



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique xxx (2007) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'ALLERGOLOGIE
ET D'IMMUNOLOGIE CLINIQUE

<http://france.elsevier.com/direct/REVCLI/>

Hypersensibilité aux produits de contraste iodés : est-ce fréquent ? Hypersensitivity reactions to iodinated radiocontrast media: Is it frequent?

P. Demoly

Exploration des allergies, maladies respiratoires et Inserm U454-IFR3, hôpital Arnaud de Villeneuve

Résumé

Les réactions d'hypersensibilité aux produits de contraste iodés concernent 3,8 à 12,7 % des injections. Elles sont en général légères à modérées mais peuvent être occasionnellement sévères. Les réactions immédiates sont moins fréquentes avec les produits non ioniques. La fréquence des réactions sévères immédiates est de 0,1–0,4 % pour les produits ioniques et 0,02–0,04 % pour les produits non ioniques. C'est dans ces formes là qu'un mécanisme allergique doit être recherché systématiquement, comme le démontrent les séries publiées de cas cliniques. La fréquence des réactions cutanées non immédiates varie de 1 à 3 % et l'analyse des séries de cas cliniques permet là encore d'apprécier l'intérêt du bilan allergologique.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Hypersensitivity reactions to radiocontrast media are associated with 3.8–12.7% of injections. They are generally mild to moderate but can occasionally be severe. Immediate reactions are less frequent with noniodinated products: the frequency of severe immediate reactions is 0.1–0.4% with iodinated products and 0.02–0.04% with noniodinated products. An allergic sensitivity should be investigated systematically when reactions are produced by noniodinated products, as published reports have shown. The frequency of delayed skin reactions varies from 1–3%, and analysis of these reports emphasizes the usefulness of testing for allergic sensitivity.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie ; Anaphylaxie ; Hypersensibilité ; Produits de contraste iodés

Keywords: Radiocontrast media; Allergy; Anaphylaxis

La nomenclature de l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique définit le terme « hypersensibilité » comme un terme très général qui regroupe l'ensemble des réactions objectives reproductibles, déclenchées par l'exposition à un stimulus défini ne provoquant pas de réaction chez les sujets normaux. Ces symptômes font évoquer cliniquement l'allergie. On ne devra cependant parler d'allergie que si le mécanisme est immunologique ; on parlera d'hypersensibilité non allergique lorsque le mécanisme immunologique n'aura pu être prouvé ou lorsqu'il aura été exclu [1]. Les réactions d'hypersensibilité secondaires à l'administration (en général intraveineuse) de produits de contraste iodés (PCI) sont fréquentes [2,3], mais le plus souvent modérées et spontanément résolutives [4]. Elles procèdent de trois grands groupes de mécanismes : les hypersensibilités non allergiques, les allergies IgE dépendantes et les allergies non-IgE dépendantes. Les études épidémiologi-

ques ne font pas cette distinction, contrairement aux séries de cas cliniques. En revanche, seules les premières donnent des notions de prévalence, voire d'incidence.

1. Les enquêtes épidémiologiques

Il n'existe pas de données épidémiologiques précises en France, pas de registre et peu de déclarations aux centres régionaux de pharmacovigilance. Dans une enquête Inserm déjà ancienne et excluant le secteur privé, le nombre de réactions annuelles graves était estimé de 100 à 600 avec 6 à 12 décès [5]. Aux Etats-Unis, parmi les 850 décès imputés à l'administration de PCI et rapportés de 1978 à 1994 à la *Food and Drug Administration*, 81 ont été attribués à une anaphylaxie [6]. Toutefois, les critères diagnostiques d'inclusion des patients n'étaient pas précisés et le diagnostic d'anaphylaxie était peut-être sous-évalué.

Les trois grandes enquêtes prospectives réalisées au milieu des années 1980 ont démontré que les réactions légères à

Adresse e-mail : demoly@montp.inserm.fr.

modérées concernaient 3,8 à 12,7 % des injections de PCI ioniques de forte osmolarité et 0,7 à 3,1 % des injections de PCI non ioniques [3,7,8]. La fréquence des réactions sévères immédiates était de 0,1–0,4 % pour les produits ioniques et 0,02–0,04 % pour les produits ioniques. La fréquence des décès, de l'ordre de 1 pour 100 000, ne semble pas différente selon ces deux grands groupes de PCI [9]. Ce sont ces réactions qui inquiètent les médecins et les patients, car bien que rares, elles existent d'autant que plus de 70 millions d'injections de PCI sont pratiquées chaque année dans le monde [10]. Dans l'enquête prospective japonaise la plus citée de Katayama et al. [3], l'incidence globale des réactions (sur 337,647 injections) était de 12,6 % avec 0,22 % de réactions sévères pour les produits ioniques et 0,04 % pour les produits non ioniques. Ces réactions comprenaient des réactions légères (prurit, urticaire localisée, exanthèmes mais aussi sensation de chaleur, palpitations...), modérées à sévères (urticaire généralisée, angio-œdème, œdème laryngé, bronchospasme) et très sévères (choc, arrêt respiratoire). Un effet indésirable sévère correspondait dans ce travail à tout symptôme nécessitant un traitement : dyspnée, perte de connaissance, collapsus cardiovasculaire, arrêt cardiocirculatoire. Il est possible a posteriori de reclasser ces effets selon le score de gravité de Ring et Messmer [11] (Fig. 1). Aucun diagnostic étiologique n'a été établi. Les PCI les plus réactifs étaient les monomères ioniques, de forte osmolarité. Une fréquence plus élevée de ces effets indésirables était observée chez les patients qui avaient des antécédents d'effets indésirables après exposition à des PCI, probablement ioniques. Les facteurs de risque publiés [3,10,12,13] concernent d'abord les antécédents de réactions identiques aux PCI ($OR = 2-6$). Le risque d'une récurrence après un premier épisode passe à 21–60 % [10]. Cependant, si cette première réaction s'est produite avec un PCI ionique, le risque est divisé par dix si l'injection suivante est pratiquée avec un PCI non ionique [14]. Les autres facteurs de risque sont plus sujets à polémique, avec : l'asthme ($OR = 4,5$), le sexe féminin ($OR = 1-1,4$), la prise de β -bloquants ($OR = 1-2,7$), le terrain atopique ($OR = 1,6-3$) et les antécédents d'allergies médicamenteuses ($OR = 1,3-3,2$).

La fréquence des réactions non immédiates aux PCI varie de 0,5 à 23 % [15]. Ce large éventail de chiffre reflète la difficulté qu'il y a à colliger de telles réactions survenant plus d'une heure

à une semaine après l'injection, chez des patients qui sont rentrés chez eux ou dans le service demandeur. Ces patients sont par ailleurs souvent polymédicamentés, source d'égarement diagnostique. Cet éventail peut également refléter le risque variable d'un PCI à l'autre, risque qui ne semble pas lié à l'osmolarité, contrairement aux réactions immédiates [10,16,17]. En fait, seule la fréquence des atteintes cutanées est significativement différente de celles des réactions survenant après un examen radiologique sans injection de PCI [10]. Cette fréquence est de 1 à 3 % [18]. Les formes cliniques sont extrêmement diverses : exanthème maculeux, papuleux, maculo-papuleux le plus souvent, mais aussi urticaire retardée, Lyell-Stevens-Johnson, vascularite [10]. Aucun facteur de risque lié à l'hôte n'a été décrit.

2. Les séries de cas cliniques

Plusieurs auteurs ont rapporté des cas cliniques documentés d'anaphylaxie à un PCI, parfois mortelle [19–26]. Ces cas cliniques concernaient des patients qui avaient présenté une réaction immédiate après injection de PCI. Les signes cutanés (érythème généralisé, urticaire localisée ou généralisée) étaient présents dans la plupart des cas avec une prédominance des signes cardiovasculaires (collapsus cardiovasculaire, arrêt cardiocirculatoire) par rapport aux signes respiratoires (dyspnée laryngée, bronchospasme aigu). Le diagnostic a été posé sur la clinique, parfois la biologie (histaminémie, tryptasémie) et la positivité des tests cutanés. D'autres cas cliniques concernaient des réactions non immédiates documentées [25,27,28] dont le diagnostic a été posé par l'histoire clinique, l'histologie et la positivité des patch tests.

La prévention des réactions aux PCI passe d'abord par l'exploration de toutes les réactions supposées allergiques [10], avec si possible dosage au cabinet du radiologue de l'histaminémie et de la tryptase sérique comme lors des chocs per-opératoires pour les réactions immédiates sévères, la réalisation de tests cutanés d'allergologie dès les réactions de grade 3 (voire 2) de sévérité [10], l'utilisation de PCI non ioniques [10], et certainement pas la prémédication à tout va par glucocorticoïdes et antihistaminiques de tout sujet vaguement allergique, car elle ne préviendra jamais une vraie réaction anaphylactique [10,29]. C'est l'objectif de l'étude française multicentrique en cours, sous l'égide du groupe de travail de la Société française de radiologie sur les produits de contraste intitulé Comité interdisciplinaire de recherche et de travail sur les agents de contraste en imagerie médicale (Cirtaci).

Références

- [1] Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujinzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. Allergy 2001;56:813–24.
- [2] Lasser EC, Berry CC, Talner LB, et al. Pretreatment with corticosteroids to alleviate reactions to intravenous contrast material. N Engl J Med 1987;317:845–9.
- [3] Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the

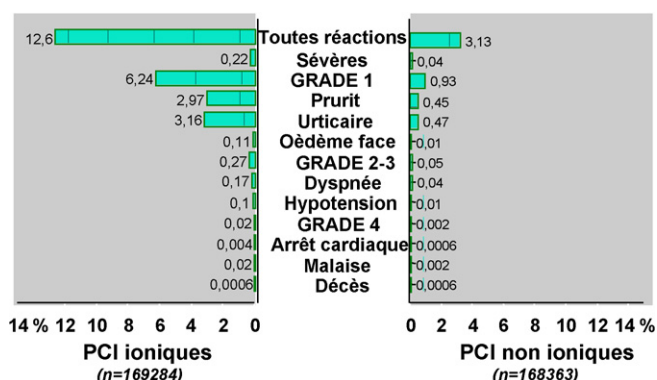


Fig. 1. Fréquence des réactions immédiates aux PCI (selon [3]).

- Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1990;175:621–8.
- [4] Dewachter P, Trechot P, Mouton-Faivre C. Allergie à l'iode : le point sur la question. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24:40–52.
- [5] Inserm. In : *Imagerie médicale en France dans les hôpitaux publics. Rapport expertise collective*. Paris : Editions Inserm ; 1996.
- [6] Spring D, Bettmann M, Barkan H. Deaths related to iodinated contrast media reported spontaneously to the US food and drug administration 1978–1994. Effect of the availability of low-osmolality contrast media. *Radiology* 1997;204:333–7.
- [7] Wolf GL, Arenson RL, Cross AP. A prospective trial of ionic vs nonionic contrast agents in routine clinical practice: Comparison of adverse effects. *Am J Roentgenol* 1989;152:939–44.
- [8] Palmer FJ. The RACR survey of intravenous contrast media reactions. Final report. *Australas Radiol* 1988;32:426–8.
- [9] Caro JJ, Trindade E, McGregor M. The risks of death and of severe nonfatal reactions with high- vs. low-osmolality contrast media: a meta-analysis. *Am J Roentgenol* 1991;156:825–32.
- [10] Brockow K, Christiansen C, Kanny G, et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2005;60:150–8.
- [11] Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;1:466–9.
- [12] Einrich T, Chua Lim A, Duda E, Lim DT. The role of a documented allergic profile as a risk factor for radiographic contrast media reactions. *Ann Allergy* 1989;62:302–5.
- [13] Lang DM, Alpern MB, Visintainer PF, Smith ST. Increased risk for anaphylactoid reaction from contrast media in patients on β -adrenergic blockers or with asthma. *Ann Internal Med* 1991;115:270–6.
- [14] Wolf GL, Mishkin MM, Roux SG, Halpern EF, Gottlieb J, Zimmerman J, et al. Comparison of the rates of adverse drug reactions. Ionic contrast agents, ionic agents combined with steroids, and nonionic agents. *Investig Radiol* 1991;26:404–10.
- [15] Webb JA, Stacul F, Thomsen HS, Morcos SK. Late adverse reactions to intravascular iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2003;13:181–4.
- [16] Schild H. Delayed allergy-like reactions in patients: monomeric and dimeric contrast media compared with plain CT. *Eur Radiol* 1996;6(Insert to issue 5: Delayed allergy-like reactions to X-ray contrast media): 9–10.
- [17] Yasuda R, Munechika H. Delayed adverse reactions to nonionic monomeric contrast-enhanced media. *Investig Radiol* 1998;33:1–5.
- [18] Christiansen C. X-ray contrast media—an overview. *Toxicology* 2005;209:185–7.
- [19] Kanny G, Maria Y, Mentre B, Moneret-Vautrin DA. Case report: recurrent anaphylactic shock to radiographic contrast media. Evidence supporting an exceptional IgE-mediated reaction. *Allergol Immunol* 1993;25:425–30.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Dewachter P, Mouton-Faivre C, Felden F. Allergy and contrast media. *Allergy* 2001;56:250–1.
- [23] 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 Immunol Clin* 2002;42:157–62.
- [24] Miller S. Anaphylactoid reaction after oral administration of diatrizoate meglumine and diatrizoate sodium solution. *Am J Roentgenol* 1997;168:959–61.
- [25] Kvedariene V, Martins P, Rouanet L, Demoly P. The diagnosis of iodinated contrast media hypersensitivity: results of a six year period. *Clin Exp Allergy* 2006;36:1072–7.
- [26] Brockow K, Vieluf D, Puschel K, Grosch J, Ring J. Increased postmortem serum mast cell tryptase in a fatal anaphylactoid reaction to nonionic radiocontrast medium. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:237–8.
- [27] Vernassiere C, Trechot P, Commun N, Schmutz J-L, Barbaud A. Low negative predictive value of skin tests in investigating delayed reactions to radiocontrast media. *Contact Dermatitis* 2004;50:359–66.
- [28] Delgado-Jimenez Y, Perez-Gala S, Aragués M, Sanchez-Perez J, Garcia-Diez A. Late reaction to iodixanol (Visipaque®): clinical manifestations, patch test study, and histopathological evaluation. *Contact Dermatitis* 2006;55:348–53.
- [29] Tramer MR, von Elme E, Loubeyre P, Hauser C. Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to ioninated contrast media: systematic review. *BMJ* 2006;333:675–80.