

Réactions anaphylactoïdes des produits de contraste iodés

F. Leynadier*

Service d'allergologie, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75970 Paris cedex 20, France

Résumé

Les produits de contraste iodés se classent en ioniques ou non ioniques et en fonction de leur osmolalité haute ou proche du physiologique. En dehors des accidents liés à leur toxicité, on décrit des réactions évoquant l'allergie immédiate sous forme de choc anaphylactoïde survenant en moins de 20 minutes ou l'allergie de type retardé apparaissant de une heure à quelques jours après. Certains chocs « anaphylactoïdes » graves, plus fréquents dans le sexe féminin, ont sans doute un mécanisme IgE-dépendant classique comme semblent le démontrer deux études récentes portant sur un nombre suffisant de patients. Par ailleurs, les rares réactions tardives, dont le diagnostic est confirmé par tests épicutanés (patch-tests), indiquent que les produits de contraste iodés peuvent être immunogènes. Dans tous les cas, allergiques ou non, l'iode présent dans les produits de contraste iodés n'intervient pas directement et l'expression périmée « d'allergie à l'iode » ne devrait plus être utilisée.

© 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

produits de contraste iodés / allergie / choc anaphylactoïde

Summary – Adverse reactions to radiocontrast media.

Iodine contrast products are classified as either ionic or non-ionic and as a function of their osmolality – either high or nearly physiologic. Besides adverse reactions due to their toxicity, reactions with anaphylactoid shock beginning within less than 20 minutes after administration of the iodine contrast products, or reactions resembling delayed allergy/hypersensitivity appearing from one hour to several days later have been reported. Some cases of serious “anaphylactoid” shock, more frequent in women, certainly have a classic IgE-dependent mechanism as demonstrated in two recent studies that included a sufficiently large number of patients. Moreover, the rare cases of a delayed reaction, in which the diagnosis was confirmed by patch test, indicate that the iodine contrast products can be immunogenic. In any case, allergic or not, the iodine present in the iodine contrast products is not directly responsible and the out-dated expression “iodine allergy” should no longer be used. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

iodine contrast products / allergy / anaphylactoid shock

Les produits de contraste iodés comportent des atomes d'iode fixés sur un ou deux cycles benzéniques. Leur classification figurant dans le dictionnaire Vidal (2001) apparaît dans le *tableau I*.

Les produits de contraste iodés du groupe 1 sont des monomères (un seul cycle benzénique) ioniques, c'est-à-dire associés à un cation sodium ou mégumine (sucre). En milieu aqueux, ils se dissocient en deux particules, le cycle benzénique et le cation, ce qui double leur osmolalité (*figure 1a*). On estime que 300 mg d'iode par millilitre sont nécessaires pour

*Correspondance et tirés à part.

Tableau I. Produits de contraste iodés commercialisés en France (Vidal, édition 2001).

Groupe	Caractéristiques	Dénomination commune internationale	Nom commercial
1	Produits triiodés ioniques de haute osmolalité (1 530 à 1 860 mosm/kg)	Amidotrizoate Ioxitalamate	Angiographine® Gastrographine® Radioselectan® Telebrix®
2	Produits triiodés non ioniques de basse osmolalité (# 600 mosm/kg)	Iobitridol Iohexol Ioméprol Iopamidol Iopentol Iopromide Ioversol	Xenetix® Omnipaque® Iomeron® Iopamiron® Ivepaque® Ultravist® Optiject® Optiray®
3	Produits hexa-iodés non ioniques iso-osmolaires (# 300 mosm/kg)	Iodixanol	Visipaque®
4	Produits hexa-iodés ioniques de basse osmolalité (# 600 mosm/kg)	Ioxaglate	Hexabrix®
Le Lipiodol® (esters d'acides gras iodés) ne peut être inclus dans cette liste.			

l'opacification radiologique, si bien que leur hyperosmolalité est d'environ cinq à six fois supérieure (1 530 mosm/kg à 1 860 mosm/kg) à celle du sang circulant (environ 300 mosm/kg). Cette propriété détermine des effets secondaires comme une douleur au point d'injection, une sensation de chaleur, des complications cardiovasculaires (hypotension, angor, etc.) ou rénales, pour ces dernières en raison d'un effet toxique direct sur les cellules épithéliales tubulaires.

Les autres produits de contraste iodés (groupes 2, 3 et 4) exposent à moins d'effets secondaires car leur osmolalité est bien plus basse :

- dans le groupe 2, elle ne dépasse pas deux fois celle du sang. Ces produits de contraste iodés sont des monomères non ioniques, sans cation. Un exemple, l'iohexol, apparaît sur la *figure 1b* ;
- le iodixamol (Visipaque®) seul représentant du groupe 3, est un dimère non ionique (*figure 1c*) ;
- enfin, l'ioxaglate (Hexabrix®) (groupe 4), très utilisé en France, est un dimère composé de deux cycles benzéniques qui portent chacun trois atomes d'iode, ce qui multiplie par deux la quantité d'iode par molécule compensant ainsi son caractère ionique [1].

Tous les produits de contraste iodés provoquent cependant des accidents pouvant évoquer l'allergie immédiate : comme la présence d'IgE spécifiques n'avait pu être clairement établie, ils ont été dénommés, par convention, réactions anaphylactoïdes.

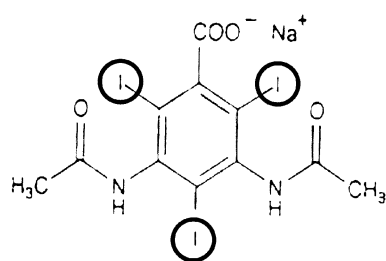
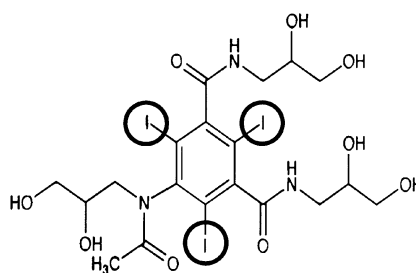
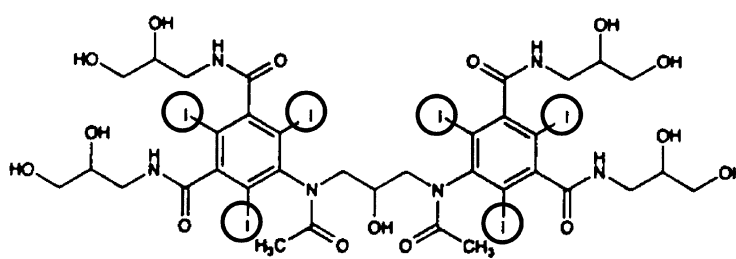
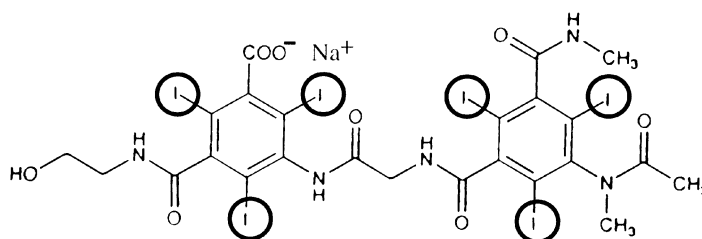
On exclut de ce cadre le malaise ou la syncope vagale et l'attaque de panique, survenant volontiers chez des sujets ayant des antécédents identiques dans d'autres circonstances comme les prélèvements sanguins, l'anesthésie locale, les douleurs ou les émotions vives, etc.

LES RÉACTIONS DE TYPE ANAPHYLACTOÏDE

Sont considérés comme réactions anaphylactoïdes les tableaux comportant au moins un des symptômes suivants apparaissant moins de 20 minutes après le début de la perfusion : urticaire, angio-œdème (œdème de Quincke), sensation de striction laryngée avec ou sans stridor, gêne respiratoire ou sibilance, hypotension (d'au moins 30 mmHg pour la pression systolique), syncope à l'orthostatisme, troubles du rythme ou arrêt cardiaque associés à une urticaire et/ou à un œdème de Quincke [1].

Leur gravité est considérée comme :

- bénigne, en cas d'urticaire et/ou d'œdème de Quincke ne nécessitant pas de traitement ;
- modérée, si un traitement est nécessaire ;
- sévère, en cas d'œdème laryngé, de bronchospasme ou d'hypotension nécessitant ou pas une hospitalisation.

**1-a : Amidotrizoate****1-b : Iohexol****1-c : Iodixamol****1-d : Ioxaglate****Figure 1.** Exemples de produits de contraste iodés de chacun des quatre groupes (l'atome d'iode est entouré d'un cercle).

L'incidence est diversement appréciée dans la littérature. Le *tableau II* montre la synthèse des données récentes [1].

L'étude de Lang et al. [2] porte sur une série consécutive de 5 393 patients (51 % de sexe masculin) ayant un scanner avec un produit de contraste iodé : 73 incidents ou accidents de type anaphylactoïde sont observés (1,39 %), plus souvent chez les femmes (70 %) ; les réactions les plus sévères affectent 21 des 22 femmes avec un risque relatif (odd ratio) de 21,77 (IC 95 % : 3,13–435,12).

Des facteurs de risques sont connus [1] : la notion d'allergie et d'asthme est classique mais ne repose

Tableau II. Incidences des effets secondaires des produits de contraste iodés.

Réactions	Hyperosmolaires (groupe 1)	Nouveaux produits (groupes 2, 3 et 4)
Toutes confondues	12,7 %	3,1 %
Sévères	0,22 %	0,044 %
Urticaire	3,16 %	0,47 %

que sur une seule étude contrôlée [3] qui compare 50 sujets ayant eu une réaction anaphylactoïde à 50 témoins. Les allergiques, définis par des tests cuta

nés positifs et/ou la présence d'IgE spécifiques pour les pneumallergènes, sont, dans cette étude, deux fois plus nombreux dans le groupe des sujets ayant eu une réaction.

Les traitements par bêtabloquant ou les insuffisances cardiaques sévères représentent aussi un risque assez bien démontré, comme l'est un antécédent de réaction anaphylactoïde à un produit de contraste iodé. Dans ce cas, la récurrence n'apparaît que chez 35 % des patients au maximum [1].

LES HYPOTHÈSES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Dès les premières descriptions des chocs aux produits de contraste iodés, l'hypothèse d'une allergie dépendante des IgE a été évoquée. Comme elle ne pouvait être clairement démontrée, d'autres mécanismes ont été envisagés incriminant l'hyperosmolarité des produits de contraste iodés, ce qui est douteux car ces accidents persistent, certes moins fréquents mais parfois plus graves, avec les nouveaux produits de contraste iodés.

Les produits de contraste iodés provoquent une libération d'histamine par les basophiles et les mastocytes et, pour ces derniers, de tryptase mais sans libération de médiateurs néoformés (dérivés de l'acide arachidonique). Cet effet est d'ailleurs sans relation avec la présence d'iode puisqu'il persiste de façon identique avec le diatrizoate non iodé [1]. Les sujets atopiques, c'est-à-dire les malades ayant une allergie de type immédiat avec rhinite, asthme, dermatite atopique, etc., ont un effet histaminolibérateur plus marqué, sans doute en raison de l'état de « préactivation » de leurs cellules par l'interleukine-3 et d'autres facteurs favorisant l'histaminolibération.

Parmi les hypothèses évoquées, citons l'effet direct du produit de contraste iodé sur un récepteur membranaire ou encore l'activation du complément avec genèse d'anaphylatoxines. Le travail récent de Laroche et al. [4] plaide contre ce dernier mécanisme.

Pour Lasser [5], la propriété qu'ont les produits de contraste iodés de former facilement des agrégats intervient dans ces accidents : leur liaison non spécifique avec des immunoglobulines membranaires (IgG ou IgE) provoquerait l'activation cellulaire et la libération des médiateurs. L'injection d'un produit de contraste iodé monomère, mais pas celle d'un produit de contraste iodé dimère, induit, chez le rat, une chute tensionnelle importante en une à deux

minutes, réversible en quelques minutes. Lors d'une injection rapide, ces agrégats, en quantité excessive, ne pourraient pas se fixer de façon satisfaisante sur les IgE membranaires, alors qu'une injection plus lente faciliterait au contraire cette fixation. Ainsi, les produits de contraste iodés seraient des « pseudoantigènes » et, comme dans les réactions anticorps/antigène classiques, un excès d'« antigène » ou au contraire une quantité insuffisante, ne s'accompagne d'aucune réaction. Une concentration d'« antigène » à peu près équivalente à celle des anticorps est en revanche optimale pour l'activation cellulaire correspondant à la classique courbe en « cloche » des réactions antigène/anticorps. Cette hypothèse ne fait pas intervenir les IgE spécifiques des produits de contraste iodés, mais n'explique pas l'absence de libération de médiateurs néoformés, pourtant libérés en grande quantité lors de l'activation des mastocytes et des basophiles par des antigènes classiques.

L'allergie immédiate aux produits de contraste iodés, par le biais d'IgE spécifiques, ne comporte que quelques rares publications sur des séries souvent insuffisantes. Deux études méritent d'être retenues : celle, multicentrique de Laroche et al. [4] qui regroupe 20 patients ayant eu une réaction comportant au moins un érythème ou une urticaire généralisés survenant dans les 15 minutes suivant l'injection d'un produit de contraste iodé. La majorité de ces patients ont reçu un produit de contraste iodé ionique, hyperosmolaire ou non. L'histaminémie sur un prélèvement effectué très vite après l'accident était d'autant plus élevée (parfois plus de 1 000 fois la normale) que le choc était grave. Il en était de même pour le taux de tryptase (*tableau III*). La survenue brutale du choc en une à trois minutes, alors que la concentration sérique du produit de contraste iodé

Tableau III. Taux plasmatique d'histamine et de tryptase chez 20 patients ayant eu une réaction « anaphylactoïde » (d'après D. Laroche et al.).

	Nbre	Histamine (mmol/L)	Tryptase (µg/L)
Témoin (n = 20)	–	2,6 ± 1,6	0,3 ± 0,07
Choc : gravité*	I (n = 4)	6,6 ± 10,2	0,8 ± 0,5
	II (n = 4)	10,2 ± 6,4	10,1 ± 10
	III (n = 8)	217 ± 470	40,8 ± 68,9
	IV (n = 4)	723 ± 946	52,6 ± 38,3

* Selon la classification de J. Ring J et K. Messmer (Lancet 1977 ; i : 466-8).

est encore faible, ne peut guère s'expliquer par un mécanisme de « type pharmacologique », surtout devant une augmentation aussi massive des marqueurs biologiques de l'activation des mastocytes et des basophiles.

La recherche d'IgE spécifiques de l'ioxitalamate (cinq patients) ou de l'ioxaglate (dix patients) montrait que globalement leur taux était plus élevé que ceux des témoins. Cependant la sensibilité insuffisante ne permet sans doute pas encore de recommander ce dosage en routine.

Le travail de Mita et al. [6] a porté sur 55 patients ayant eu une réaction anaphylactoïde lors de l'injection d'ioxaglate (Hexabrix®) et sur 31 témoins n'ayant pas eu d'accident avec le même produit de contraste iodé. Par Elisa et radio-immunologie, ces auteurs ne trouvent des IgE spécifiques de l'ioxaglate que chez 47,1 % des malades ayant eu une réaction anaphylactoïde et chez aucun des 31 témoins. La préincubation du sérum contenant des IgE spécifiques avec 1 mg/mL d'ioxaglate, fait disparaître 81 % de ces IgE spécifiques (liaison IgE/ioxaglate). En revanche, aucune « consommation » des IgE spécifiques n'est observée si le sérum est incubé avec l'iohexol (Omnipaque®), dont la structure est différente de celle de l'ioxaglate. Ce résultat montre, s'il en était besoin, que l'iode présent dans toutes ces molécules n'intervient pas dans ces accidents.

L'analyse de la valeur diagnostique des tests cutanés intradermiques à lecture immédiate demeure incertaine en raison du nombre restreint de publications, autres qu'anecdotiques. Dans l'étude de Laroche et al. [4], ces tests n'étaient positifs que chez deux des cinq patients qui les ont acceptés. Dans le travail de Dewachter et al. [7], ils étaient positifs quatre fois chez cinq patients ayant eu un choc sévère.

Ainsi, l'ensemble de ces données orientent aujourd'hui vers un mécanisme allergique « classique » dépendant des IgE spécifiques, essentiellement dans les réactions systémiques graves.

LES RÉACTIONS TARDIVES AUX PRODUITS DE CONTRASTE IODÉS

En 1986, Panto rapportait le premier cas de toxidermie apparaissant une à 24 heures après l'injection du produit de contraste iodé [8]. Le tableau clinique peut comporter un exanthème maculopapuleux, un angio-œdème, de la fièvre, une dyspnée, des troubles diges-

tifs et d'autres symptômes moins spécifiques comme une douleur au site d'injection [9].

Bien que rares, ces réactions tardives sont intéressantes car elles montrent que l'iode n'est pas responsable de ces réactions. Par exemple, Courvoisier et Bircher [10] obtiennent des tests épicutanés très positifs pour l'iopamidol chez un malade ayant eu une toxidermie à deux reprises après injection de produit de contraste iodé. Les tests étaient aussi très positifs pour deux autres produits de contraste iodés, l'iohexol et l'ioversol jamais utilisés chez ce patient. En revanche, ils étaient négatifs avec l'amidotrizoate, différent des précédents par sa structure, notamment par les chaînes latérales. Les tests à la povidone iodée (Bétadine® au 1/10^e), au lugol, à la teinture d'iode et au triiodométhane (Iodoform®) étaient négatifs. Gall et al. [11] rapportent l'observation d'un patient ayant eu une toxidermie les deux fois où il avait reçu de l'iopamidol. Les tests épicutanés étaient positifs pour ce produit de contraste iodé et pour l'ioméprol et l'iopromid. Ils étaient négatifs pour deux autres produits de contraste iodés dont l'un a pu être réadministré sans effet secondaire. Les tests étaient aussi négatifs avec l'iodure de potassium.

Ces observations confortent le rôle potentiellement immunogène des produits de contraste iodés et disculpent clairement la responsabilité de l'iode.

La notion « d'allergie à l'iode » ne repose d'ailleurs sur aucun fondement scientifique. Des réactions allergiques de type immédiat [12] ou retardé à des médicaments iodés (antiseptique, etc.) permettent de démontrer que l'iode n'intervient pas dans ce domaine : par exemple, dans l'observation exceptionnelle d'allergie immédiate à la polyvidone iodée (Bétadine®) [13], les tests cutanés à cet antiseptique sont positifs mais ne le sont pas avec le lugol, l'iodure de potassium ou un produit de contraste iodé (iopamidol). En outre, des observations de choc anaphylactique à la polyvidone non iodée (excipient d'un corticoïde injectable) ont été rapportées [14, 15], ce qui disculpe probablement l'iode de la Bétadine®, comme c'est le cas dans l'observation de Moneret-Vautrin et al. sur un accident lors d'une hystérosalpingographie [16].

CONCLUSIONS

Les principales complications des produits de contraste iodés se résument aux accidents toxiques (rein, coronaires, etc.) et aux réactions anaphylactoï-

des, ainsi dénommées car leur mécanisme physiopathologique demeure obscur, reposant sur l'hyperosmolalité des produits de contraste iodés classiques. Cependant, les nouveaux produits de contraste iodés, d'osmolalité bien plus faible, provoquent eux aussi des chocs graves dont le mécanisme IgE-dépendant paraît vraisemblable au vu de certaines publications récentes.

Les réactions tardives aux produits de contraste iodés sont, quant à elles, certainement allergiques puisque les tests épicutanés (patch-tests) y sont souvent positifs.

Tous ces effets, allergiques ou non, sont en relation avec la structure chimique de la molécule, mais pas spécifiquement avec les atomes d'iode qu'elle porte.

La classique « allergie à l'iode » est donc une notion périmée et sans fondement.

RÉFÉRENCES

- 1 Lieberman PL, Seigle RL. Reactions to radiocontrast material : anaphylactoid events in radiology. *Clin Rev Allergy Immunol* 1999 ; 17 : 469-96.
- 2 Lang DM, Alpern MB, Visintainer PF, Smith ST. Gender risk for anaphylactoid reaction to radiographic contrast media. *J Allergy Clin Immunol* 1995 ; 95 : 813-7.
- 3 Enright T, Chua-Lim A, Duda E, Lim DT. The role of a documented allergic profile as a risk factor for radiographic contrast media reaction. *Ann Allergy* 1989 ; 62 : 302-5.
- 4 Laroche D, Aimone-Gastin I, Dubois F, et al. Mechanisms of severe, immediate reactions to iodinated contrast material. *Radiology* 1998 ; 209 : 183-90.
- 5 Lasser EC. The multipotential pseudoantigenicity of X-ray contrast media. *Int Arch Allergy Immunol* 2000 ; 123 : 282-90.
- 6 Mita H, Tadokoro K, Akiyama K. Detection of IgE antibody to a radiocontrast medium. *Allergy* 1998 ; 53 : 1133-40.
- 7 Dewachter P, Mouton-Faivre C, Felden F. Allergy and contrast media. *Allergy* 2001 ; 56 : 250-1.
- 8 Panto PN, Davies P. Delayed reactions to urographic contrast media. *Br J Radiol* 1986 ; 59 : 41-4.
- 9 Schick E, Weber L, Gall H. Delayed hypersensitivity reaction to the non-ionic contrast medium iopromid. *Contact Dermatitis* 1996 ; 35 : 312.
- 10 Courvoisier S, Bircher AJ. Delayed-type hypersensitivity to a nonionic, radiopaque contrast medium. *Allergy* 1998 ; 53 : 1221-4.
- 11 Gall H, Pillekamp H, Peter RU. Late-type allergy to the X-ray contrast medium Solutrast (iopamidol). *Contact Dermatitis* 1999 ; 40 : 248-50.
- 12 Waran KD, Munsick RA. Anaphylaxis from povidone-iodine. *Lancet* 1995 ; 345 : 1506.
- 13 Lopez Saez MP, de Barrio M, Zubeldia JM, et al. Acute IgE mediated generalized urticaria-angioedema after topical application of povidone-iodine. *Allergol Immunopathol* 1998 ; 26 : 23-6.
- 14 Azofra Garcia J, Carbajo Serrano MP. Hipersensibilidad frente a un excipiente : polivinilpirrolidona. *Rev Esp Alergol Immunol Clin* 1996 ; 11 : 243-5.
- 15 Gonzalo Garijo MA, Duran Quintana JA, et al. Anaphylactic shock following povidone. *Ann Pharmacother* 1996 ; 30 : 37-40.
- 16 Moneret-Vautrin DA, Mata E, Gerard H, Tréchet M. Allergie probable à la polyvidone, responsable d'un accident à un produit iodé de contraste : à propos d'un cas d'asthme après hystérosalpingographie. *Allergie Immunol* 1989 ; 21 : 196-9.