



Mise au point

Allergie immédiate aux produits de contraste iodés et prévention des réactions

Immediate allergy to iodinated contrast agents and prevention of reactions

P. Dewachter^{a,*}, C. Mouton-Faivre^b, D. Laroche^c, O. Clément^d

^a Inserm U 970, service d'anesthésie-réanimation chirurgicale et Samu de Paris, hôpital Necker-Enfants-Malades, AP-HP, université Paris-Descartes, 149, rue de Sèvres, Paris, France

^b Pôle d'anesthésie-réanimation chirurgicale, hôpital central, 29, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, Nancy, France

^c Service de biophysique médicale, CHU Côte-de-Nacre, avenue de la Côte-de-Nacre, Caen, France

^d Inserm U 970, service de radiologie, hôpital Européen-Georges-Pompidou, AP-HP, université Paris-Descartes, 20, rue Leblanc, Paris, France

Résumé

L'incidence et la morbidité des réactions allergiques de type immédiat après injection de produits de contraste iodés (PCI) demeurent inconnues. Le diagnostic étiologique d'une réaction d'hypersensibilité immédiate après injection de PCI est fondé sur un triptyque associant la description précise des signes cliniques inauguraux et leur délai de survenue, les résultats du bilan biologique prélevé au décours de la réaction (histamine, tryptase) et les résultats des tests cutanés avec le PCI suspecté. La confrontation de ces arguments permet d'identifier le mécanisme physiopathologique de la réaction et l'allergène impliqué, s'il s'agit d'un mécanisme allergique. Le bilan cutané doit être réalisé selon des critères rigoureux. La recherche d'une réactivité cutanée avec les autres PCI commercialisés permet de rechercher une sensibilisation croisée ; seuls les PCI non réactifs pourront être proposés le cas échéant lors de procédures ultérieures. Le diagnostic d'allergie à un PCI impliquera l'éviction définitive de celui-ci mais non la contre-indication de l'ensemble des médicaments iodés. La séquence allergénique n'a pas été identifiée mais ne correspond pas à l'atome d'iode lui-même. L'asthme, la prise de β -bloquants ne constituent pas en tant que tels des facteurs de risque de survenue d'une réaction d'hypersensibilité allergique immédiate aux PCI mais peuvent être des facteurs aggravants. Les différents protocoles de prémédication qui ont pu être proposés ne préviennent pas la survenue d'une réaction allergique/anaphylactique aux PCI. Seule l'éviction du PCI responsable permet d'éviter la récurrence de la réaction.

© 2009 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Anaphylaxie ; Agents de contraste ; Hypersensibilité immédiate ; Prévention ; Tryptase

Abstract

The incidence and morbidity of immediate hypersensitivity reactions following iodinated contrast media (ICM) injection remain unknown. The diagnosis of an immediate hypersensitivity reaction relies on a triad associating the precise description of the initial clinical manifestations and their delay of onset, the results of the biological assessment performed after the reaction including histamine and tryptase serum level measurements, and the results of skin testing with the culprit agent. Analysis of these data allows identification of the pathophysiologic mechanism of the reaction and the allergen involved in case of allergic hypersensitivity. Skin tests should be performed according to strict criteria. Cross-reactivity with ICM has to be investigated in order to propose a nonreactive ICM for future procedures. Allergic hypersensitivity to a given ICM imposes its definitive avoidance but not the avoidance of all iodinated drugs. The allergenic sequence has not yet been identified but is not the iodine atom itself. Asthma and treatment with β -blockers are not risk factors of immediate allergic reactions to ICM per se, but may increase their severity. The various published protocols of premedication do not prevent the occurrence of an allergic/anaphylactic reaction to an ICM. The avoidance of the culprit ICM is the only way to prevent further reactions.

© 2009 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Anaphylaxis; Contrast media; Immediate hypersensitivity; Prevention; Tryptase

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : pascale.dewachter@nck.aphp.fr, pascale.dewachter@yahoo.fr (P. Dewachter).

1. Introduction

Depuis leur première utilisation en 1929 [1], les produits de contraste iodés (PCI) sont de plus en plus utilisés lors de procédures diagnostiques ou thérapeutiques avec approximativement 40 à 50 millions d'injections annuelles à travers le monde [2]. Cette prescription croissante de PCI induit une augmentation du nombre de réactions d'hypersensibilité dont une partie relève d'un mécanisme allergique. Leur incidence ainsi que leur morbidité demeurent inconnues car la majeure partie de ces réactions ne sont pas nécessairement diagnostiquées et encore moins explorées, publiées ou déclarées dans un registre national ou aux centres de pharmacovigilance. Par ailleurs, leur démarche diagnostique ne fait pas l'objet de consensus nationaux ou internationaux. La compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués apparaît nécessaire afin d'anticiper l'éventuelle morbidité secondaire à ces réactions.

En se limitant aux réactions d'hypersensibilité allergique immédiate après injection de PCI et en se fondant sur les données de la littérature, le but de cette mise au point est d'en présenter les arguments cliniques évocateurs, de proposer une démarche diagnostique fondée sur un bilan allergologique et de définir la conduite à tenir lorsqu'une réinjection de PCI s'avère nécessaire, les groupes à risque et les facteurs aggravants ainsi que les modes de prévention primaire et secondaire. Ces différents aspects ont pour but de proposer au prescripteur d'un examen avec injection de PCI les outils requis pour une meilleure prévention de ce risque.

2. Préambule. Définitions

Un groupe de travail multidisciplinaire européen a défini en 2001 plusieurs termes reflétant la position de l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (EAACI) [3]. Cette nomenclature fut mise à jour deux ans plus tard par la World Allergy Organization (WAO) et est depuis largement diffusée [4]. Cette terminologie doit être dorénavant utilisée.

L'hypersensibilité est un terme très général qui regroupe l'ensemble des réactions objectives reproductibles initiées par l'exposition à un stimulus défini ne provoquant pas de réaction chez les sujets normaux. Ce terme ne préjuge pas du mécanisme physiopathologique qui distingue les réactions d'hypersensibilité non allergique (qui excluent les mécanismes allergiques) et les réactions d'hypersensibilité allergique (immunologique ou étiologie immunologique fortement suspectée). Les réactions d'hypersensibilité non allergique relèvent des effets toxiques et pharmacologiques des médicaments, parmi lesquels figure l'histaminolibération non spécifique. D'une manière générale, l'histaminolibération non spécifique est modulée par la vitesse d'injection et la concentration du médicament administré ainsi que par l'aptitude du patient à libérer de l'histamine. Ce mécanisme physiopathologique ne sera que brièvement abordé dans cette mise au point.

Les réactions d'hypersensibilité allergique sont individualisées en réactions de type retardé à médiation cellulaire et en réactions de type immédiat, déclenchées le plus souvent par des

anticorps spécifiques de type IgE ou plus rarement IgG vis-à-vis de l'allergène responsable.

Par définition, une réaction d'hypersensibilité allergique immédiate survient dans un délai inférieur à une heure après l'introduction de l'allergène chez un individu sensibilisé à cet allergène. Néanmoins après injection intravasculaire, la symptomatologie clinique survient, en général, dans les minutes, voire les secondes qui suivent.

L'anaphylaxie correspond, selon cette classification, aux manifestations cliniques les plus graves des réactions d'hypersensibilité immédiate pouvant mettre rapidement en jeu le pronostic vital du patient. En redonnant à l'anaphylaxie une définition clinique, le groupe de travail de l'EAACI distinguait l'anaphylaxie allergique (immunologique ou étiologie immunologique fortement suspectée) de l'anaphylaxie non allergique (qui exclut les mécanismes immunologiques). Ce groupe de travail précisait néanmoins que l'absence d'une hypotension artérielle ou d'un bronchospasme sévère n'excluait pas le diagnostic d'anaphylaxie [3].

3. Propriétés physicochimiques des PCI

L'atome d'iode permet l'absorption des rayons X en raison de sa masse atomique élevée ($M=53$) [5]. En effet, la radioopacité d'un PCI est dépendante de l'absorption des rayons X qui croît avec la masse atomique. Ainsi, la concentration utile en iode pour les examens radiologiques varie entre 200 et 400 mg/ml en fonction de la technique d'imagerie. Une solution de PCI doit contenir le plus grand nombre d'atomes d'iode afin d'optimiser la radiodensité et avoir l'osmolalité la plus faible afin d'en limiter la toxicité. Le concept du rapport (R) « iode/particule », correspondant au nombre d'atomes d'iode divisé par le nombre de particules osmotiquement actives par molécule de produit de contraste, a été par conséquent élaboré. Pour une concentration en iode donnée, plus le rapport (R) est faible, plus l'osmolalité de la solution de PCI est élevée [5].

Sur le plan physicochimique, les PCI sont caractérisés par :

- leur ionicité (ioniques, non ioniques) ;
- leur polymérisation (monomères ou dimères) ;
- leur osmolalité (élevée, basse, iso-osmolalité) ;
- leur rapport (R) « iode/particule ».

Quatre types de PCI sont actuellement commercialisés : les monomères et les dimères ioniques, les monomères et les dimères non ioniques (Tableau 1). La structure commune est un cycle benzénique trisubstitué en positions 2, 4, 6 par des atomes d'iode. Une fonction carboxyle (COO^-) est fixée en position 1 alors que les atomes de carbone en positions 3 et 5 sont porteurs de radicaux R1 et R2 qui font la spécificité de chaque PCI (Fig. 1).

Les premiers PCI synthétisés à partir des années 1950 étaient constitués d'un seul cycle sur lequel le radical carboxylique était ionisé (d'où deux ions osmotiquement actifs), le cation étant généralement un mélange d'ions sodium et mégline, d'où leur nom de « monomères ioniques tri-iodés ». Leur rapport R est

Tableau 1

Produits de contraste iodés disponibles en France : osmolalité, viscosité à 37 °C pour des solutions à 300 mg mL⁻¹ d'iode environ [37].

	DCI	Nom commercial	Osmolalité (mOsm kg ⁻¹)	Viscosité (mPa s)
Monomères ioniques tri-iodés de haute osmolalité (ratio [R] : 3/2)	Amidotrizoate	Radioselectan®	2100	8,9
	Ioxitalamate	Telebrix®	1710	5,2
Dimères ioniques hexa-iodés de basse osmolalité (ratio [R] : 6/2)	Ioxaglate	Hexabrix®	600	7,5
Monomères non ioniques tri-iodés de basse osmolalité (ratio [R] : 3/1)	Iopamidol	Iopamiron®	616	4,7
	Iohexol	Omnipaque®	640	6,1
	Iomeprol	Iomeron®	521	4,5
	Iopentol	Ivepaque®	640	6,5
	Ioversol	Optiray®	630	5
	Ioversol	Optiject®	630	5,5
	Iopromide	Ultravist®	607	4,6
	Iobitridol	Xenetix®	695	6
Dimères non ioniques hexa-iodés iso-osmolaires (ratio [R] : 6/1)	Iodixanol	Visipaque®	290	11,4

DCI : dénomination commune internationale ; ratio [R] : nombre d'atomes d'iode par molécule/nombre de particules osmotiquement actives.

égal à 3/2 (trois iodes/deux ions), soit 1,5 ; leur osmolalité étant de cinq à huit fois celle du plasma (1710 à 2150 mOsm/kg H₂O).

À partir des années 1970, la diminution de l'osmolalité a été obtenue d'abord en dupliquant le monomère ionique (dimérisation) d'où leur nom de « dimères ioniques hexa-iodés ». La fonction acide ionisée sur le premier cycle benzénique a été préservée alors que celle du second cycle a été transformée en radical amide neutre. Le rapport *R* est de 6/2, soit 3. Par la suite, des monomères neutres ont été créés, en remplaçant la fonction acide du cycle benzénique par une fonction amide créant ainsi des monomères non ioniques tri-iodés avec un rapport *R* = 3/1. Ces différentes modifications de la structure chimique des PCI ont permis de réduire l'osmolalité d'un facteur 3.

Les PCI les plus récemment introduits sur le marché sont des PCI non ioniques composés de deux noyaux benzéniques ou « dimères non ioniques hexa-iodés ». Le rapport *R* est de 6/1, ce

qui rend la solution quasiment iso-osmolaire au plasma (≈ 290 mOsm/kg H₂O). Ils possèdent le meilleur rapport radiodensité versus osmolalité.

Les radicaux substitués en positions 1, 3, 5 du noyau benzénique expriment d'autres propriétés physicochimiques comme l'hydrophilie ou la viscosité (Fig. 1). L'hydrophilie est un prérequis important car elle améliore la tolérance des solutions de PCI dans l'organisme et prévient leur diffusion à travers les membranes cellulaires. La viscosité est la résistance au frottement qui s'oppose au déplacement des molécules les unes par rapport aux autres. Les solutions de PCI sont plus visqueuses que le plasma. La viscosité d'une solution de PCI augmente avec la teneur en iode, la taille des molécules (dimères, chaînes latérales longues) et la présence de l'ion méglumine qui est plus visqueux que l'ion sodium [6] ; elle diminue lorsque la température de la solution de PCI augmente [7].

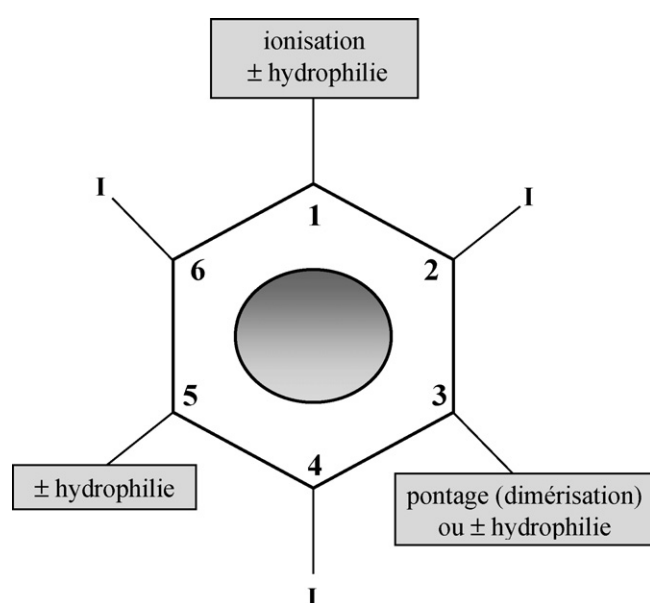


Fig. 1. Le noyau benzénique tri-iodé est la structure chimique commune à l'ensemble des produits de contraste iodés. Les radicaux substitués en positions 1, 3, 5 conditionnent l'hydrophilie et la viscosité [37].

4. Épidémiologie des réactions de type immédiat avec les PCI

Même si plusieurs études épidémiologiques émanant de différents pays ont été publiées, le point commun à l'ensemble de ces études prospectives ou rétrospectives est l'absence de démarche étiologique permettant de définir les mécanismes physiopathologiques impliqués. Il paraît important de souligner que les chiffres présentés ci-dessous sur l'incidence des réactions et des décès après injection de PCI correspondent à l'ensemble des réactions immédiates quels que soient les mécanismes impliqués, même non liés directement au PCI injecté. Ces chiffres ne peuvent donc être assimilés à l'épidémiologie des réactions d'hypersensibilité immédiate allergique aux PCI.

4.1. Produits de contraste ioniques hyperosmolaires

En 1975 puis 1980, deux études multicentriques prospectives sur les réactions immédiates après injection de PCI ioniques hyperosmolaires ont été réalisées dans 30 centres universitaires répartis en Australie, au Canada, aux États-Unis et en Europe [8,9]. L'incidence globale des réactions immédiates

Tableau 2

Cas cliniques documentés de réactions allergiques à des produits de contraste iodés [37].

Référence	PCI en cause	Grade	Délai de survenue	Histamine (N < 10 nmol L ⁻¹)	Tryptase (N < 13 µg L ⁻¹)	Tests cutanés	Réintroduction
Kanny et al. [29]	Diatrizoate Ioxitalamate	IV	Non précisé	NF	NF	IDR 10 ⁻² + avec diatrizoate et ioxitalamate	+
Brockow et al. [30]	Iopamidol	IV décès	Immédiat	NF	621	Non fait	?
Alvarez-Fernandez et al. [31]	Ioversol	II	Immédiat	NF	NF	PT + ioversol	?
Dewachter et al. [32]	Ioxaglate	III	30 minutes	NF	NF	IDR 10 ⁻¹ + ioxaglate	+
	Ioxaglate	III	Immédiat	NF	36	IDR 10 ⁻² + ioxaglate	+
	Ioxaglate	IV décès	10 minutes	> 400	> 200	Non fait	?
	Iopromide	III	10 minutes	67	38	IDR 10 ⁻² + iopromide	?
	Iopentol	III	30 minutes	NF	39	IDR 10 ⁻² + iopentol	?
Valfrey et al. [33]	Ioxaglate	III	10 minutes	NF	NF	PT + et IDR 10 ⁻⁵ + avec ioxaglate	+
	Ioxaglate	III	Immédiat	NF	NF	PT + et IDR 10 ⁻⁴ + avec ioxaglate	—

PCI : produit de contraste iodé ; réintroduction : réintroduction sans incident d'un produit de contraste iodé négatif en tests cutanés ; PT : prick-test ; IDR : intradermoréaction ; NF : non fait.

a été estimée à 5 % dans ces deux études après avoir inclus respectivement plus de 112 000 et 300 000 procédures [8,9]. Au Royaume-Uni, l'incidence des réactions graves a été estimée à 0,02 % parmi une cohorte de plus de 150 000 patients qui bénéficiaient d'une urographie intraveineuse (a priori PCI ioniques hyperosmolaires) [10].

4.2. Comparaison entre produits de contraste ioniques et non ioniques

En Australie, l'incidence globale des réactions immédiates et celle des réactions graves étaient plus faibles avec les PCI non ioniques (1,2 % et 0,02 %, respectivement) qu'avec les ioniques (3,8 % et 0,09 %, respectivement) [11]. L'étude prospective la plus importante sur l'incidence des réactions immédiates après injection de PCI a été publiée en 1990 [12]. Cette étude multicentrique japonaise réalisée pendant 22 mois a colligé plus de 330 000 patients ayant reçu un PCI ionique (50,1 %) ou un PCI non ionique (49,9 %). L'incidence globale des réactions était de 12,7 % avec les PCI ioniques et de 3,1 % avec les non ioniques alors que l'incidence des réactions graves était respectivement de 0,22 % et 0,04 %. Une méta-analyse quantitative colligeant les données rapportées entre 1980 et 1989 a estimé le risque de réaction grave non mortelle avec les PCI ioniques d'osmolalité élevée à 1570 par million d'injections alors qu'elle était de 310 par million d'injections pour les non ioniques suggérant que 80 % des réactions sévères pourraient être évitées grâce à l'utilisation de PCI de basse osmolalité [13]. Lasser et al. [14] ont étudié les effets secondaires après injection de PCI rapportés à la Food and Drug Administration (FDA) et aux industriels entre 1990 et 1994. L'incidence des réactions déclarées par million de procédures était plus importante avec les PCI ioniques d'osmolalité élevée qu'avec les non ioniques

de basse osmolalité pour l'ensemble des réactions (193,8 versus 44,4) et pour les réactions graves (37,4 versus 10,5). Par ailleurs, l'incidence globale des réactions était plus élevée avec les PCI ioniques d'osmolalité élevée par rapport aux ioniques de basse osmolalité (193,8 versus 142,5 par million de procédures), alors que l'incidence des réactions graves était similaire (37,4 versus 33,6). De plus, l'incidence des décès était la plus élevée avec les PCI ioniques de basse osmolalité (6,4 par million d'examen), suivie par les ioniques d'osmolalité élevée (3,9 par million) puis par les non ioniques de basse osmolalité (2,1 par million). En France, l'incidence des décès a été estimée à trois à six par million de procédures dans une étude réalisée en 1996 dans les établissements de soins publics [15]. Aux États-Unis, 1078 décès imputés à l'administration de PCI ont été déclarés à la FDA entre 1967 et 1994, dont 850 sont survenus au cours de la période 1978–1994 [16]. Cette étude rétrospective a souligné une augmentation de 42 % du nombre de décès annuels sur la période 1987–1994 par rapport à la période 1978–1986, probablement liée à l'augmentation du nombre de procédures et malgré la généralisation de l'utilisation des PCI non ioniques.

L'analyse de l'ensemble de ces études nous permet de souligner que :

- seules les études publiées par Shehadi [8] ou Katayama et al. [12] détaillent les signes cliniques observés. En ce qui concerne les autres études, ce qui est mesuré n'est pas clairement identifié ;
- les chiffres avancés doivent être interprétés en fonction des parts de marché des PCI ioniques versus non ioniques ;
- les décès colligés ne peuvent être tous imputés au PCI injecté ;
- les PCI ioniques et les non ioniques peuvent entraîner des réactions mortelles.

4.3. Réactions d'hypersensibilité allergique de type immédiat décrites avec les PCI

Dès les années 1940, des réactions graves de type immédiat et des décès ont été rapportés après injection de Diodrast® qui était un PC ionique di-iodé [17–22]. Le diagnostic d'anaphylaxie avait été alors avancé et était fondé sur la symptomatologie clinique évocatrice (prurit, érythème généralisé, dyspnée, cyanose, syncope, crise convulsive, choc), sa gravité et la brièveté du délai de survenue de la réaction par rapport à l'injection du PCI. La réalisation de tests cutanés à visée diagnostique avec le PCI suspecté [18], voire d'un bilan prédictif ou l'administration d'une dose-test étaient recommandés par certains auteurs [18,19].

Dans la littérature plus récente, le diagnostic d'allergie au PCI est retenu dans la majeure partie des cas, uniquement sur les signes cliniques et le délai de survenue de la réaction par rapport à l'injection du PCI ; ces réactions n'étant pas documentées par un bilan allergologique approprié [23–28]. Lorsque le bilan allergologique est réalisé, il permet d'établir le diagnostic d'hypersensibilité allergique immédiate [29–34] (Tableau 2). Les signes cliniques rapportés comportent :

- des signes généraux (frisson généralisé, hypothermie, hyperthermie) ;
- des signes fonctionnels (prurit, nausées, vertige, dyspnée, sensation de malaise) ;
- des signes objectifs : cutanéomuqueux (érythème localisé ou généralisé, urticaire généralisée, œdème conjonctival, angioedème labial, angioedème pharyngé), cardiovasculaires (tachycardie sinusale, troubles du rythme supraventriculaires ou ventriculaires, hypotension artérielle, collapsus cardiovasculaire, arrêt cardiocirculatoire), respiratoires (dyspnée, dyspnée laryngée, bronchospasme), digestifs (vomissements), neurologiques (troubles de conscience, désorientation temporo-spatiale) [29,31–35].

Le décès du patient est parfois rapporté [30,32]. La symptomatologie clinique apparaît en général très rapidement (une à 30 minutes après l'injection du PCI) et est grave. Le diagnostic étiologique repose sur les arguments biologiques comme une augmentation des concentrations d'histamine ou de tryptase ou une mise en évidence d'IgE sériques spécifiques vis-à-vis de certains PCI ioniques [34,36] et sur la positivité des tests cutanés avec le PCI suspecté [29,31–35]. Certaines réactions fatales ont été attribuées à une anaphylaxie en raison de l'histoire clinique, du délai de survenue de la réaction associés à une augmentation de la concentration de tryptase [30,32,37] (Tableau 2).

Enfin, l'étude de la littérature est biaisée par le fait que les réactions de faible gravité ne sont pas explorées et par conséquent non publiées alors qu'elles peuvent correspondre à d'authentiques réactions allergiques [31].

5. Bilan diagnostique d'une réaction d'hypersensibilité de type immédiat avec un PCI

Les réactions d'hypersensibilité immédiate avec les PCI demeurent pour la plupart non explorées, le patient étant alors

indûment qualifié d'allergique à l'iode. En allergologie médicamenteuse, le diagnostic d'une réaction d'hypersensibilité allergique immédiate est fondé sur un tryptique associant la description précise des signes cliniques inauguraux ainsi que leur délai de survenue après l'administration du médicament, les résultats du bilan biologique (histamine, tryptase) prélevé au décours de la réaction et les résultats du bilan cutané avec le médicament suspecté. L'analyse conjointe de ces trois éléments permet de confirmer ou d'infirmer le mécanisme immunologique de la réaction et la responsabilité du médicament suspecté. Cette démarche diagnostique s'applique aux PCI comme le prouvent les observations bien documentées de réactions d'hypersensibilité immédiate IgE-médiées et publiées au cours de ces 15 dernières années [29,31–34].

5.1. Signes cliniques d'une réaction d'hypersensibilité allergique immédiate

La description des signes cliniques et le délai de survenue de la réaction par rapport à l'introduction de l'allergène constituent le premier point-clé du tryptique diagnostique d'une réaction d'hypersensibilité allergique immédiate. En France, la classification dite de « Ring et Messmer » [38] est couramment utilisée afin de décrire la symptomatologie clinique présentée par ces patients. Cette classification permet de stratifier la réaction clinique en quatre grades de gravité clinique croissante (Tableau 3). Le grade I correspond à des signes cutanéomuqueux, le grade II à une symptomatologie multiviscérale modérée associant ou non des signes cutanés, cardiovasculaires et respiratoires, le signe cardinal du grade III est le collapsus cardiovasculaire associé ou non à un bronchospasme, à des signes cutanés, voire à des signes digestifs tandis que le grade IV correspond à un arrêt cardiaque. Les grades I et II ne mettent pas en général en jeu le pronostic vital du patient, contrairement aux grades III et IV qui correspondent à des urgences thérapeutiques. Les réactions immédiates après injection de PCI revêtant un des grades (de I à IV) de cette classification doivent être documentées par un bilan allergologique.

5.2. Bilan biologique

Le bilan biologique constitue le deuxième point-clé. La dégranulation cellulaire des basophiles ou des mastocytes est

Tableau 3
Classification de Ring et Messmer [38] qui stratifie les réactions d'hypersensibilité immédiate en fonction de leur degré de gravité clinique.

Grade	Signes cliniques
I	Signes cutanéomuqueux, érythème, urticaire, avec ou sans angioedème
II	Atteinte multiviscérale modérée : signes cutanéomuqueux ± hypotension artérielle ± tachycardie ± toux ± dyspnée ± signes digestifs
III	Atteinte mono- ou multiviscérale : collapsus cardiovasculaire, tachycardie ou bradycardie ± troubles du rythme cardiaque ± signes cutanéomuqueux ± bronchospasme ± signes digestifs
IV	Arrêt cardiaque

mise en évidence par la mesure des concentrations plasmatiques d'histamine et de tryptase. L'histamine plasmatique est un médiateur préformé contenu dans les granules des mastocytes et des basophiles. L'augmentation de la concentration d'histamine ($> 10 \text{ nmol/L}$) dans le plasma prouve la libération d'histamine *in vivo*. Le pic est immédiat et la demi-vie plasmatique est de 15 à 20 minutes. Le prélèvement sanguin doit être réalisé le plus tôt possible, dans un délai inférieur à 30 minutes pour les réactions de grade I et II et dans un délai inférieur à deux heures lors de réactions de grades III et IV [39] afin de confirmer l'histaminolibération.

La tryptase est présente dans les granules des mastocytes, en quantité dépendante de leur localisation alors qu'elle est considérée comme absente des basophiles [40]. Une concentration de tryptase supérieure à $25 \mu\text{g/L}$ est en faveur d'une activation mastocytaire d'origine allergique. Le prélèvement sanguin doit être pratiqué entre 15 et 60 minutes après une réaction de grade I ou II et entre 30 minutes et deux heures pour les réactions de grades III et IV [39].

Lors d'une réaction d'hypersensibilité immédiate non allergique, la concentration d'histamine est normale ou modérément augmentée alors que la concentration de tryptase n'est pas augmentée. En revanche, lors d'une réaction d'hypersensibilité immédiate allergique, les concentrations d'histamine et de tryptase sont d'autant plus augmentées que la réaction clinique était grave [34].

La technique de dosage des IgE sériques spécifiques de l'ensemble des PCI n'est pas validée. Les explorations cellulaires comme l'histaminolibération leucocytaire ou les autres tests d'activation cellulaire (cytométrie de flux) constituent des outils supplémentaires pour le diagnostic mais relèvent encore du domaine de la recherche et leur place dans l'exploration de ces réactions reste à préciser.

5.3. Bilan cutané

Le bilan cutané constitue le troisième point-clé [41]. Les tests cutanés à lecture immédiate correspondent en allergologie au *gold standard* diagnostique des réactions IgE-dépendantes [42]. Ils visent à identifier le mécanisme physiopathologique de la réaction ainsi que l'allergène responsable. Cette méthode permet d'explorer *in vivo* la fixation des IgE spécifiques à la surface des mastocytes cutanés et leur activation par l'allergène. Ce bilan cutané doit être pratiqué par un allergologue entraîné aux tests cutanés médicamenteux. Une étude multicentrique française sur les réactions immédiates avec les produits de contraste (iodés et gadolinés) réalisée sous l'égide de la Société française de radiologie dans le cadre d'un projet hospitalier de recherche clinique est en cours d'analyse (étude CIRTACI). Un des buts de cette étude prospective est de valider les tests cutanés chez les patients ayant présenté une réaction immédiate avec un de ces médicaments.

5.3.1. Prérequis

Le nom du PCI impliqué doit être impérativement connu. Si ce dernier n'est pas connu, le bilan cutané n'a pas d'intérêt car il ne permet pas d'identifier de façon formelle le PCI impliqué

et les PCI qui pourront être réinjectés [43]. Un traitement par β -bloquant ou inhibiteur de l'enzyme de conversion, etc. ne doit pas être arrêté en vue de la réalisation des tests cutanés contrairement aux médicaments antagonistes de récepteurs H_1 ou vasoconstricteurs qui modifient la réactivité cutanée.

5.3.2. Quand tester ?

Les tests cutanés doivent être pratiqués six à huit semaines après la réaction clinique, ce délai étant nécessaire en raison d'une anergie cutanée qui succède à la survenue d'une réaction allergique immédiate. En cas d'urgence, les tests cutanés peuvent être pratiqués plus tôt en s'assurant que la réactivité cutanée est de bonne qualité. Un résultat faussement négatif est néanmoins possible.

5.3.3. Comment tester ?

La réactivité cutanée doit être évaluée au moyen de deux témoins positifs (histamine 10 mg/ml et phosphate de codéine 9 %) et d'un témoin négatif (sérum salé isotonique phénolé à 5 % ou solution glycinée). Ces témoins servent de comparatifs aux tests cutanés médicamenteux.

5.3.3.1. Prick-test (PT). Les tests cutanés médicamenteux sont débutés par des PT avec les PCI purs ou dilués au 1/10 en fonction de la gravité de la réaction. Ils sont habituellement réalisés sur la face antérieure de l'avant-bras mais peuvent l'être au niveau du dos en fonction des caractéristiques cutanées. Le PT correspond à une ponction de l'épiderme au centre d'une goutte de PCI pur déposée sur l'avant-bras. Il est positif, si à 15–20 minutes, apparaît une papule au moins égale à la moitié du témoin positif et qui doit être supérieure au témoin négatif.

5.3.3.2. Intradermoréaction (IDR). L'IDR correspond à l'injection dans le derme d'un volume de 0,02 à 0,05 ml du PCI dilué ou non qui permet d'obtenir une papule d'injection (PI) de 3 à 5 mm. L'IDR est positive si la papule d'œdème obtenue (PO) 15 à 20 minutes après sa réalisation correspond au minimum au doublement de la PI ($\text{PO/PI} \geq 2$) et est entourée d'un halo d'érythème prurigineux.

Lorsque le PT est positif avec le PCI suspecté, la réalisation de l'IDR sera discutée en fonction de l'intérêt qu'elle représente pour le patient. Elle peut être utile pour servir de référence aux autres IDR lors de la recherche d'une sensibilisation croisée avec les autres PCI. Le choix de la dilution pour débiter les IDR avec le PCI suspecté dépend de la gravité de la réaction clinique et de la positivité ou non du PT.

Lorsque le PT est négatif avec le PCI suspecté, il convient de passer aux IDR qui sont habituellement pratiquées dans le dos où la surface est plus vaste et le revêtement cutané plus ferme, plus stable, moins modifié par l'âge en particulier pour ce qui concerne sa partie supérieure.

5.3.4. Sensibilisation croisée

La recherche d'une sensibilisation ou réactivité croisée avec les autres PCI au moyen des PT et des IDR est indispensable. Le choix de la dilution initiale dépendra de la gravité de la réaction, de la concentration du PCI ayant positivé l'IDR avec le

PCI responsable de la réaction. Si les tests cutanés sont négatifs à 1/10 avec tous les PCI, la concentration pure peut être utilisée pour la réalisation des IDR avec tous les PCI. Un des PCI négatifs en tests cutanés pourra être proposé le cas échéant, lors d'une injection ultérieure. Même si aucune étude n'a établi la valeur prédictive négative des tests cutanés réalisés avec les PCI lors d'une recherche de réactivité croisée chez un patient ayant présenté une anaphylaxie documentée à un PCI, cette pratique calquée sur les recommandations de la Société française d'anesthésie et de réanimation sur la prévention du risque allergique en anesthésie [44] a permis [29,32,33] et permet de réinjecter des patients sans incident.

D'autres médicaments ou substances peuvent induire une réaction d'hypersensibilité immédiate. Si des médicaments ont été injectés conjointement au PCI, comme au cours de procédures de radiologie interventionnelle, ils doivent être testés ainsi que le latex selon les recommandations actuelles [44].

5.3.5. *Diagnostics différentiels*

Si les tests cutanés sont négatifs, un autre diagnostic doit être envisagé en fonction de l'histoire clinique comme une réaction d'hypersensibilité immédiate non allergique (histaminolibération non spécifique) si le patient a présenté une réaction de grade I, par exemple, avec un érythème généralisé ou une urticaire étendue. Les autres diagnostics possibles appartiennent aux diagnostics différentiels (malaise vagal, hypoglycémie etc.).

En conclusion, les tests cutanés permettent de confirmer ou d'infirmer le mécanisme IgE-dépendant de la réaction, d'identifier le PCI responsable et de procéder à son éviction définitive, de rechercher une sensibilité croisée et d'autoriser un ou plusieurs PCI, le cas échéant. Un compte-rendu du bilan allergologique sera adressé au radiologue, au médecin traitant tandis qu'une carte d'allergie sera remise au patient en fin de consultation. La déclaration au centre de pharmacovigilance ne doit pas être omise.

6. Épitope impliqué et mécanisme de sensibilisation avec les PCI

6.1. *L'épitope ne correspond pas à l'atome d'iode*

Un épitope ou déterminant antigénique est une séquence peptidique située à la surface d'une molécule d'antigène capable de se lier à la partie de l'anticorps correspondant ou paratope. Plusieurs hypothèses concernant les éventuels épitopes des PCI ont été évoquées :

- implication de plusieurs séquences de la structure moléculaire avec les médicaments de bas poids moléculaire ;
- la molécule d'ioxaglate pourrait se comporter comme un haptène qui, une fois couplée à des protéines plasmatiques ou cellulaires, favoriserait la synthèse d'IgE ;
- la molécule d'ioxaglate pourrait se comporter comme un antigène complet en raison de ses deux noyaux benzéniques qui lui confèrent une structure divalente [45].

L'épitope n'a pas été identifié pour les PCI mais il ne correspond pas à l'atome d'iode [19,22,35,46,47]. Si l'épitope était l'atome d'iode, il devrait exister une sensibilisation cutanée croisée entre tous les PCI, ioniques et non ioniques, or ce n'est pas le cas [37]. Deux autres constatations vont dans le même sens, quelques patients qui avaient présenté une réaction d'hypersensibilité allergique immédiate documentée avec un PCI ont bénéficié de la réinjection sans incident d'un PCI non réactif en test cutané [29,32,33,37]. Aucune réactivité croisée avec la povidone iodée type Bétadine® [29,31] ou le lugol [29] n'a été retrouvée alors que l'atome d'iode est commun à ces médicaments.

Le mode de sensibilisation des patients avec les PCI demeure inconnu. Certains patients présentent une réaction d'hypersensibilité allergique immédiate à la première injection de PCI alors que chez d'autres, cette réaction survient après un certain nombre d'injections qui s'étaient déroulées sans incident. Un des facteurs de risque de sensibilisation pourrait correspondre à la répétition des injections de PCI [48].

6.2. *Patients allergiques aux produits de la mer*

Une allergie aux produits de la mer ne contre-indique pas la prise d'un médicament iodé [37,47,49]. Les allergènes des poissons appartiennent à la famille des parvalbumines qui sont des protéines musculaires. Pour la morue, l'allergène majeur est Gad c1 (*Gadus callarias*) ou protéine M [50] dont la séquence protéique fut décrite en 1975 [51]. Cet allergène majeur est commun aux allergènes d'autres espèces de poissons. D'autres allergènes majeurs ont été identifiés comme Sal s1 (*Salmo salar*) pour le saumon, *Solea solea* pour la sole, etc. [52].

L'allergène majeur des crustacés est la tropomyosine qui est également une protéine musculaire [53]. Cet allergène semble être commun aux crustacés et aux mollusques [54,55]. Il n'y a pas de sensibilisation croisée entre crustacés, mollusques et poissons.

Ainsi, même si près de 40 % de médecins contre-indiquent un PCI chez un patient présentant une allergie documentée à un produit de la mer [49], cette contre-indication n'est pas fondée puisqu'il n'existe aucune communauté antigénique entre les produits de la mer et les PCI.

7. Groupe à risque, facteurs de comorbidité

7.1. *Groupe à risque*

En l'état actuel des connaissances, le seul groupe à risque identifié est constitué des patients ayant présenté une réaction de grade I à IV au décours de l'injection d'un PCI. Ces patients devraient bénéficier d'un bilan allergologique (paragraphes 5.2 et 5.3).

7.2. *Facteurs de comorbidité*

7.2.1. *Atopie*

L'atopie ne constitue pas, en tant que tel, un facteur de risque de survenue d'une réaction allergique avec un PCI [37].

7.2.2. Asthme

Aucune étude épidémiologique n'a prouvé que l'asthme constitue un facteur de risque de survenue d'une réaction anaphylactique [56]. Néanmoins, un asthme non équilibré par le traitement représente un facteur de risque de décès au cours d'une anaphylaxie [57].

7.2.3. Cardiopathies

Une cardiopathie ischémique ou une insuffisance cardiaque peut être déstabilisée/aggravée par la survenue d'une réaction allergique immédiate.

7.2.4. β -bloquants et autres médicaments

Aucune étude épidémiologique n'a prouvé que la prise d'un β -bloquant constitue un facteur de risque de survenue d'une réaction allergique immédiate [58]. En revanche, un traitement par un β -bloquant, la prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou d'inhibiteurs de l'angiotensine II peuvent interférer avec la réponse hémodynamique au traitement [57].

8. Prémédication

8.1. Réactions d'hypersensibilité immédiate non allergique

L'atopie, le terrain histaminolibérateur (urticaire chronique, dermographisme) peuvent favoriser une histaminolibération non spécifique en fonction du PCI administré ou de sa vitesse d'injection. Ces réactions peu sévères (érythème, urticaire localisée) peuvent être prévenues par l'administration préalable d'un antagoniste de récepteurs à l'histamine de type H_1 (anti- H_1) non sédatif pour les malades en ambulatoire et par le recours à un PCI de faible osmolalité [37].

8.2. Réactions d'hypersensibilité immédiate allergique

Depuis une vingtaine d'années, plusieurs protocoles de prémédication ont été élaborés, publiés puis recommandés pour la prévention des réactions immédiates après injection de PCI. L'argumentation médicolégale est souvent utilisée afin de justifier leur intérêt alors qu'il n'existe aucun consensus.

L'ensemble des travaux publiés comporte des biais méthodologiques. Hormis les études de Lasser et al. [59] et de Bertrand et al. [60], la plupart des travaux publiés [61–64] ne sont pas randomisés. La prescription des différents protocoles de prémédication est variable d'une étude à l'autre (glucocorticoïdes et/ou anti- H_1 et/ou anti- H_2 et/ou éphédrine), comme le moment d'administration de la prémédication, et la posologie n'est pas adaptée au poids du patient [59–64]. Chaque auteur définit sa propre classification de gravité clinique [59,61] ou se contente de colliger les signes cliniques [60,62–64] rendant impossible la comparaison des études entre elles. Le bénéfice des différents protocoles de prémédication proposés n'est pas démontré, de nombreux cas cliniques documentés montrent que ces protocoles n'empêchent pas la survenue de réactions graves, pouvant mettre en jeu le pronostic vital [29,32,33,65]. Par ailleurs, dans l'ensemble de ces études, aucun diagnostic étiologique des réactions observées

n'a été établi rendant difficilement interprétable le résultat de ces études [59–64]. Enfin, lorsqu'il s'agit de patients ayant un antécédent de réaction et hormis l'étude de Nilsson et al. [64], il n'est pas précisé si le PCI injecté est le même que celui qui avait déclenché la réaction initiale. Cette absence d'information constitue un biais puisque la prescription d'un PCI autre que celui qui avait déclenché la réaction initiale ou éloignée sur le plan structurel chimique peut permettre, à elle seule, d'éviter la survenue d'une réaction. Ainsi dès 1949, l'inefficacité des anti- H_1 pour la prévention des réactions allergiques immédiates après injection de PCI avait été soulignée [20,21].

Finalement, ces études ne correspondent plus aux standards actuels de réalisation d'une étude scientifique permettant d'obtenir des niveaux de preuve suffisants. L'Andem devenue l'HAS a publié en 1994 « les recommandations pour l'emploi et le choix des différentes classes de produits de contraste iodés » en soulignant que « le nombre limité d'informations pertinentes chez l'homme ne permet pas d'établir l'efficacité d'une prémédication systématique destinée à prévenir les réactions anaphylactiques » et « qu'il n'y a pas d'accord unanime sur le type de prémédication à effectuer lorsqu'on décide d'en faire une » [66]. Ces recommandations sont toujours d'actualité. Une méta-analyse récente confirme que les données scientifiques en faveur de l'utilité d'une prémédication chez les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité allergique immédiate après injection de PCI font défaut [67]. Ainsi, la prémédication systématique devrait être abandonnée [65,67,68].

Chez ces patients, la réalisation d'un bilan allergologique peut permettre de conseiller les PCI négatifs en tests cutanés pour les réopacifications ultérieures. La généralisation de cette approche rationnelle devrait être instaurée, un suivi rigoureux de l'histoire radiologique ultérieure de ces patients permettant d'en évaluer le bénéfice.

9. Conclusion

L'allergie immédiate aux PCI demeure un sujet mal connu notamment dans sa prise en charge diagnostique. Le concept « d'allergie à l'iode » doit être définitivement abandonné dans la mesure où il ne correspond à aucune entité clinique définie et qu'il induit des prises de décisions médicales arbitraires, voire inappropriées. Le diagnostic d'allergie à un PCI repose en l'état actuel des connaissances sur la réalisation des tests cutanés confrontés à la clinique et au dosage des médiateurs cellulaires. Le bilan cutané permet de prouver le mécanisme physiopathologique de la réaction clinique, d'identifier l'allergène responsable et de proposer d'autres PCI négatifs en tests cutanés pour les procédures ultérieures. Le diagnostic d'allergie à un PCI impliquera l'éviction définitive de celui-ci mais en aucun cas la contre-indication de l'ensemble des médicaments ou aliments iodés.

Conflits d'intérêts

Aucun.

Références

- [1] Swick M. Darstellung der Niere und Harnwege im Röntgenbild durch intravenöse Einbringung eines neuen Kontraststoffes des uroselectans. *Klin Wochenschr* 1929;8:2087–9.
- [2] Christiansen C, Pichler WJ, Skotland T. Delayed allergy-like reactions to X-ray contrast media: mechanistic considerations. *Eur Radiol* 2000;10:1965–75.
- [3] Johansson SGO, Hourihane J, Bousquet J, Brujinzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813–24.
- [4] Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockett RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832–6.
- [5] Morcos S. Radiological contrast media. In: Dukes M, Aronson J, editors. *Meyler's side effects of drugs*. 14th edition Elsevier Science; 2000. p. p1596–630.
- [6] Eloy R, Corot C, Belleville J. Contrast media for angiography: Physicochemical properties. Pharmacokinetics and biocompatibility. *Clin Mater* 1991;7:89–197.
- [7] Coudert P, Rubat C, Chopineau J. Les produits de contraste iodés : caractéristiques physicochimiques. *Actualités pharmaceutiques* 1999;372: 17–9.
- [8] Shehadi WH. Adverse reactions to intravascularly administered contrast media. A comprehensive study based on a prospective survey. *AJR Am J Roentgenol* 1975;124:145–52.
- [9] Shehadi WH, Toniolo G. Adverse reactions to contrast media. A report from the Committee on Safety of Contrast Media of the International Society of Radiology. *Radiology* 1980;137:299–302.
- [10] Ansell G, Tweedie MCK, West CR, Price Evans DA, Couch L. The current status of reactions to intravenous contrast media. *Invest Radiol* 1980;15:S32–9.
- [11] Palmer FJ. The RACR survey of intravenous contrast media reactions, final report. *Australas Radiol* 1988;32:426–8.
- [12] Katayama H, Yamaguchi K, Kozucka T, Takashima 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.
- [13] Caro JJ, Trindade E, McGregor M. The risks of death and of severe nonfatal reactions with high- vs low-osmolality contrast media: A meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 1991;156:825–32.
- [14] Lasser EC, Lyon SG, Berry CC. Reports on contrast media reactions: Analysis of data from reports to the US Food and Drug Administration. *Radiology* 1997;203:605–10.
- [15] Inserm. Imagerie médicale en France dans les hôpitaux publics. Rapport expertise collective. Paris: Éditions Inserm; 1996.
- [16] Spring D, Bettmann M, Barkan H. Deaths related to iodinated contrast media reported spontaneously to the US Food and Drug Administration, 1978–1994: Effect of the availability of low-osmolality contrast media. *Radiology* 1997;204:333–7.
- [17] Dolan LP, Toledo MD. Allergic death due to intravenous use of diodrast. *JAMA* 1940;114:138–9.
- [18] Naterman HL, Robins SA. Cutaneous test with diodrast to predict allergic systemic reactions. *JAMA* 1942;119:491–3.
- [19] Alyea EP, Haines CE. Intradermal test for sensitivity to iodopyracet injection or diodrast. *JAMA* 1947;135:25–7.
- [20] Crepea SB, Allanson JC, Delambre L. The failure of antihistaminic drugs to inhibit diodrast reactions. *N Y State J Med* 1949;49:2556–8.
- [21] Finby N, Evans JA, Steinberg I. Reactions from intravenous organic iodide compounds: Pretesting and prophylaxis. *Radiology* 1958;71:15–7.
- [22] Goldburgh HL, Baer S. Death following the intravenous administration of diodrast. *JAMA* 1942;118:1051–2.
- [23] Del Furia F, Matucci A, Santoro GM. Anaphylaxis-induced acute ST-segment elevation myocardial ischemia treated with primary percutaneous coronary intervention: report of two cases. *J Invasive Cardiol* 2008;20:E73–6.
- [24] Williams AN, Kelso JM. Radiocontrast-induced anaphylaxis despite pre-treatment and use of isoosmolar contrast. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:467–8.
- [25] Jansman FG, Kieft H, Harting JW. Fatal anaphylactoid reaction following ioversol administration. *Pharm World Sci* 2007;29:584–6.
- [26] Schiano P, Bourgeois B, Richard P, Belaouchi F, Monsegu J, Allouch P, et al. Allergie aux produits de contraste iodés compliquée d'un spasme coronarien occlusif au cours d'une coronarographie : à propos d'un cas. *Ann Cardiol Angeiol* 2002;51:382–5.
- [27] Brown V, Brandner B, Brook J, Adiseshiah M. Cardiac arrest after administration of omnipaque radiocontrast medium during endoluminal repair of abdominal aortic aneurysm. *Br J Anaesth* 2002;88:133–5.
- [28] Nakamura I, Hori S, Funabiki T, Sekine K, Kimura H, Fujishima S, et al. Cardiopulmonary arrest induced by anaphylactoid reaction with contrast media. *Resuscitation* 2002;53:223–6.
- [29] 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. *Allergol Immunol* 1993;25:425–30.
- [30] Brockow K, Vieluf D, Püschel K, Grosch J, Ring J. Increased postmortem serum mast cell tryptase in a fatal anaphylactoid reaction to nonionic radiocontrast medium. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:237–8.
- [31] Alvarez-Fernandez JA, Valero AM, Pulido Z, De La Hoz B, Cuevas M, Sanchez-Cano M. Hypersensitivity reaction to ioversol. *Allergy* 2000;55:581–2.
- [32] Dewachter P, Mouton-Faivre C, Felden F. Allergy and contrast media. *Allergy* 2001;56:250–1.
- [33] Valfrey J, Newinger G, Arbogast R, Pauli G. Choc à l'ioxaglate (Hexabrix 320®) lors de coronarographies. À propos de deux cas. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002;42:157–62.
- [34] 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.
- [35] Dewachter P, Mouton-Faivre C. Réactions sévères avec les produits de contraste iodés : l'anaphylaxie est-elle responsable ? *J Radiol* 2001;82:973–7.
- [36] Mita H, Tadokoro K, Akiyama K. Detection of IgE antibody to a radiocontrast medium. *Allergy* 1998;53:1133–40.
- [37] Dewachter P, Tréchet P, Mouton-Faivre C. Allergie à l'iode : le point sur la question. *Revue de la littérature. Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24:40–52.
- [38] Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;i:466–9.
- [39] Laroche D. Immediate reactions to contrast media: Mediator release and value of diagnostic testing. *Toxicology* 2005;209:193–4.
- [40] Laroche D. Place de la biologie dans le choc anaphylactique peranesthésique. *Rev Fr Allergol Immunol* 2007;47:167–70.
- [41] Mouton-Faivre C. Hypersensibilité aux produits de contraste iodés. *Rev Fr Allergol Immunol* 2007;47:186–9.
- [42] American Academy of Allergy and Immunology. The use of in vitro tests for IgE antibody in the specific diagnosis of IgE-mediated disorders and in the formulation of allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:263–7.
- [43] Kvedariene V, Martins P, Rouanet L, Demoly P. Diagnosis of iodinated contrast media hypersensitivity: results of a 6-year period. *Clin Exp Allergy* 2006;36:1072–7.
- [44] Société française d'anesthésie et de réanimation. Prévention du risque allergique peranesthésique. Recommandations pour la pratique clinique. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002;21(Suppl. 1):1–180.
- [45] Stellato C, Adkinson N. Pathophysiology of contrast media anaphylactoid reactions: new perspectives on an old problem. *Allergy* 1998;53:1111–3.
- [46] Dewachter P, Laroche D, Mouton-Faivre C, Clément O. Immediate and late adverse reactions to iodinated contrast media: A pharmacological point of view. *Current Med Chemistry* 2006;5:105–17.
- [47] Coakley F, Panicek D. Iodine allergy: An oyster without a pearl? *Am J Roentgenol* 1997;169:951–2.
- [48] Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Morisset M, Beaudoin E, Renaudin JM. Réactions anaphylactiques et cutanées tardives aux produits de contraste iodés : état actuel de la question, évolution des idées. *Rev Med Interne* 2001;22:969–77.

- [49] Beatty AD, Lieberman PL, Slavin RG. Seafood allergy and radiocontrast media: Are physicians propagating a myth? *Am J Med* 2008;121:158e1–4.
- [50] Aas K, Jebsen J. Studies of hypersensitivity to fish. Partial purification and crystallization of a major allergenic component of cod. *Int Arch Allergy* 1967;32:1–20.
- [51] Elsayed S, Bennich H. The primary structure of allergen M from cod. *Scand J Immunol* 1975;4:203–8.
- [52] Poulsen L, Hansen T, Norgaard A, Vestergaard H, Stahl Skov P, Bindslev-Jensen C. Allergens from fish and egg. *Allergy* 2001;56(Suppl. 67):39–42.
- [53] Hoffman D. Major heat stable allergen of shrimp. *Ann Allergy* 1981;47:127–32.
- [54] Leung P, Chen Y, Chu K. Seafood allergy: tropomyosins and beyond. *J Microbiol Immunol Infect* 1999;32:143–54.
- [55] Leung P, Chu K. Molecular and immunological characterization of shellfish allergens. *Front Biosci* 1998;3:d306–12.
- [56] Vervloet D, Rance F, Birnbaum J, Clement O. L'asthme représente-t-il un facteur de risque de l'anaphylaxie ? *Rev Mal Respir* 2007;24:S27–33.
- [57] Simons FER. Anaphylaxis, killer-allergy: Long-term management in the community. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:367–77.
- [58] Practice parameters of the Joint Task Force on Practice Parameters for Allergy and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:S483–523.
- [59] Lasser E, Berry CC, Talner LB, Santini LC, Lang EK, Gerber FH, et al. Pre-treatment with corticosteroids to alleviate reactions to intravenous contrast material. *N Engl J Med* 1987;317:845–9.
- [60] Bertrand PR, Soyer PM, Rouleau PJ, Alison DP, Billardon MJ. Comparative randomized double-blind study of hydroxyzine versus placebo as premedication before injection of iodinated contrast media. *Radiology* 1992;184:383–4.
- [61] Freed K, Leder R, Alexander C, DeLong D, Kliever M. Breakthrough adverse reactions to low-osmolar contrast media after steroid premedication. *Am J Roentgenol* 2001;176:1389–92.
- [62] Greenberger PA, Pattereson R, Tapio CM. Prophylaxis against repeated radiocontrast media reactions in 857 cases. *Arch Intern Med* 1985;145:2197–200.
- [63] Marshall G, Lieberman PL. Comparison of three pretreatment protocols to prevent anaphylactoid reactions to radiocontrast media. *Ann Allergy* 1991;67:70–4.
- [64] Nilsson S, Bergstrand L, Erikson U, Johansson J, Smedby Ö, Walldius G. Allergic reactions at repeat femoral angiography with ioxaglate. *Acta Radiol* 2001;42:608–11.
- [65] Dewachter P, Mouton-Faivre C. Prévention des réactions sévères après injection de produits de contraste iodés : revue de la littérature. *J Radiol* 2003;84:535–44.
- [66] ANDEM. Responsabilité médicale et utilisation des produits de contraste iodés. Éléments d'évaluation pour le choix et l'emploi des différentes classes de produits de contraste iodés hydrosolubles lors des examens tomodensitométriques et urographiques, 1994.
- [67] Tramer MR, von Elm E, Loubeyre P, Hauser C. Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review. *BMJ* 2006;333:675.
- [68] Clément O. Produits de contraste : la prémédication systématique doit disparaître. *J Radiol* 2003;84:531.