



CrossMark

Allergie aux médicaments et aliments iodés : la séquence allergénique n'est pas l'iode

Pascale Dewachter¹, Claudie Mouton-Faivre^{2,3}

Disponible sur internet le :
19 septembre 2015

1. Université Paris Descartes Sorbonne Paris Cité, Inserm UMR-S970, AP-HP, hôpital européen Georges-Pompidou, service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France
2. Hôpital de Brabois, consultation d'allergo-anesthésie, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France
3. AP-HP, hôpital européen Georges-Pompidou, consultation d'allergo-radiologie, 75015 Paris, France

Correspondance :

Pascale Dewachter, Université Paris Descartes Sorbonne Paris Cité, Inserm UMR-S970, AP-HP, hôpital européen Georges-Pompidou, service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France.
pascale.dewachter@inserm.fr

■ Points clés

« L'allergie à l'iode » ne correspond à aucune entité clinique documentée. Cette expression doit être abandonnée car elle conduit à des mesures non fondées d'éviction médicamenteuse, alimentaire, voire environnementale. Les réactions d'hypersensibilité allergique de type immédiat et retardé avec les produits de contraste iodés ne sont pas rares. Les allergènes ne sont pas identifiés. L'iode n'est pas impliqué. Les réactions d'hypersensibilité allergique de type immédiat et retardé à la povidone iodée sont rares. La séquence allergénique est la povidone lors d'une réaction de type immédiat alors que le nonoxynol a été suspecté être à l'origine des réactions de type retardé. Les réactions allergiques aux produits de la mer sont dues à des protéines musculaires de ces aliments. Les réactions d'hypersensibilité de type immédiat, imputables aux médicaments ou aux aliments, sont explorées à l'aide de tests cutanés à lecture immédiate. Les réactions d'hypersensibilité de type retardé, imputables aux médicaments, le sont avec des tests cutanés à lecture retardée. La mesure des concentrations d'histamine et de tryptase est un outil précieux au diagnostic étiologique d'une réaction d'hypersensibilité de type immédiat. D'autres tests biologiques sont en cours d'évaluation. Une réaction d'hypersensibilité allergique de type immédiat ou retardé à un produit de contraste iodé n'est pas une contre-indication aux médicaments iodés des autres familles thérapeutiques.

■ Key points

Allergy to iodinated drugs and to foods rich in iodine: Iodine is not the allergenic determinant

"Iodine allergy" does not exist. The concept of "iodine allergy" should be abandoned since it may result in inappropriate measures such as drug, food or environmental eviction. Immediate or

non-immediate allergic hypersensitivity to iodinated contrast media is not infrequent. The corresponding allergens have not been identified. Iodine is not involved. Immediate or non-immediate allergic hypersensitivity to povidone iodine is rare. The corresponding allergen is povidone in case of immediate hypersensitivity while nonoxynol might be involved during non-immediate hypersensitivity. Seafood allergens belong to a group of muscle proteins. Immediate drug hypersensitivity or food hypersensitivity is assessed by immediate-reading skin tests while non-immediate drug hypersensitivity is investigated by delayed-reading skin testing. Combined histamine and tryptase measurement is invaluable during the diagnostic approach of immediate hypersensitivity. Other biological tests are being evaluated. Allergic hypersensitivity to iodinated contrast agents does not contraindicate the use of other iodinated drugs.



L'allergie à l'iode » est une expression indûment utilisée qui ne correspond à aucune entité clinique identifiée. L'utilisation de ce vocable en pratique clinique conduit à des mesures non fondées d'éviction médicamenteuse, alimentaire et environnementale potentiellement délétères. Cette mise au point limitée aux réactions allergiques induites par les médicaments iodés et les aliments riches en iode a pour but d'en préciser la définition, les arguments cliniques évocateurs, la démarche diagnostique et le déterminant allergénique quand il est identifié. La physiopathologie et le traitement ne sont pas détaillés. L'absence d'imputabilité de l'atome d'iode est argumentée en fonction des différentes situations cliniques abordées.

Un bioélément indispensable à la vie

L'iode, signifiant violet en Grec, fut nommé ainsi par Louis-Joseph Gay-Lussac en raison de ses vapeurs irritantes de couleur violette après sa découverte en 1811 par Bernard Courtois. L'iode est un halogène *i.e.* un des éléments chimiques de la 17^e colonne de la classification périodique des éléments au même titre que le chlore et le fluor. L'iode n'existe que de façon exceptionnelle à l'état naturel sous forme solide diatomique I₂. L'isotope stable (I¹²⁷) est seul présent dans les milieux naturels. Il existe 24 isotopes radioactifs (¹¹⁷I à ¹³⁹I) mais seule une exposition aux isotopes ¹³¹I ou ¹²⁹I est susceptible de conséquences sanitaires.

La concentration moyenne en iode est variable en fonction des milieux *i.e.* atmosphère [20 ng/m³], mer et océan [58 µg/L ; 24-120], eau de pluie [2 µg/L ; 1,5-2,5], sols [5 mg/kg ; 0,1-98], roches [0,1-400 mg/kg] selon leur origine sédimentaire. Néanmoins, les eaux océaniques constituent le réservoir principal d'iode sur le globe terrestre [1].

L'iode est un nutriment clef de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes *i.e.* tri-iodothyronine (T3) et sa pro-hormone, la thyroxine (T4). Ces hormones ont en commun un même squelette, la thyronine, et ne diffèrent que par leur nombre d'atomes d'iode, respectivement 4 pour la T4 et 3 pour la T3. La source principale en iode provient de l'alimentation et, dans une plus faible proportion, de médicaments, de solutions antiseptiques,

de préparations vitaminées [2]. La majeure partie de l'iode alimentaire est disponible sous forme libre *i.e.* ion iodure (I⁻) et est absorbée au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle. Les autres formes sont transformées dans l'intestin. L'iode circule dans le plasma sous forme d'ion iodure, et est principalement éliminé par voie urinaire. Le reste est capté au niveau du pôle basal des thyrocytes ou par d'autres tissus à un degré moindre. L'ion iodure capté par les thyrocytes, par l'intermédiaire d'un transporteur spécifique (symporteur), est ensuite intégré à la synthèse des hormones thyroïdiennes ou bien diffuse vers le secteur extracellulaire.

L'apport nutritionnel journalier recommandé en iode – 150 µg pour un adulte – est variable en fonction des besoins physiologiques (nourrisson, puberté, grossesse, allaitement). La plupart des aliments (viandes, légumes, fruits) sont pauvres en iode, ceux qui en sont les plus riches concernent principalement les produits de la mer (poissons, crustacés, mollusques), les algues, peu consommées en Europe, mais également les œufs, les produits laitiers et céréaliers (*tableau 1*).

Afin de pallier une carence en iode, le sel a été choisi comme vecteur en raison de son faible coût et de sa consommation universelle. Les taux d'enrichissement des sels de table et de cuisson sont variables (5 à 100 mg d'iode/kg de sel), en fonction des pays et des besoins. La Suisse a été le premier pays européen à introduire un programme d'iodation du sel dès 1922 alors qu'en France, il l'a été à partir de 1952 [1].

Définitions

En 2001, un groupe d'experts multidisciplinaires européens publie la sémantique à utiliser en allergologie reflétant la position de l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (EAACI) [3].

L'hypersensibilité est un terme générique qui désigne toute réaction clinique d'allure allergique, laquelle est subdivisée en hypersensibilité non allergique (mécanisme immunologique exclu) et hypersensibilité allergique (mécanisme immunologique prouvé ou fortement suspecté). Lorsqu'un mécanisme immunologique est démontré (anticorps-dépendant ou

TABLEAU I

Concentration en iode des principaux groupes d'aliments consommés en France

Groupes d'aliments	Concentration en iode ($\mu\text{g}/100\text{ g}$ de fraction comestible)	Extrêmes
Mollusques, crustacés	183	28-313
Poissons (mer)	111	17-330
Poissons (eau douce)	4 48	1,7-9 9-52
Algues	45	10-1300
Lait	15	2,8-25,8
Produits laitiers frais	18	8-21
Fromages	26	19-50
Viandes	5	2-9
Volailles	2,5	2-5
Charcuterie	13,8	1-32
Céréales	7	5-10
Pain	7	2,4-19
Légumineuses	4	1-13
Légumes verts	1,4	0,5-15
Pommes de terre	2	0,2-3
Fruits	1,3	0,1-4
Fruits secs	2,7	1-4
Eaux de boisson	1,5	0,5-6,5
Huile, beurre	2,9	2,7-4,4
Sucre	Traces	
Sel de table enrichi en iode	12	10-15
Sel de cuisine enrichi en iode	10	8-12

D'après [1].

à médiation cellulaire), une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse est appelée allergie médicamenteuse. L'ajout de l'adjectif immédiat ou retardé permet de décrire le moment de survenue de la réaction clinique par rapport à l'introduction de l'allergène et le mécanisme immunologique impliqué, respectivement IgE-dépendant (*i.e.* allergie médicamenteuse IgE-dépendante) et à médiation lymphocytaire T (*i.e.* allergie médicamenteuse non IgE-dépendante).

Une allergie alimentaire est une réaction d'hypersensibilité IgE-dépendante (allergie alimentaire IgE-dépendante). Toute autre réaction clinique, autrefois appelée intolérance, est dorénavant désignée hypersensibilité alimentaire non allergique.

L'hypersensibilité allergique IgE-dépendante est une réaction immunologique immédiate, caractérisée par un délai de survenue des symptômes inférieur à une heure par rapport à l'introduction de l'allergène et ce, quelle que soit sa gravité. En revanche, l'anaphylaxie est le terme communément utilisé pour désigner une réaction d'hypersensibilité immédiate systémique grave qui met en jeu le pronostic vital. Une anaphylaxie est, en général, IgE-dépendante (également appelée anaphylaxie allergique). Les termes anaphylactoïde, pseudo-allergie et idiosyncrasie sont abandonnés.

Certains médicaments iodés et les produits de la mer peuvent induire une réaction d'hypersensibilité immédiate. Le diagnostic initial est établi sur la clinique associant le descriptif précis des signes cliniques et leur chronologie mais également leur délai de survenue par rapport à l'injection, la prise orale ou l'application topique du médicament ou encore l'ingestion de l'aliment. Le phénotype diffère en fonction de l'allergène (aliment *versus* médicament).

Les réactions d'hypersensibilité allergique non IgE-dépendante incluent l'hypersensibilité allergique retardée, les réactions allergiques IgG-dépendantes (décrites notamment avec les dextrans) ou celles induites par une activation de la voie du complément (rarement mise en évidence). Ces deux derniers mécanismes ne sont pas impliqués lors d'une réaction allergique avec un médicament ou un aliment iodé et ne font pas l'objet de cette mise au point.

L'hypersensibilité allergique retardée est à médiation lymphocytaire T et survient dans un délai de plus d'une heure à 7 jours après l'introduction de l'allergène. L'expression clinique comme la chronologie des événements diffèrent de celles d'une réaction d'hypersensibilité allergique immédiate. La gravité est variable et le pronostic vital peut être mis en jeu de façon exceptionnelle.

Hypersensibilité allergique médicamenteuse de type immédiat

Expression clinique

Les signes cliniques surviennent en général dans les minutes, voire dans la minute qui suit l'injection intravasculaire d'un médicament ou dans les 15 minutes après une application topique ou encore jusque 30 minutes après une prise orale. Les signes cliniques inauguraux varient en fonction du mode d'administration du médicament [4]. Néanmoins, quel que soit ce dernier, la gravité d'une allergie immédiate médicamenteuse est conditionnée par la gravité des perturbations de l'homéostasie cardiovasculaire. Le signe cardinal d'une anaphylaxie médicamenteuse est le collapsus cardiovasculaire. La classification dite de *Ring et Messmer* est utilisée en France afin de reconnaître et hiérarchiser la séméiologie d'une réaction d'hypersensibilité immédiate médicamenteuse en 4 grades de gravité croissante (I à IV) mais également de guider le traitement [4]. Cette classification ne préjuge pas du mécanisme

physiopathologique impliqué (allergique *versus* non allergique). Les grades I et II ne mettent pas en jeu le pronostic vital et sont ou ne sont pas de nature allergique. En revanche, les grades III et IV sont des urgences thérapeutiques qui correspondent le plus souvent à l'expression clinique d'une allergie IgE-dépendante.

Diagnostic étiologique

Il est fondé sur l'analyse de l'histoire clinique et de sa chronologie, confrontée aux résultats de la biologie et à ceux des tests cutanés [5]. Ces derniers permettent d'identifier le mécanisme physiopathologique de la réaction clinique (allergique *versus* non allergique) et l'allergène impliqué mais également de déterminer une conduite à tenir en fonction des résultats du bilan cutané.

Biologie

L'histamine plasmatique ($N < 9 \text{ nmol/L}$; RIA Immunotech, Luminy, France) et la tryptase mesurées dans le sérum ou le plasma ($N < 13 \text{ } \mu\text{g/L}$; UniCAP Pharmacia, Uppsala, Suède) sont les médiateurs cellulaires préformés libérés lors d'une réaction d'hypersensibilité immédiate. La mesure de leurs concentrations est recommandée en pratique clinique [6-8]. Lors d'une réaction d'hypersensibilité immédiate non allergique, la concentration d'histamine est augmentée ou normale, en revanche celle de tryptase n'est généralement pas modifiée. À l'inverse, lors d'une hypersensibilité immédiate allergique, les concentrations d'histamine et de tryptase sont augmentées et ce de façon corrélée à la gravité de la réaction clinique. L'absence d'augmentation de la concentration de la tryptase n'exclut pas le diagnostic d'allergie IgE-dépendante [8].

L'histamine libérée est rapidement transformée en méthylhistamine dans le plasma puis filtrée et excrétée par le rein. Le pic de méthylhistamine plasmatique est décalé de quelques minutes par rapport à celui de l'histamine, avec une demi-vie d'élimination plus longue [8]. De ce fait, il avait été proposé de mesurer la concentration de méthylhistamine urinaire en lieu et place de celle de l'histamine plasmatique [9]. Cette suggestion n'a pas été validée depuis par une/des étude(s) clinique(s). La mesure de la concentration de méthylhistamine urinaire est toujours recommandée aux États-Unis [7,10] mais a été abandonnée en Europe, et notamment en France où le kit de dosage n'est plus commercialisé [8].

Le test d'activation des basophiles (TAB) en cytométrie de flux n'est pas validé en pratique clinique avec les médicaments [11]. D'autres tests cellulaires comme le test de dégranulation des basophiles ou le test d'histaminolibération leucocytaire ne sont plus utilisés.

Tests cutanés

Le bilan cutané est réalisé en prick-tests et intradermoréactions à lecture immédiate (20 min) et interprété selon des critères récemment révisés par l'EAACI pour un certain nombre de

TABLEAU II

Séquences allergéniques à l'origine d'une réaction d'hypersensibilité de type immédiat ou retardé avec les médicaments iodés ou les produits de la mer

Produits	Séquences allergéniques	
Médicaments	HSI	HSR
Produits de contraste iodés	Inconnues	Inconnues
Povidone iodée	Povidone	Nonoxynol Povidone?
Amiodarone	Inconnues	Inconnues
Produits de la mer	HSI	
Poissons	Parvalbumines Énolases Aldolases Gélatines du collagène	
Mollusques et crustacés	Tropomyosines	
Algue marine (spiruline)	Phycocyanine	

HSI : hypersensibilité de type immédiat ; HSR : hypersensibilité de type retardé.

médicaments [12]. En particulier pour les produits de contraste iodés, ces critères ont été publiés par Mouton-Faivre [13].

Médicaments iodés

Les médicaments iodés à usage diagnostique ou thérapeutique disponibles en France concernent les produits de contraste iodés (PCI), les antiseptiques iodés (povidone iodée, etc.), l'amiodarone, les hormones thyroïdiennes, l'iodure de potassium et l'iode radioactif. Seuls les PCI, la povidone iodée et l'amiodarone sont à l'origine de réactions allergiques de type immédiat (tableau II). L'iode n'est jamais impliqué.

Produits de contraste iodés : séquences allergéniques non identifiées

Les PCI sont des médicaments à usage diagnostique. Dix sont commercialisés en France. Ils ont pour structure commune un cycle benzénique aromatique hydrocarboné sur lequel sont fixés les atomes d'iode. La fixation de 3 atomes d'iode, ou 6 pour un dimère, sur un ou deux cycles benzéniques est nécessaire à l'obtention d'une concentration d'iode de l'ordre de 300 mg/mL indispensable à l'opacification radiologique. Deux catégories sont individualisées en fonction de leur osmolalité, *i. e.* PCI de haute osmolalité et de basse osmolalité, dont les propriétés physico-chimiques sont détaillées dans une revue précédente [14].

L'incidence et la prévalence des réactions allergiques IgE-dépendantes aux PCI demeurent inconnues mais semblent peu élevées par rapport au nombre d'injections annuelles, estimé il y a 10 ans à 75 millions dans le monde [15]. Depuis 1990, plus de

100 cas de réactions allergiques immédiates de grade I à IV documentées à un PCI ont été publiés par le biais de cas cliniques ou de petites séries de patients [11,16-30], confortant ainsi une hypothèse suggérée par les Nord-Américains avec un PCI di-iodé (Diodrast®) dès 1940 [31-34]. Quelques décès sont rapportés [35-37]. Ce cadre nosologique est dorénavant bien documenté. L'histoire clinique, la chronologie des événements, la positivité des tests cutanés [11,16,18,20-26,28,30] parfois associée à l'augmentation des concentrations d'histamine et de tryptase [17,19,27,29] constituent le faisceau d'arguments à partir duquel le diagnostic d'allergie IgE-dépendante au PCI injecté est établi dans ces différentes publications.

Les séquences allergéniques à l'origine des réactions allergiques immédiates aux PCI ne sont pas identifiées. Néanmoins, l'imputabilité de l'atome d'iode commun à l'ensemble des PCI est écartée et ce, sur trois arguments :

- si l'iode était impliqué, une sensibilisation croisée IgE-dépendante étendue à tous les PCI devrait être constatée en tests cutanés. Or, l'exploration de la sensibilisation croisée permet de déterminer les PCI négatifs en tests cutanés qui sont autorisés lors de procédures radiologiques ultérieures [11,17-27,29,30] ;
- ainsi, l'injection sans incident d'un PCI négatif en tests cutanés chez des patients ayant eu une réaction allergique IgE-dépendante documentée à un PCI est rapportée chez une vingtaine de patients [19-21,23,26,29,30]. Cette procédure fait partie de la pratique clinique [6] ;
- par ailleurs, les tests cutanés réalisés chez certains de ces patients avec la povidone iodée et/ou l'alcool iodé ou encore avec la solution de Lugol restent négatifs alors que tous sont des médicaments iodés [16,18].

Antiseptiques iodés

Les antiseptiques iodés font partie de la famille des antiseptiques halogénés et incluent les iodophores (transporteurs d'iode) dont le plus connu est la polyvinylpyrrolidone iodée ou povidone iodée, les solutions alcooliques (teinture d'iode ou solution alcoolique d'iode officinal et alcool iodé) et les solutions aqueuses (solution de Lugol et solution de Tarnier). Les solutions aqueuses et alcooliques, irritantes pour la peau, ont été abandonnées au profit de la povidone iodée. Seules cette dernière et la solution de Lugol, utilisée à visée diagnostique, sont donc abordées.

Povidone iodée : la séquence allergénique est la povidone

La polyvinylpyrrolidone iodée est un complexe de polyvinylpyrrolidone et de molécules d'iode. La polyvinylpyrrolidone, polymère de haut poids moléculaire de la vinylpyrrolidone également appelé povidone, est un composé chimique inerte non ionique de structure hélicoïdale dans lequel l'iode est incorporé après chauffage dans des proportions variant de 4 à 12 %. La majeure partie des molécules d'iode (99,96 %) est retenue dans les hélices de cette structure qui autorise sa

libération et seule une faible quantité (0,04 %) est présente sous forme libre diatomique (I₂) [5].

L'incidence des réactions allergiques immédiates avec la povidone iodée est inconnue mais paraît peu fréquente par rapport à son utilisation en clinique. Dix cas de réactions allergiques IgE-dépendantes, documentées par un bilan cutané [38-44] parfois associé à la mesure des concentrations d'histamine et de tryptase [45,46], sont publiés. Les réactions cliniques de grade I à III surviennent dans les 15 minutes après l'application topique de povidone iodée sur muqueuses ou peau lésée.

La séquence allergénique est identifiée depuis 1998 [40] et correspond à la povidone comme en atteste la positivité des tests cutanés à la povidone iodée dans tous les cas, complétée par des tests cutanés positifs à un extrait de povidone pour la moitié d'entre eux [40-42,45,46]. Enfin, chez certains de ces patients, les tests cutanés avec d'autres substances iodées (PCI, solution de Lugol, iodure de potassium, iode) sont demeurés négatifs, infirmant ainsi l'imputabilité de l'iode [39-41,43].

Solution de Lugol : aucune réaction allergique immédiate publiée

La solution de Lugol est une solution aqueuse iodo-iodurée à 1 % d'iode (iode : 1 g et iodure de potassium : 2 g pour 100 g d'eau), utilisée dans le dépistage du cancer de l'œsophage ou du col de l'utérus par coloration de la muqueuse pathologique. En outre, la solution de Lugol Fort (5 %) fait partie du traitement de la crise aiguë thyrotoxique. Aucune réaction allergique immédiate documentée n'a été publiée avec la solution de Lugol.

Autres médicaments

Amiodarone : séquence allergénique non identifiée

L'amiodarone, chef de file des anti-arythmiques de la classe III de Vaughan-Williams, est un dérivé benzofurane iodé de haut poids moléculaire (680,78 Da), en raison de la présence de deux atomes d'iode. Ainsi, un comprimé à 200 mg d'amiodarone contient environ 75 mg d'iode dont 10 % sont désiodés en iodures (environ 6 à 7 mg) et réabsorbés dans la circulation, soit 50 fois les besoins journaliers en iode. Un seul cas d'allergie immédiate IgE-dépendante à l'amiodarone, administré par voie IV, documenté par un bilan cutané et une augmentation de la concentration de tryptase, a été publié [47]. La séquence allergénique n'a pas été identifiée.

Hormones thyroïdiennes : aucune réaction allergique immédiate publiée

La lëvothyroxine (T4) est l'hormone thyroïdienne de synthèse chimiquement définie sous sa forme naturelle L. La liothyronine est la forme synthétique de l'hormone thyroïdienne T3 naturelle L. Ces hormones de synthèse sont indiquées lors du traitement d'une hypothyroïdie. Aucune réaction allergique immédiate documentée n'a été publiée avec ces médicaments.

Iodure de potassium : aucune réaction allergique immédiate publiée

L'iodure de potassium est un antidote indiqué afin d'empêcher la fixation sur la thyroïde de l'iode radioactif libéré lors d'un accident nucléaire. Un comprimé à 65 mg d'iodure de potassium équivaut à 50 mg d'iode. Aucune réaction allergique immédiate documentée n'a été publiée avec ce médicament.

Iode radioactif : aucune réaction allergique immédiate publiée

Trois isotopes radioactifs de l'iode sont principalement utilisés en médecine, l'iode 131, 123 et 125 avec lesquels aucune réaction allergique immédiate documentée n'a été rapportée.

Hypersensibilité allergique médicamenteuse de type retardé

Parmi les différents médicaments iodés, seuls les PCI, la povidone iodée et l'amiodarone sont à l'origine de réactions allergiques de type retardé (*tableau II*). L'iode n'est jamais impliqué.

Produits de contraste iodés

L'incidence des réactions allergiques de type retardé avec les PCI est estimée de 2 à 4 % et semblerait plus fréquente avec les dimères non ioniques [48]. Depuis le milieu des années 1980, plus de 450 cas de patients ayant présenté une réaction allergique de type retardé documentée à un PCI ont été publiés. Seules les séries de plus de 10 malades sont référencées ici [21,25,49-56]. Le diagnostic est fondé sur l'histoire clinique et la chronologie des événements, confrontées au résultat des tests cutanés avec le PCI impliqué.

Expression clinique

Dans la majeure partie des cas, une toxidermie de faible gravité est observée. Un exanthème maculo-papuleux (EMP), prurigineux ou non, est le plus souvent rapporté, et plus rarement un érythème pigmenté fixe. En revanche, moins d'une trentaine de cas publiés concernent une toxidermie grave avec une atteinte systémique comme une pustulose exanthématique aiguë généralisée ou un DRESS syndrome (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) ou encore un syndrome de Stevens-Johnson (SJS) (5 cas dont un décès chez une patiente atteinte d'un lupus érythémateux disséminé évolutif) [57], voire un syndrome de Lyell avec 7 cas rapportés dont 3 décès [58-60].

Bilan cutané

Les réactions d'hypersensibilité de type retardé sont explorées au mieux à l'aide d'intradermoréactions à lecture retardée (48 heures) avec le PCI en cause testé pur [56]. Toutefois, la sensibilité de ces tests (< 25 %) est très inférieure à celle observée lors de l'exploration des réactions immédiates. La réalisation des IDR peut être précédée de prick-tests et de tests épicutanés [61]. Si les IDR à lecture retardée avec le PCI en cause testé pur sont négatives, certains préconisent un test de réintroduction à visée diagnostique par voie intraveineuse de 50 à 100 mL du PCI à l'origine de la réaction [51,52,54].

En revanche, au décours d'une réaction grave (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell), la réalisation d'intradermoréactions est prohibée en raison d'une possible réactivation de l'atteinte cutanée. Les tests épicutanés sont autorisés mais leur sensibilité est faible, de l'ordre de 9 à 23 % [61].

Autres investigations

Aucun test biologique n'est disponible dans l'exploration des réactions d'hypersensibilité de type retardé. Lorsqu'une biopsie des lésions cutanées et/ou des tests cutanés positifs avec le PCI impliqué est réalisée, un infiltrat cellulaire périvasculaire mononucléé, prédominant en CD4 et associé [56] ou non [62] à un pourcentage important de cellules éosinophiles, est mis en évidence.

Séquences allergéniques : non identifiées

Les séquences allergéniques à l'origine d'une réaction allergique de type retardé avec les PCI ne sont pas identifiées. Si l'iode était impliqué, une réactivité croisée étendue à tous les PCI serait constatée. Or une réactivité cutanée croisée est mise en évidence au plus chez environ 50 % des patients pour lesquels le diagnostic a été confirmé par des tests cutanés positifs avec le PCI impliqué [21,25,49-56]. En outre, les tests épicutanés avec l'iode inorganique sont demeurés négatifs chez 25 patients ayant présenté un EMP à un PCI [49]. En revanche, chez 7 patients ayant eu une réaction allergique de type retardé avec un PCI, les tests épicutanés avec des solutions iodées étaient positifs [54]. Néanmoins, le résultat de ces tests cutanés doit être interprété comme des faux-positifs en raison du caractère irritant des solutions utilisées et parce que la technique fermée des tests épicutanés n'est pas recommandée avec les désinfectants iodés [63]. Enfin, la survenue d'un EMP dans les heures qui ont suivi un test de provocation orale avec une solution de Lugol (187 mg et 300 mg) chez 2 patients polysensibilisés à tous les PCI (suggérant un profil immunologique particulier) [54] évoque un effet toxique du Lugol, les doses administrées correspondant à celle du traitement d'une crise thyrotoïdique.

Povidone iodée

L'incidence de l'allergie de contact à la povidone iodée est estimée à 0,4 % [63]. Une quarantaine de cas de réactions allergiques de type retardé documentés à la povidone iodée a été publiée depuis le début des années 1980 [64-70]. Le diagnostic est fondé sur l'histoire clinique et la chronologie des événements, confrontées à la positivité des tests épicutanés. Un eczéma de contact en regard de la zone d'application de la povidone iodée est le plus souvent rapporté, il est parfois étendu à distance de l'application voire généralisé. L'imputabilité de l'iode a été exclue du fait de la négativité des tests épicutanés avec l'alcool iodé par certains auteurs [65] alors que d'autres l'ont suspecté sur leur positivité avec cette même solution [64,66]. Néanmoins, ces derniers sont très

probablement des faux-positifs en raison du caractère particulièrement irritant des désinfectants iodés en tests épicutanés [63].

Pour certains, le nonoxynol, agent tensioactif serait la séquence allergénique de la povidone iodée [71]. Depuis 2010, la povidone iodée (Bétadine®) ne contient plus de nonoxynol au contraire de la povidone iodée Mylan®. L'imputabilité de la povidone contenue dans la solution de povidone iodée reste à démontrer.

Amiodarone

Deux cas de syndrome de Lyell attribués à l'amiodarone, dont un décès, sont publiés [72,73]. La séquence allergénique n'a pas été identifiée.

Autres médicaments iodés

Aucune réaction allergique de type retardé n'a été publiée avec les hormones thyroïdiennes, l'iodure de potassium et l'iode radioactif.

Hypersensibilité allergique alimentaire de type immédiat

Les aliments les plus riches en iode concernent principalement les produits de la mer, les algues, peu consommées en Europe, mais aussi les œufs, les produits laitiers et céréaliers (tableau I). Seule est abordée l'allergie aux produits de la mer, souvent attribuée à tort à l'iode qu'ils contiennent alors que certaines séquences allergéniques ont été identifiées. Les produits de la mer incluent les poissons et les coquillages *i.e.* crustacés (crabe, crevette, langouste, langoustine, homard, écrevisse), les mollusques (calamar, huître, bigorneau, moule, palourde, coquille Saint-Jacques) et les algues. L'allergie aux produits de la mer est aussi fréquente chez l'adulte que chez l'enfant avec une prévalence qui varie en fonction des pays et des coutumes alimentaires [74,75].

Expression clinique

L'expression clinique d'une allergie aux produits de la mer est variée. Les symptômes bucco-pharyngés (prurit et angioedème labial et/ou buccal et/ou pharyngé) peuvent être associés ou non à des symptômes cutanés (urticaire, angioedème, eczéma aigu, exacerbation d'une dermatite atopique lors d'une exposition professionnelle ou non), digestifs (douleurs abdominales, vomissement, diarrhée) et respiratoires (étternement, toux, bronchospasme) [76]. Les signes cliniques surviennent en général dans les minutes qui suivent l'ingestion de l'aliment, voire lors de l'inhalation de protéines volatiles de vapeurs de cuisson (*i.e.* fumet de poisson). Néanmoins, les symptômes digestifs peuvent survenir dans les heures qui suivent notamment après ingestion de tout poisson à l'exception du thon en boîte quasiment dépourvu en allergènes.

Étiologie

Le diagnostic étiologique (allergique *versus* non allergique) est fondé sur l'analyse de l'histoire clinique et de sa chronologie confrontée aux résultats de la biologie et à ceux des tests cutanés [76].

Biologie

Certains allergènes recombinants, produits par génie génétique, sont disponibles en allergologie alimentaire. Contrairement aux allergènes naturels, l'utilisation d'allergènes recombinants permet de distinguer les anticorps IgE spécifiques d'un composant moléculaire défini [77]. Les allergènes recombinants actuellement disponibles pour le dosage des IgE spécifiques anti-poison sont r Cyp c1 (carpe) et rGad c1 (cabillaud).

Tests cutanés

Le bilan cutané est réalisé et interprété selon des critères révisés récemment par l'EAACI pour les aliments [76]. Les prick-tests à lecture immédiate (20 min) sont réalisés avec les différents produits de la mer, testés frais ou décongelés. Si les tests cutanés sont négatifs, le diagnostic d'allergie peut être affirmé grâce à la réalisation d'un test de provocation orale avec l'aliment suspecté.

Poisson : certaines séquences allergéniques identifiées

Les séquences allergéniques identifiées à l'origine d'une allergie immédiate au poisson sont les parvalbumines, les aldolases-énolases et les gélatines du collagène de poisson. L'iode n'est jamais impliqué. L'expression clinique dépendrait de la nature de la séquence allergénique impliquée [78].

Parvalbumines

Ce sont des protéines du tissu musculaire fixant le calcium (*i.e.* *calcium-binding protein parvalbumin*) qui sont thermostables, ce qui leur confère une résistance à la chaleur et à la dénaturation [78]. Elles sont spécifiques d'espèces ; plus de 200 parvalbumines de poissons sont identifiées mais moins d'une dizaine a été séquencée : Gad c1 (morue), Sal s1 (saumon), Thu a1 (thon), etc. Elles sont présentes en grande quantité dans le muscle blanc des vertébrés inférieurs et en quantité moindre dans le muscle rouge mais également dans d'autres tissus. Leur poids moléculaire est de l'ordre de 12 kDa. Deux isoformes α et β ont été caractérisées. Les parvalbumines β sont considérées comme les allergènes majeurs des poissons c'est-à-dire induisant une réponse IgE chez plus de 50 % des patients allergiques au poisson. Elles partagent un haut degré d'homologie de structure expliquant la fréquente réactivité croisée clinique entre les différentes espèces de poissons.

Énolases et aldolases

La β -énolase et la fructose-bisphosphate aldolase A sont des enzymes de la glycolyse. Ces protéines thermosensibles, respectivement de 50 kDa et 40 kDa, ont été récemment identifiées dans le tissu musculaire de certains poissons (morue,

saumon, thon). Les émolases et les aldolases A sont considérées comme des nouveaux allergènes du poisson, particulièrement intéressants à considérer lorsqu'une sensibilisation aux parvalbumines a été infirmée [78].

Gélatines du collagène

Les gélatines du collagène de poisson ont été identifiées comme des allergènes mineurs du poisson c'est-à-dire qui induit une réponse IgE chez moins de 50 % des sujets allergiques aux poissons [79].

Mollusques et crustacés : séquences allergéniques identifiées

Tropomyosines

Ce sont les allergènes majeurs des crustacés et des mollusques [80]. Ces protéines thermostables de 36-38 kDa, ubiquitaires, contribuent à la régulation de la contraction du muscle strié et participent au cytosquelette et à la motilité cellulaire. La tropomyosine (Pen a 1) fut décrite comme l'allergène majeur de la crevette puis du homard mais également de certains mollusques (huître, bigorneau, calamar, moule, palourde, coquille Saint-Jacques, escargot marin). L'homologie de séquence entre ces différentes tropomyosines explique la fréquente réactivité croisée clinique entre crustacés et mollusques.

Initialement, la tropomyosine a été identifiée comme un pneumallergène des acariens domestiques, cette protéine étant considérée comme un allergène mineur de *Dermatophagoides pteronyssinus* (*D. pteronyssinus*) et *Dermatophagoides farinae*

[81]. Ainsi, la sensibilisation initiale aurait lieu par voie inhalée tandis que l'allergie alimentaire s'exprimerait dans un second temps.

Algues marines

Le premier cas d'allergie à la spiruline, algue verte utilisée en complément alimentaire, a été publié récemment [82]. L'allergène identifié serait la phycocyanine qui est le principal pigment de cette algue.

Conclusion

L'allergie de type immédiat et retardé aux médicaments iodés et l'allergie aux produits de la mer sont dorénavant bien documentées. Les séquences allergéniques sont en général identifiées pour les produits de la mer mais ne le sont pas pour les médicaments iodés, à l'exception de la povidone iodée. L'iode n'est jamais impliqué. Il n'y a pas de réactivité croisée entre les différentes classes de médicaments iodés. Ainsi, une allergie documentée à un PCI ne contre-indique pas l'application de povidone iodée. Enfin, une allergie aux produits de la mer n'est pas une contre-indication à la prescription d'un médicament iodé.

Déclaration d'intérêts : Pascale Dewachter : Meda Pharma, Bracco Imaging France ; Claudie Mouton-Faivre : Meda Pharma, Bracco Imaging France.

Références

- [1] Institut français pour la nutrition. Dossier scientifique iode : carence et conséquences pathologiques, sources alimentaires et supplémentation, statut iode de la population, risque lié aux isotopes produits par l'industrie nucléaire ou utilisés en médecine nucléaire; 2011 [Accès le 23/02/2015, <http://www.alimentation-sante.org/wp-content/uploads/2011/07/dossier-scient-13.pdf>].
- [2] Santelli D, Martin C. Fonction thyroïdienne. In: Martin C, Riou B, Vallet B, editors. Physiologie humaine appliquée. Paris: Arnette-Wolter Kluwers France; 2009. p. 507-32.
- [3] Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI. Allergy 2001;56:813-24.
- [4] Dewachter P, Mouton-Faivre C, Nace L, Longrois D, Mertes PM. Prise en charge d'une réaction anaphylactique en extrahospitalier et aux urgences : revue de la littérature. Ann Fr Anesth Reanim 2007;26: 218-28.
- [5] Dewachter P, Trechot P, Mouton-Faivre C. Allergie à l'iode : le point sur la question. Ann Fr Anesth Reanim 2005;24:40-52.
- [6] Comité interdisciplinaire de recherche et de travail sur les agents de contraste en imagerie (CIRTACI). Fiche de recommandations pour la pratique clinique. Produits de contraste et allergie : hypersensibilité de type immédiat. Société française de radiologie; 2009 [Accès le 23/02/2015, <http://www.sfrnet.org/data/upload/documents/cirtaci/fiche%20allergie%2029%2009%202009.pdf>].
- [7] Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis. Practice Parameter: 2010 update. J Allergy Clin Immunol 2010;126:477-80.
- [8] Laroche D, Debaene B. Recommandations formalisées d'experts : moyens diagnostiques des réactions immédiates. Ann Fr Anesth Reanim 2011;30:280-93.
- [9] Keyzer JJ, Breukelman H, Wolthers BG, Richardson FJ, de Monchy JG. Measurement of N tau-methylhistamine concentrations in plasma and urine as a parameter for histamine release during anaphylactoid reactions. Agents Actions Suppl 1985;16:76-9.
- [10] Joint Task Force on Practice Parameters and American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and American College of Allergy, Asthma and Immunology and Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;105:259-73.
- [11] Dewachter P, Nicaise-Roland P, Kalaboka S, Lefevre J, Chollet-Martin S. Anaphylaxis to amidotriazole proved by skin testing and flow cytometry-based basophil activation test. Allergy 2009;64:501-2.
- [12] Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy 2013;68:702-12.
- [13] Mouton-Faivre C. Hypersensibilité aux produits de contraste iodés : prise en charge diagnostique. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2007;47:186-9.
- [14] Dewachter P, Mouton-Faivre C, Laroche D, Clément O. Allergie immédiate aux produits de contraste iodés et prévention des réactions. Rev Med Interne 2009;30:872-81.
- [15] Christiansen C. X-ray Contrast media: an overview. Toxicology 2005;209:185-7.
- [16] 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. *Allerg Immunol (Paris)* 1993;25:425-30.
- [17] Laroche D, Aimone-Gastin I, Dubois F, Huet H, Gerard P, Vergnaud MC, et al. Mechanisms of severe immediate reactions to iodinated contrast material. *Radiology* 1998;209:183-90.
 - [18] 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.
 - [19] Dewachter P, Mouton-Faivre C, Felden F. Allergy and contrast media. *Allergy* 2001;56:250-1.
 - [20] 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.
 - [21] 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.
 - [22] Dewachter P, Mouton-Faivre C. Allergic reaction to contrast medium following gastric band adjustment. *Obes Surg* 2007;17:1413-5.
 - [23] Trcka J, Schmidt C, Seitz CS, Brocker EB, Gross GE, Trautmann A. Anaphylaxis to iodinated contrast material: nonallergic hypersensitivity or IgE-mediated allergy? *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:666-70.
 - [24] Alcoceba E, Gaig P. Anaphylaxis reaction to iodixanol during coronary angiography. *Allergy* 2009;64:1103-4.
 - [25] Brockow K, Romano A, Aberer W, Bircher AJ, Barbaud A, Bonadonna P, et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media - A European multicenter study. *Allergy* 2009;64:234-41.
 - [26] Caimmi S, Benyahia B, Suau D, Bousquet-Rouanet L, Caimmi D, Bousquet PJ, et al. Clinical value of negative skin tests to iodinated contrast media. *Clin Exp Allergy* 2010;40:805-10.
 - [27] Dewachter P, Laroche D, Mouton-Faivre C, Bloch-Morot E, Cercueil JP, Metge L, et al. Immediate reactions following iodinated contrast media injection: a study of 38 cases. *Eur J Radiol* 2011;77:495-501.
 - [28] Goksel O, Aydin O, Atasoy C, Akay S, Demirel YS, Misirligil Z, et al. Hypersensitivity reactions to contrast media: prevalence, risk factors and the role of skin tests in diagnosis. A cross-sectional survey. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155:297-305.
 - [29] Halna du Fretay X, Gaillet G, Hoarau C, Blanchard-Lemoine B. Intérêt du bilan allergologique à propos d'un cas. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2012;61:457-61.
 - [30] Prieto-García A, Tomas M, Pineda R, Tornero P, Herrero T, Fuentes V, et al. Skin test-positive immediate hypersensitivity reaction to iodinated contrast media: the role of controlled challenge testing. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013;23:183-9.
 - [31] Dolan LP, Toledo MD. Allergic death due to intravenous use of diodrast. *JAMA* 1940;114:138-9.
 - [32] Goldburgh HL, Baer S. Death following the intravenous administration of diodrast. *JAMA* 1942;118:1051-2.
 - [33] Naterman HL, Robins SA. Cutaneous test with diodrast to predict allergic systemic reactions. *JAMA* 1942;119:491-3.
 - [34] Alyea EP, Haines CE. Intradermal test for sensitivity to iopopyracet injection or diodrast. *JAMA* 1947;135:25-7.
 - [35] Laxenaire MC, Torrens J, Moneret-Vautrin DA. Choc anaphylactique mortel chez un malade traité par β -bloquants. *Ann Fr Anesth Reanim* 1984;3:453-5.
 - [36] Brockow K, Vieluf D, Puschel K, Grosch J, Ring J. Increased postmortem serum mast cell tryptase in a fatal anaphylactoid reaction to nonionic radioccontrast medium. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:237-8.
 - [37] Jansman FG, Kieft H, Harting JW. Fatal anaphylactoid reaction following ioversol administration. *Pharm World Sci* 2007;29:584-6.
 - [38] Waran KD, Munsick RA. Anaphylaxis from povidone-iodine. *Lancet* 1995;345:1506.
 - [39] Blanco S, Quirce C, Sanchez-Fernandez C, Baz G, De la Hoz B. Sensitization to iodinated polyvinylpyrrolidone. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(S138) [Abstract].
 - [40] López Sáez M, de Barrio M, Zubeldia JM, Prieto A, Olalde S, Baeza ML. Acute IgE-mediated generalized urticaria-angioedema after topical application of povidone-iodine. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1998;26:23-6.
 - [41] Adachi A, Fukunaga A, Hayashi K, Kunisada M, Horikawa T. Anaphylaxis to polyvinylpyrrolidone after vaginal application of povidone-iodine. *Contact Dermatitis* 2003;48:133-6.
 - [42] Pedrosa C, Costa H, Oliveira G, Romariz J, Praca F. Anaphylaxis to povidone in a child. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:361-2.
 - [43] Caballero MR, Lukawska J, Dugue P. A hidden cause of perioperative anaphylaxis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:353-4.
 - [44] Gray PE, Katelaris CH, Lipson D. Recurrent anaphylaxis caused by topical povidone-iodine (Betadine). *J Paediatr Child Health* 2013;49:506-7.
 - [45] Le Pabic F, Sainte-Laudy J, Blanchard N, Moneret-Vautrin DA. First case of anaphylaxis to iodinated povidone. *Allergy* 2003;58:826-7.
 - [46] Palobart C, Cros J, Orsel I, Nathan N. Choc anaphylactique à la povidone iodée. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28:168-70.
 - [47] Fransi S, Briedis J. Anaphylaxis to intravenous amiodarone. *Anaesth Intensive Care* 2004;32:578-9.
 - [48] Bellin MF, Stacul F, Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, Almen T, et al. Late adverse reactions to intravascular iodine based contrast media: an update. *Eur Radiol* 2011;21:2305-10.
 - [49] Akiyama M, Nakada T, Sueki H, Fujisawa R, Iijima M. Drug eruption caused by nonionic iodinated X-ray contrast media. *Acad Radiol* 1998;5(S1):S159-61.
 - [50] Sutton AG, Finn P, Grech ED, Hall JA, Stewart MJ, Davies A, et al. Early and late reactions after the use of iopamidol 340, ioxaglate 320, and iodixanol 320 in cardiac catheterization. *Am Heart J* 2001;141:677-83.
 - [51] Vernassiere C, Trechot P, Commun N, Schmutz JL, Barbaud A. Low negative predictive value of skin tests in investigating delayed reactions to radio-contrast media. *Contact Dermatitis* 2004;50:359-66.
 - [52] Delgado-Jimenez Y, Perez-Gala S, Aragues M, Sanchez-Perez J, Garcia-Diez A. Late skin reaction to iodixanol (Visipaque): clinical manifestations, patch test study and histopathological evaluation. *Contact Dermatitis* 2006;55:348-53.
 - [53] Seitz CS, Pfeuffer P, Raith P, Brocker EB, Trautmann A. Radiocontrast media-associated exanthema: identification of cross-reactivity and tolerability by allergologic testing. *Eur J Radiol* 2009;72:167-71.
 - [54] Scherer K, Harr T, Bach S, Bircher AJ. The role of iodine in hypersensitivity reactions to radio contrast media. *Clin Exp Allergy* 2010;40:468-75.
 - [55] Hasdenteufel F, Waton J, Cordebar V, Studer M, Collignon O, Luyasu S, et al. Delayed hypersensitivity reactions caused by iodixanol: an assessment of cross-reactivity in 22 patients. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1356-7.
 - [56] Torres MJ, Gomez F, Dona I, Rosado A, Mayorga C, Garcia I, et al. Diagnostic evaluation of patients with nonimmediate cutaneous hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2012;67:929-35.
 - [57] Savill JS, Barrie R, Ghosh S, Muhlemann M, Dawson P, Pusey CD. Fatal Stevens-Johnson syndrome following urography with iopamidol in systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J* 1988;64:392-4.
 - [58] Kaftori JK, Abraham Z, Gilhar A. Toxic epidermal necrolysis after excretory pyelography. Immunologic-mediated contrast medium reaction? *Int J Dermatol* 1988;27:346-7.
 - [59] Garza A, Waldman AJ, Mamel J. A case of toxic epidermal necrolysis with involvement of the GI tract after systemic contrast agent application at cardiac catheterization. *Gastrointest Endosc* 2005;62:638-42.
 - [60] Baldwin BT, Lien MH, Khan H, Siddique M. Case of fatal toxic epidermal necrolysis due to cardiac catheterization dye. *J Drugs Dermatol* 2010;9:837-40.
 - [61] Barbaud A. Skin testing and patch testing in non-IgE-mediated drug allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:442.

- [62] Kanny G, Pichler W, Morisset M, Franck P, Marie B, Kohler C, et al. T cell-mediated reactions to iodinated contrast media: evaluation by skin and lymphocyte activation tests. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:179-85.
- [63] Lachapelle JM. Allergic contact dermatitis from povidone-iodine: a re-evaluation study. *Contact Dermatitis* 2005;52:9-10.
- [64] Marks JG. Allergic contact dermatitis to povidone-iodine. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:473-5.
- [65] Ancona A, Suarez de la Torre R, Macotela E. Allergic contact dermatitis from povidone-iodine. *Contact Dermatitis* 1985;13:66-8.
- [66] Erdmann S, Hertl M, Merk HF. Allergic contact dermatitis from povidone-iodine. *Contact Dermatitis* 1999;40:331-2.
- [67] Nishioka K, Seguchi T, Yasuno H, Yamamoto T, Tominaga K. The results of ingredient patch testing in contact dermatitis elicited by povidone-iodine preparations. *Contact Dermatitis* 2000;42:90-4.
- [68] Barbaud A, Vigan M, Delrous JL, Assier H, Avenel-Audran M, Collet E, et al. Allergie de contact aux antiseptiques : 75 cas analysés par le réseau Revidal de dermato-allergovigilance. *Ann Dermatol Venerol* 2005;132:962-5.
- [69] Sowa J, Tsuruta D, Nakanishi T, Kobayashi H, Ishii M. Generalized dermatitis with eosinophilia resulting from allergic contact dermatitis due to povidone iodine. *Contact Dermatitis* 2006;54:174-6.
- [70] Velazquez D, Zamberk P, Suarez R, Lazaro P. Allergic contact dermatitis to povidone-iodine. *Contact Dermatitis* 2009;60:348-9.
- [71] Dooms-Goossens A, Deveylder H, de Alam AG, Lachapelle JM, Tennstedt D, Degreef H. Contact sensitivity to nonoxynols as a cause of intolerance to antiseptic preparations. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:723-7.
- [72] Bencini PL, Crosti C, Sala F, Bertani E, Nobili M. Toxic epidermal necrolysis and amiodarone treatment. *Arch Dermatol* 1985;121:838.
- [73] Chen A, Sauer W, Nguyen DT. A dire reaction: rash after amiodarone administration. *Am J Med* 2013;126:301-3.
- [74] Boyce JA, Assaad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(S6):S1-58.
- [75] Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:992-1007.
- [76] Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-25.
- [77] Pauli G, Metz-Favre C. Apport de la biologie moléculaire à la pratique de l'allergologie. *Rev Prat* 2008;58:129-35.
- [78] Kuehn A, Hilger C, Lehnert-Weber C, Codreanu-Morel F, Morisset M, Metz-Favre C, et al. Identification of enolases and aldolases as important fish allergens in cod, salmon and tuna: component resolved diagnosis using parvalbumin and the new allergens. *Clin Exp Allergy* 2013;43:811-22.
- [79] Hamada Y, Nagashima Y, Shiomi K. Identification of collagen as a new fish allergen. *Biosci Biotechnol Biochem* 2001;65:285-91.
- [80] Lopata AL, O'Hehir RE, Lehrer SB. Shellfish allergy. *Clin Exp Allergy* 2010;40:850-8.
- [81] Aki T, Kodama T, Fujikawa A, Miura K, Shigeta S, Wada T, et al. Immunochemical characterization of recombinant and native tropomyosins as a new allergen from the house dust mite, *Dermatophagoides farinae*. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:74-83.
- [82] Petrus M, Culerrier R, Campistron M, Barre A, Rouge P. First case report of anaphylaxis to spirulin: identification of phycocyanin as responsible allergen. *Allergy* 2010;65:924-5.