



Allergies au cours de procédures diagnostiques : physiopathologie et méthodes d'exploration

Allergies during diagnostic procedures: Pathophysiology and diagnostic methods

M.-S. Masse^{a,*}, P. Demoly^a

^a Allergologie, Inserm U657, département de pneumologie et addictologie, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHU de Montpellier,
371, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34295 Montpellier cedex 05, France

^b Immunologie clinique et allergie, département de médecine, hôpital Notre-Dame, centre hospitalier de l'université de Montréal, Québec, Canada

Résumé

En dépit de tous les efforts intensifs des chercheurs pour trouver les mécanismes qui sous-tendent les réactions aux produits de contraste, la pathogenèse demeure incertaine et aucun des mécanismes ne peut expliquer à lui seul tous les cas cliniques. En revanche, en tant que cliniciens, nous avons les moyens d'évaluer ces patients : tout d'abord par un questionnaire précis pour caractériser le type de réaction et le délai d'apparition, mais également par des dosages sériques en aigu (histamine, tryptase) et à distance, par des tests cutanés comprenant plusieurs de ces produits. Selon les résultats, nous pouvons alors conseiller nos patients sur les produits à éviter et les alternatives possibles.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergies ; Diagnostic ; Hypersensibilité ; Produits de contraste radiologiques ; Produits de contraste iodés ; Produits de contraste gadolinés

Abstract

Despite all the intensive efforts of researchers to find the mechanisms that underlie reactions to radiocontrast media, the pathogenesis remains uncertain and no mechanism alone can explain all clinical cases. However, as clinicians, we have the means to evaluate these patients: first by a detailed questionnaire to characterize the kind and time of onset of the reaction, but also by acute serum assays (histamine, tryptase) and remotely, by skin tests with several of these products. According to the findings, we can then advise our patients on products to avoid and alternatives available.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Allergies; Diagnostic; Hypersensitivity; Radiocontrast media; Iodinated contrast media; Gadolinium

1. Introduction

Depuis maintenant plus de 80 ans, le monde médical utilise les produits de contraste (PC) radiologiques afin d'améliorer la visualisation de structures anatomiques ou pathologiques du corps humain qui ne seraient autrement pas ou peu contrastées. Que ce soit à visée diagnostique ou thérapeutique, ces produits sont de nos jours indispensables. Chaque année, plus de deux millions de patients en France et 75 millions dans le monde reçoivent de ces injections [1]. Les hypersensibilités à ces PC

sont peu fréquentes : seulement 0,7 à 3,1 % des patients recevant des produits de contraste iodés (PCI) non ioniques développeront une réaction immédiate [2], alors que 2 à 5 % manifesteront une réaction retardée [3]. L'incidence serait encore plus faible concernant les produits de contraste gadolinés (PCG) : 0,07 % selon une étude rétrospective récente [4]. Toutefois, en raison du nombre considérable de patients exposés, nous nous voyons fréquemment confrontés à ces patients.

2. Produits de contraste radiologiques

De façon courante, quatre classes de PCI sont disponibles commercialement [1] :

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : marieoleilmasse@hotmail.com (M.S. Masse).

- PCI ioniques monomères (Radiosélectan[®], Gastrografine[®], Télébrix[®]) ;
- PCI ioniques dimères (Hexabrix[®]) ;
- PCI non ioniques monomères (Ultravist[®], Ivépaque[®], Iopamiron[®], Ioméron[®], Omnipaque[®], Optiject[®], Optiray[®], Xénétix[®]) ;
- PCI non ioniques dimères (Visipaque[®]).

Pour un examen de routine avec les PCI, un volume de 50 à 150 mL est généralement administré. Suite à son administration, l'agent de contraste est rapidement distribué dans tout le corps et on le retrouve surtout non métabolisé dans les urines des prochaines 24 heures.

En ce qui concerne les PCG, il existe quatre catégories [5] :

- PCG macrocycliques ioniques (Dotarem[®] ou Artirem[®]) ;
- PCG macrocycliques non ioniques (Prohance[®], Gadovist[®]) ;
- PCG linéaires ioniques (Magnevist[®], Multihance[®]) ;
- PCG linéaires non ioniques (Omniscan[®]).

3. Mécanismes

3.1. Pathogenèse des réactions d'hypersensibilité (HS) immédiates aux produits de contraste iodés

Dans la littérature, des centaines d'articles tentent d'élucider les mécanismes qui sous-tendent ces réactions. Alors que plusieurs théories ont été proposées par le passé, on retient de nos jours essentiellement les suivantes.

3.1.1. Histaminolibération non spécifique des mastocytes et des basophiles [6]

Le mécanisme précis par lequel le PCI cause cette dégranulation n'est pas tout à fait élucidé. D'une part, certains croient qu'il pourrait s'agir d'une interaction entre le PCI et un récepteur membranaire du mastocyte et du basophile. D'autre part, il a été également démontré que l'effet hyperosmolaire/hypertonique peut causer cette dégranulation (mais ne pourrait pas expliquer à lui seul tous les aspects de la réaction) [7]. Via ce mécanisme, on considère les PCI comme des sécrétagogues incomplets pouvant causer la libération de médiateurs préformés (ex. : histamine et tryptase), mais ils ne seraient pas capables de relâcher les médiateurs nécessitant une synthèse de novo (ex. : leucotriènes et prostaglandines). Selon certains auteurs, les basophiles des sujets atopiques seraient plus sensibles à cette relâche que ceux des non-atopiques, expliquant ainsi pourquoi on a démontré que l'atopie était un facteur de risque de réactions aux PCI.

3.1.2. Activation du complément [6,8]

On peut affirmer presque sans équivoque que le PCI active la cascade du complément ; la grande majorité des études in vitro et in vivo vont dans ce sens. En revanche, alors que cette activation se produit chez un nombre considérable de sujets exposés, seulement un faible pourcentage présentera des manifestations cliniques. Depuis plusieurs années, des investigateurs ont tenté d'élucider comment les PCI activent le

complément. Il pourrait y avoir plusieurs voies d'activation différentes et pour ajouter à cette complexité, les agents ioniques et non ioniques agiraient à des niveaux différents. Les agents ioniques activeraient la cascade de façon non séquentielle via soit le recrutement d'un système lytique enzymatique (plasminogène), soit via une action directe sur C3 ou C4. Quant aux agents non ioniques, leur principale voie d'action impliquerait l'inactivation des facteurs H et I, ces derniers étant des inhibiteurs de la cascade du complément. Malgré toutes ces théories postulées, aucune n'a pu être confirmée sans équivoque en clinique. Serait-ce donc un épiphénomène ou y aurait-il réelle participation de ce système ? Le débat reste encore ouvert aujourd'hui.

3.1.3. Mécanisme IgE-dépendant

Chez un individu préalablement sensibilisé, la dégranulation des basophiles et des mastocytes se produirait après la fixation du PCI sur les IgE membranaires. Ce phénomène a été longtemps contesté et certains demeurent encore sceptiques quant à l'existence de ces IgE spécifiques aux PCI. Jusqu'à la fin des années 1990, seulement quelques rares articles traitaient de ce mécanisme. En revanche, dans les dernières années, les preuves s'accumulent sur leur réelle implication. Plusieurs investigateurs l'ont démontré à l'aide de moyens différents : que ce soit via des tests cutanés positifs en immédiat [9,10], via la détection d'IgE spécifiques aux PCI dans le sérum de patients ayant réagi [9,10], via une élévation de la tryptase sérique [9,11] ou bien par la positivité de tests d'activation des basophiles [12]. Les sceptiques diront que ce qui va à l'encontre de ce mécanisme vient du fait que plusieurs de ces réactions se sont produites chez des individus qui recevaient pour la première fois un PCI (49 % des 122 patients ayant eu une réaction immédiate dans l'étude récente ENDA). Mais cette sensibilisation préalable peut se produire via une exposition autre que le PCI (pour l'instant inconnue), comme c'est le cas pour les relaxants musculaires.

3.1.4. Autres mécanismes

Mis à part cette activation des basophiles et des mastocytes, les PCI ont plusieurs autres actions biologiques et ces dernières pourraient être responsables d'une portion non négligeable des réactions [13]. Mentionnons tout d'abord l'atteinte endothéliale vasculaire : celle-ci pourrait contribuer aux changements hémodynamiques, aux risques de thrombose et à l'œdème pulmonaire que l'on associe à ces agents. Également, on note une altération de l'activité plaquettaire et une inhibition de la coagulation sanguine et de la fibrinolyse : même si cela est sujet à controverse, les PCI ioniques possèdent davantage de propriétés anticoagulantes que les non ioniques, ce qui explique pourquoi on les préfère encore aujourd'hui pour les interventions coronariennes. Le PC inactiverait également plusieurs systèmes enzymatiques et causerait une activation du système prékallikréine-kallikréine. En ce qui concerne les éléments figurés du sang, notons tout d'abord l'altération des fonctions des globules blancs (atteinte de l'adhésion à l'endothélium, du chimiotaxisme, de leur dégranulation et de la phagocytose) [13]. En ce qui concerne les globules rouges, on note des

altérations au niveau morphologique et rhéologique. Tous les effets mentionnés ci-dessus ont été démontrés in vitro mais la plupart n'auraient pas d'importance ni de répercussion clinique. Cela s'explique surtout par le fait que dans les études in vitro, les concentrations ainsi que les temps d'incubation sont de loin supérieurs à ceux retrouvés chez l'humain. En effet, dans des conditions physiologiques normales, le PC est rapidement dilué et excrété de l'organisme.

3.2. Pathogenèse des réactions d'hypersensibilité retardée aux produits de contrastes iodés

Ce genre de réaction a été ignoré du monde médical pendant plusieurs années. En revanche, on leur porte dernièrement un intérêt grandissant, et avec raison, car ce type de réaction se produirait chez 2 à 5 % des patients exposés. De plus, l'incidence est appelée à augmenter du fait que de nombreux patients sont réexposés aux PCI (souvent avec le même agent) et que cela constitue un facteur de risque important pour le développement des HS retardées. À cet effet, mentionnons un fait important : les PCI non ioniques causeraient plus de réactions que ceux ioniques. De plus, un haut degré de réactivité croisée est retrouvé (jusqu'à 75 % des cas [3]) et cette dernière pourrait même exister entre PCI ioniques et non ioniques, monomères et dimères [3,14,15].

Les symptômes présentés lors des réactions retardées aux PCI sont compatibles avec des allergies de type IV. On peut ainsi retrouver des exanthèmes maculeux ou maculo-papuleux, des érythèmes pigmentés fixes [16], des pustuloses exanthématisques aiguës généralisées et même des réactions plus sévères de types Stevens-Johnson, Lyell, DRESS ou vascularite. Il existe de plus en plus de preuves que le mécanisme sous-jacent à ces réactions retardées est médié par les lymphocytes T spécifiques. Les preuves de leur implication viennent d'études in vitro et in vivo :

- tests cutanés positifs en intradermoréaction (IDR) à lecture retardée et patchs tests [3,14,17] ;
- tests de transformation lymphocytaire et tests d'activation lymphocytaire [3,17] ;
- histopathologie des éruptions cutanées ainsi que des tests cutanés positifs [3].

3.3. Pathogénèse des réactions d'hypersensibilité aux produits de contraste gadolinés

En ce qui concerne ces produits, les théories sur la pathogénèse des réactions immédiates vont dans le même sens que celles décrites plus haut pour les PCI. Les preuves à l'appui sont toutefois plus faibles et cela vient essentiellement du fait que les PCG sont plus récemment utilisés en imagerie médicale (fin des années 1980 vs fin des années 1920 pour les PCI) et que la fréquence des réactions est moindre (la littérature parle de 1/500 000 à 1/2475 examens avec injection d'un PCG).

À notre connaissance, aucune réaction d'hypersensibilité retardée aux PCG n'a été publiée dans la littérature jusqu'à ce jour.

4. Évaluation clinique

En dépit de tous les efforts intensifs des chercheurs pour trouver les mécanismes qui sous-tendent ces réactions, la pathogenèse demeure incertaine et aucun des mécanismes ne peut expliquer à lui seul tous les cas cliniques. En revanche, en tant que cliniciens, nous avons les moyens d'évaluer ces patients, de les tester au besoin et de leur conseiller la prémédication lorsque jugée nécessaire.

4.1.1. Questionnaire

Il nous faut tout d'abord faire l'histoire clinique détaillée de la réaction afin de savoir si les symptômes présentés sont compatibles avec une réaction d'hypersensibilité et quel a été le délai de son apparition. Par définition, une réaction d'HS immédiate se produit dans l'heure suivant l'injection tandis que les réactions retardées se produisent après ce délai mais moins d'une semaine après l'administration. S'il s'agit d'une réaction immédiate, il nous faudra la classer selon son score de gravité (exemple : Ring et Messner [18] ; Tableau 1).

Il faut bien sûr différencier ces réactions des effets secondaires pharmacologiques des PCI. Les symptômes de ces effets secondaires peuvent être : une douleur vasculaire au site d'injection, une impression de chaleur, un flush vasomoteur, des nausées et des vomissements, ainsi que les effets toxiques (ex., insuffisance rénale).

Les autres causes de choc doivent aussi être éliminées que ce soit par exemple un choc vagal ou cardiogénique.

4.1.2. Méthodes diagnostiques

En aigu, si le patient présente des symptômes d'HS en salle de radiologie, nous suggérons d'obtenir des prélèvements sanguins pour un dosage de l'histaminémie et de la tryptase sérique. Une élévation de la tryptase serait un argument signant la dégranulation des mastocytes via un mécanisme IgE-dépendant, encourageant ainsi fortement à poursuivre les évaluations allergologiques.

À distance de la réaction (idéalement plus de six semaines), si l'histoire oriente vers une réaction d'HS immédiate, et

Tableau 1

Les grades de sévérité des allergies immédiates.

Grade	Symptômes
0	Signes cutanés locorégionaux
I	Signes cutanéomuqueux généraux : érythème, urticaire, angioedème
II	Au moins 2 organes atteints : signes cutanéomuqueux, symptômes cardiovasculaires (hypotension modérée), symptômes respiratoires (toux, dyspnée, bronchospasme), symptômes digestifs
III	Collapsus cardiovasculaire (choc, tachycardie ou bradycardie, arythmie) ± symptômes de grade I ou II
IV	Arrêt cardiaque ou respiratoire Décès (par inefficacité des manœuvres de réanimation)

Adaptés selon [18].

surtout si le score de gravité est supérieur ou égal à 2, le PC suspecté doit être testé, ainsi que d'autres PC à la recherche d'alternatives. Cela représente l'approche préconisée par les grandes études en cours (CIRTACI [19,22], ENDA [20]). Nous débutons par un prick (non dilué : concentration commerciale pure) et ensuite, s'il s'avère négatif, nous poursuivons avec des IDR (concentration maximale de 1/10). La spécificité des IDR à lecture immédiate pour les PCI est bonne, soit 96,3 % selon la dernière étude multicentrique européenne ENDA [20].

Il en va de même pour les PCG. Dans les rares cas publiés de réactions aux PCG, il était suggéré de faire les tests (prick et IDR) avec la solution commerciale pure. Néanmoins, dans une étude plus récente [1], il a été démontré qu'un pourcentage non négligeable de sujets avait un test (IDR) faussement positif à cette concentration et nous suggérons plutôt de faire l'IDR avec une concentration maximale de 1/10 de la concentration commerciale.

En ce qui concerne les réactions retardées, on procède de la même manière : prick suivi d'IDR (lecture immédiate et retardée). Quelques études où des patch-tests ont été pratiqués ont été publiées. Certains auteurs suggèrent même de combiner les deux techniques (IDR et patch-test) car des discordances non expliquées peuvent survenir [3,20]. En revanche, on considère généralement les IDR plus sensibles que les patchs. La spécificité de ces tests serait bonne (100 % selon l'étude récente d'ENDA [20]), en revanche, la sensibilité serait loin d'être parfaite et des patients ayant eu des tests cutanés négatifs avec une récurrence de l'éruption lors de l'exposition ont été décrits [14]. Les auteurs proposent alors parfois des tests de provocation avec 1/100, puis si négatif 1/10 de la dose 24 heures après [14]. Quelques cas de réactivation légère de l'éruption après IDR ont été rapportés [14].

Bien entendu, si le questionnaire a mis en évidence d'autres médicaments ayant été administrés au même moment que le PC et si du latex a été utilisé dans la salle d'imagerie, il faut poursuivre les évaluations en ce sens également.

Finalement, une injection avec PC peut précipiter des symptômes chez un patient souffrant de mastocytose systémique occulte. Si on suspecte ce diagnostic, un dosage de la tryptase sérique servira de dépistage.

5. Conclusion

Cette évaluation comporte les avantages suivants :

En ce qui concerne les réactions d'HS immédiate, même si dans la majorité des cas la dégranulation directe des mastocytes et des basophiles est responsable des symptômes suite à l'injection de PC, cette approche clinique avec tests cutanés permettra de détecter les patients ayant eu une réaction causée par un mécanisme IgE-dépendant. Ce sont ces patients qu'il faut clairement identifier car ceux-ci ne seraient pas protégés malgré une prémédication, mettant ainsi en jeu leur pronostic vital. De plus, les tests cutanés nous permettent de trouver des alternatives (quoique la valeur prédictive négative de ces tests cutanés n'a pas encore été déterminée avec précision dans de grande série) [21].

Concernant les réactions d'HS retardée, l'importance d'une évaluation allergologique complète vient du fait que certaines

de ces réactions peuvent être graves, voire mortelles (Stevens-Johnson, Lyell, DRESS). Avec notre plan, nous pourrions ainsi identifier chez certains patients quels sont les PCI à éviter. En outre, nous savons que ces HS retardées sont médiées par des lymphocytes T pourvus d'une mémoire immunologique prolongée. Ces patients devront donc poursuivre cette éviction pendant les années à venir.

Conflit d'intérêt

Les auteurs n'ont pas de conflit d'intérêt.

Remerciements

Fondation du centre hospitalier de l'université de Montréal (CHUM) et leur soutien financier via une bourse de *fellowship*.

Références

- [1] Galera C, Bonnet-Boyer MC, Bousquet PJ, Demoly P. Les accidents lors d'explorations radiologiques. *Rev Fr Allergol* 2009;49:S65–71.
- [2] Brockow K, Christiansen C, Kanny G, et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2005;60:150–8.
- [3] 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.
- [4] Dillman JR, Ellis JH, Cohan RH, Strouse PJ, Jan SC. Frequency and severity of acute allergic-like reactions to gadolinium-containing i.v. contrast media in children and adults. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:1533–8.
- [5] Galera C, Pur Ozygit L, Demoly P. Anaphylaxie aux produits de contraste gadolinés. *Rev Fr Allergol* 2010;7:556–62.
- [6] Lieberman PL, Seigle RL. Reactions to radiocontrast material. *Clin Rev Allerg Immunol* 1999;17:469–96.
- [7] Stellato C, De Crescenzo G, Patella V, Mastronardi P, Mazzarella B, Marone G. Human basophil/mast cell releasability. XI. Heterogeneity of the effects of contrast media on mediator release. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:838–50.
- [8] Szebeni J. Hypersensitivity reactions to radiocontrast media: the role of complement activation. *Curr Allergy Asthm R* 2004;4:25–30.
- [9] 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.
- [10] 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* 1993;25:425–30.
- [11] Mita H, Tadokoro K, Akiyama K. Detection of IgE antibody to a radio-contrast medium. *Allergy* 1998;53:1133–40.
- [12] Trcka J, Schmidt C, Seitz CS, Bröcker EB, Gross GE, Trautmann A. Anaphylaxis to iodinated contrast material: nonallergic hypersensitivity or IgE-mediated allergy? *Am J Radiol* 2008;19:666–70.
- [13] Aspelin P, Stacul F, Thomsen HS, Morcos SK, van der Molen AJ. Effects of iodinated contrast media on blood and endothelium. *Eur Radiol* 2006;16:1041–9.
- [14] Vernassiere C, Trechot P, Commun N, Schmutz J-L, Barbaud A. Low negative predictive value of skin tests in investigating delayed reactions to radio-contrast media. *Contact Dermatitis* 2004;50:359–66.
- [15] Akiyama M, Nakada T, Sueki H, Fujisawa R, Iijima M. Drug eruption caused by nonionic iodinated x-ray contrast media. *Acad Radiol* 1998;5:S159–61.

- [16] Böhm I, Medina J, Prieto P, Block W, Schild HH. Fixed drug eruption induced by an iodinated non-ionic X-ray contrast medium: a practical approach to identify the causative agent and to prevent its recurrence. *Eur Radiol* 2007;17:485–9.
- [17] Lerch M, Keller M, Britschgi M, Kanny G, Tache V, Schmid DA, et al. Cross-reactivity patterns of T cells specific for iodinated contrast media. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1529–36.
- [18] Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;1:466–9.
- [19] Laroche D, Dewachter P, Mouton-Faivre C, Clément O. Immediate reactions following ICM injection: results of 3-year prospective multi-center survey. *Contrast Med Mol Imaging* 2006;1:81.
- [20] 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.
- [21] Caimmi S, Benyahia B, Suaud 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(5):805–10.
- [22] 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* 2009, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19833466>. [Epub ahead of print].