



# Hypersensibilité aux produits de contraste iodés : prise en charge diagnostique

## Hypersensitivity to iodinated radiographic contrast agents: Diagnostic work up

C. Mouton-Faivre

*Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, hôpital central, 54035 Nancy cedex, France*

### Résumé

La prise en charge diagnostique des réactions d'hypersensibilité immédiate aux produits iodés de contraste dépend d'une collaboration étroite entre le médecin radiologue et le médecin allergologue. Le diagnostic repose sur l'histoire clinique et le résultat des tests cutanés qui doivent être réalisés selon une méthodologie très stricte afin d'être fiables, et reproductibles, et de permettre le diagnostic étiologique de la réaction. Les explorations biologiques en matière de réactions d'hypersensibilité immédiate aux produits de contraste iodés font encore partie du domaine de la recherche.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### Abstract

Optimal diagnosis and clinical management of immediate hypersensitivity reactions due to iodinated contrast agents depend on a close collaboration between the radiologist and the allergist. The diagnosis is based on the clinical history and the skin tests results. Skin tests should be performed according to accepted methods if the results are to be considered reliable and reproducible for identification of an etiological diagnosis. Laboratory tests for immediate hypersensitivity to iodinated radiographic contrast agents are still under investigation.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Produits de contraste iodés ; Hypersensibilité ; Tests cutanés

**Keywords:** Iodinated radiographic contrast agents; Hypersensitivity reactions; Skin tests

## 1. Introduction

La pertinence de l'exploration diagnostique des réactions d'hypersensibilité aux produits de contraste iodés (PCI) dépend de la qualité des informations cliniques recueillies auprès du radiologue ou tout autre praticien ayant procédé à l'injection du PCI. Cela est le point fondamental où débute la collaboration efficace entre deux compétences, celle de l'allergologue et du radiologue/praticien, et ce, dans l'intérêt du malade. La classification clinique de Ring et Messmer [1] (Tableau 1) est utilisée en France afin d'apprécier la sévérité d'une réaction immédiate après injection de PCI. Cette classification stratifie les réactions immédiates en quatre grades de sévérité clinique, les deux premiers étant de faible gravité, au contraire, des grades III et IV pour lesquels le pronostic vital est mis en jeu.

Encore récemment, la gestion des réactions immédiates d'allure allergique avec les PCI se résumait à : (i) l'instauration d'un traitement symptomatique ; (ii) aucun bilan allergologique n'était réalisé ; (iii) les patients étaient étiquetés « allergiques à l'iode » ; (iv) les médicaments et aliments iodés étaient contraindiqués ; (v) une prémédication à visée antiallergique en vue d'un éventuel examen était préconisée. Cependant, « l'allergie à l'iode » n'existe pas, l'iode étant un élément naturel essentiel à la vie. En revanche, l'épitope des PCI demeure actuellement inconnu [2,3].

## 2. Réactions d'hypersensibilité vis-à-vis des produits de contraste iodés

Deux types de réactions d'hypersensibilité sont décrits [4] : (i) Les réactions d'hypersensibilité de type immédiat et ; (ii) les réactions d'hypersensibilité de type retardé. Les réactions

Adresse e-mail : [claudie.mouton@wanadoo.fr](mailto:claudie.mouton@wanadoo.fr).

Tableau 1

Classification de Ring et Messmer [1] (Grades de sévérité clinique des réactions d'hypersensibilité immédiate)

| Grades de sévérité | Symptômes                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I                  | signes cutanéomuqueux étendus : érythème, urticaire avec ou sans angioedème                                                                                                                                                                                           |
| II                 | atteinte multiviscérale modérée avec signes cutanéomuqueux, hypotension et tachycardie, hyperréactivité bronchique (toux, difficulté ventilatoire)                                                                                                                    |
| III                | atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant une thérapeutique spécifique : collapsus, tachy- ou brady- cardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme ; les signes cutanés peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle |
| IV                 | inefficacité cardiocirculatoire. Arrêt respiratoire.                                                                                                                                                                                                                  |

d'hypersensibilité de type immédiat surviennent par définition jusqu'à 60 minutes après l'injection du PCI. Parmi celles-ci, on distingue : (i) Les réactions d'hypersensibilité allergique IgE-dépendante le plus souvent sévères ; (ii) Les réactions d'hypersensibilité non allergique anciennement appelées histaminolibération non spécifique.

Il conviendra de distinguer les réactions immédiates qui n'appartiennent pas à ces deux catégories et pour lesquelles doivent être connus les diagnostics différentiels : réaction secondaire à l'hyperosmolarité du PCI, malaise vagal, hypoglycémie, crise d'angor, etc. Les réactions d'hypersensibilité de type retardé peuvent survenir entre une et 24 heures après l'injection du PCI. Ne seront traitées ici que les réactions d'hypersensibilité immédiate aux PCI.

### 3. Exploration allergologique des réactions d'hypersensibilité allergique de type immédiat

L'exploration diagnostique d'un patient ayant présenté une réaction immédiate après injection de PCI comporte deux temps : (i) un bilan biologique ; (ii) un bilan cutané.

#### 3.1. Bilan biologique

L'histamine et la tryptase sont les médiateurs cellulaires libérés lors d'une réaction d'hypersensibilité allergique de type immédiat. L'histamine est libérée par les basophiles et les mastocytes, alors que la tryptase ne l'est que par les mastocytes. Le prélèvement sanguin, afin de doser ces médiateurs, doit être réalisé d'autant plus précocement que la réaction est de faible gravité ou dès lors que la stabilité clinique du patient est obtenue lors des réactions sévères.

La concentration d'histamine plasmatique (RIA Immuno-tech, Luminy, France) normale est inférieure à  $9 \text{ nmol} \cdot \text{l}^{-1}$ . Le prélèvement sanguin doit être réalisé dans un délai de 30 minutes lors de réactions de grade I et II, mais peut être prélevé jusque dans un délai de deux heures lors de réactions de grades III et IV [5].

La concentration de tryptase (UniCAP Pharmacia, Uppsala, Suède) supérieure à  $25 \mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$  est en faveur d'une activation mastocytaire d'origine allergique. Elle est d'autant plus augmentée que le grade de la réaction allergique est sévère. Le prélèvement sanguin doit être pratiqué dans un délai de 15 à 60 minutes pour les réactions de grade I et II, et entre 30 et 120 minutes pour les réactions de grades III et IV [6].

Lors d'une réaction d'hypersensibilité non allergique de type immédiat, la concentration d'histamine est élevée ou normale, en

revanche, la concentration de tryptase n'est pas modifiée. Lors d'une réaction d'hypersensibilité allergique de type immédiat, les concentrations d'histamine et de tryptase sont augmentées et ce d'autant que la réaction clinique est sévère.

La technique de dosage des IgE spécifiques pour les PCI n'est pas encore validée. Les explorations cellulaires comme l'histaminolibération leucocytaire ou les autres tests d'activation cellulaires font encore partie du domaine de la recherche.

#### 3.2. Bilan cutané

L'exploration allergologique du patient ayant présenté une réaction d'hypersensibilité immédiate après injection de PCI doit être pratiquée par un allergologue rompu aux tests cutanés médicamenteux.

##### 3.2.1. Réalisation des tests cutanés chez un patient ayant présenté une réaction immédiate après injection de PCI

Les tests cutanés ont pour but préliminaire de faire la preuve de la responsabilité du PCI à l'origine de la réaction d'allure allergique. Ils doivent être réalisés à six semaines de la réaction d'allure allergique. Un traitement par  $\beta$ -bloquant ou inhibiteur de l'enzyme de conversion ne doit pas être suspendu en vue de la réalisation des tests cutanés contrairement aux médicaments antagonistes de récepteurs  $H_1$  ou vasoconstricteurs, ces derniers modifiant la réactivité cutanée. Les tests témoin positif à l'histamine et témoin négatif avec du sérum physiologique ont pour but : (i) d'apprécier la réactivité cutanée ; (ii) de servir de comparatif aux tests médicamenteux.

Les tests cutanés médicamenteux comportent des *prick-tests* (PT) avec les PCI purs ou dilués à  $10^{-1}$  en fonction de la gravité de la réaction. La dilution du PCI peut avoir l'intérêt de rendre celui-ci moins visqueux et de faciliter sa pénétration cutanée. Les PT sont habituellement réalisés sur la face antérieure des avant-bras, mais peuvent l'être au niveau du dos en fonction des caractéristiques cutanées (pathologie cutanée, cicatrices...). La positivité du PT répond aux critères habituels de positivité des PT aux médicaments. Les PCI, même les plus hyperosmolaires ne sont pas histaminolibérateurs, il n'y a par conséquent, pas de risque de faux positif.

Lorsque le PT est négatif avec le PCI suspecté, il convient de passer aux intradermoréactions (IDR), lesquelles 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. Les IDR sont, par conséquent, de pratique plus simple et sont davantage reproductibles.

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 de sensibilité croisée avec les autres PCI.

### 3.2.2. Tests cutanés : quelles sont les bonnes pratiques à recommander ?

Le problème n'est pas tant de savoir quelle est la quantité de PCI qu'il convient d'injecter mais plutôt de connaître la taille de la papule réalisée par l'injection du PCI. Une papule d'injection (PI) de 3 à 5 mm est réalisée et mesurée immédiatement avec une règle. Quinze minutes plus tard, le devenir de cette papule, nommée papule obtenue (PO), est mesuré. L'IDR est positive si le diamètre de la papule a plus que doublé (soit  $PO/PI > 2$ ). Mais ce critère de positivité est insuffisant, il faut aussi que la PO soit érythémateuse et prurigineuse et le plus souvent entourée d'un halo d'érythème. Des calques ou mieux des photographies des tests cutanés doivent être réalisés de façon systématique et conservées dans le dossier médical.

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.

- Si la réaction était de grade I, le PT est le plus souvent négatif : la première IDR pourra être réalisée à la dilution de  $10^{-1}$ .
- Si la réaction était de grade II et le PT négatif : la première IDR pourra être réalisée à la dilution de  $10^{-2}$ . Si le PT est positif, ce qui est rare dans les réactions de bas grade, il convient de débiter les IDR avec le PCI responsable à  $10^{-3}$ .
- Si la réaction était de grade III ou IV, et même en cas de négativité du PT : les IDR devront être débitées à  $10^{-3}$  ou  $10^{-4}$ . Lorsque la réaction est récente datant de moins de six mois, l'IDR est le plus souvent positive au minimum à  $10^{-1}$ .

### 3.2.3. Recherche d'une réactivité croisée

Il est ensuite indispensable de rechercher l'existence d'une sensibilité ou réactivité croisée avec les autres PCI au moyen des PT et des IDR. 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  $10^{-1}$  avec tous les PCI, la concentration pure peut être utilisée pour la réalisation des IDR. Ainsi, les tests cutanés permettent de rechercher une sensibilité croisée avec les autres PCI et d'autoriser un ou plusieurs PCI, le cas échéant, lors d'une injection ultérieure. Le cas de patients qui avaient présenté une réaction allergique documentée à un PCI et chez qui une nouvelle injection de PCI non réactif en IDR a pu être réalisée sans incident, a été rapporté [7,8].

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.

### 3.2.4. En cas de bilan cutané allergologique négatif

Si les tests cutanés sont négatifs, un autre diagnostic doit être envisagé en fonction de la clinique, comme une histaminolibération non spécifique (ou hypersensibilité immédiate non allergique), si le patient a présenté un érythème ou une urticaire localisée. Les autres diagnostics possibles appartiennent aux diagnostics différentiels cités ci-dessus : malaise vagal, hypoglycémie, etc.).

Un compte rendu de l'exploration allergologique sera adressé au radiologue, au médecin traitant, tandis qu'une carte d'allergique sera remise au patient en fin de consultation. La déclaration au centre de pharmacovigilance complètera celle du médecin radiologue qui a déclaré la réaction.

### 3.2.5. Bilan prédictif

La réalisation de bilan prédictif n'est pas conseillée pour les médicaments en général et pour les PCI en particulier. Ces bilans sont souvent demandés à l'allergologue en cas de suspicion « d'allergie à l'iode ». Or, une allergie au poisson ou aux fruits de mer correspond à une allergie à la protéine alimentaire (parvalbumine, tropomyosine) de même, une allergie à la povidone iodée est due non pas à l'iode mais probablement à la povidone porteuse des radicaux iode [9]. En l'état actuel des connaissances, seuls les patients ayant présenté une réaction de grade I à IV au décours de l'injection d'un PCI, doivent bénéficier d'un bilan allergologique.

## 4. Conclusion

Le diagnostic étiologique des réactions d'hypersensibilité immédiate aux PCI repose avant toute chose sur une excellente connaissance de la symptomatologie clinique à laquelle le médecin allergologue accédera grâce à la collaboration qui devra s'instaurer avec le médecin radiologue. La biologie (tryptase et histamine), bien standardisée pour les réactions d'hypersensibilité immédiate, est une aide précieuse à l'interprétation de la clinique. Les tests cutanés demeurent le *gold standard* diagnostique. Ils informent sur le mécanisme physiopathologique de la réaction, sur l'existence ou non d'une sensibilité croisée, et permettent de déterminer quel PCI pourra être réinjecté le cas échéant.

## Références

- [1] Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;(i):466–9.
- [2] Gall H, Pillekamp H, Peter RU. Late-type allergy to the X-ray contrast medium Solutrast (iopamidol). *Contact Dermatitis* 1999;40:248–50.
- [3] Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Morisset M, Beaudoin E, Renaudin JM. Réactions anaphylactoides et cutanées tardives aux produits de contraste iodés : état actuel de la question - évolution des idées. *Rev Med Interne* 2001;22:969–77.
- [4] Johansson SGO, Hourihane J, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56: 813–24.
- [5] 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.

- [6] Laroche D, Guilloux L, Guéant J. Comment rapporter à l'anaphylaxie l'accident observé ? Tests diagnostiques in vitro. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002;21(Suppl. 1):73S–96S.
- [7] Dewachter P, Mouton-Faivre C, Felden F. Allergy and contrast media. *Allergy* 2001;56:250–1.
- [8] Valfrey J, Newinger G, Arbogast R, Pauli G. Choc à l'ioxaglate (Hexabrix 320) lors de coronarographies. A propos de deux cas. *Rev Fr Allergol* 2002;42:157–62.
- [9] 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.