavière C, Boccaccini H, Moneret-Vautrin DA. Choc anaphylactique à un produit de contraste iodé [abstract]. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1997 ; 37 : 398.
 - 19 Sweeney MJ, Klotz SD. Frequency of IgE media radiocontrast dye reactions [abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 1983 ; 71 : 147.
 - 20 Kanny G, Maria Y, Mentre B, Moneret-Vautrin DA. Case report : recurrent anaphylactic shock to radiographic contrast media. Evidence supporting an exceptional IgE-mediated reaction. *Allergie Immunol* 1993 ; 25 : 425-30.
 - 21 Mouton C, Dewachter P, Felden F, Gueant JL. Anaphylaxie et produits de contraste iodés [abstract]. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1997 ; 37 : 1159.
 - 22 Mouton-Faivre C, Dewachter P, Felden F. Médiation IgE-dépendante et produits de contraste iodés [abstract]. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2000 ; 40 : 408.