

# PRODUITS DE CONTRASTE IODÉS ET «ALLERGIE À L'IODE» Mythe ou réalité ?

B. MEUNIER (1), J. JOSKIN (2), F. DAMAS (3), P. MEUNIER (4)

**RÉSUMÉ :** La locution «allergie à l'iode» est une vieille expression faisant référence à une réaction à un produit de contraste iodé. Après un bref rappel des définitions, mécanismes physiopathologiques et facteurs de risques relatifs à cette entité clinique, sa prise en charge immédiate et différée est rappelée selon les recommandations les plus récentes de la littérature. Nous précisons, entre autres, que l'allergie à l'iode, *sensu stricto*, n'existe pas.

**MOTS-CLÉS :** Réaction indésirable - Allergie - Pseudo-allergie - Anaphylaxie - Produit de contraste radiographique

IODINATED CONTRAST MEDIA AND IODINE ALLERGY :  
MYTH OR REALITY ?

**SUMMARY :** The term "iodine allergy" is an old phrase that refers to a reaction to iodinated contrast media. After a brief review of definitions, pathophysiological mechanisms and risk factors of this clinical entity, management is urged immediate and delayed according to the most recent recommendations from the literature. We underline that iodine allergy, as such, does not really exist.

**KEYWORDS :** Unwanted effects - Allergy - Pseudo-allergy - Anaphylaxis - Radiocontrast agents

## INTRODUCTION

Les examens d'imagerie médicale avec injection de produit de contraste, sont devenus routiniers dans les services d'imagerie, et les pathologies pour lesquelles ils sont devenus indispensables sont extrêmement nombreuses. Une connaissance détaillée de la variété des effets secondaires, de la probabilité de leur survenue en relation avec les conditions préexistantes, et de leur traitement, est indispensable afin d'assurer des soins optimaux aux patients.

Diverses formes de produits de contraste sont utilisées pour améliorer les performances de l'imagerie médicale. Comme pour tous les autres produits pharmaceutiques, l'emploi de ces agents n'est pas dénué de risques. Il s'agit des produits de contraste iodés (PCI), ioniques et non ioniques, et des produits de contraste gadolinés, non iodés, qui sont des éléments à propriétés paramagnétiques classés parmi les terres rares. Seuls, les PCI sont abordés dans cet article.

L'absorption des rayons X croît avec le nombre d'électrons, c'est-à-dire la masse atomique des atomes. C'est l'atome d'iode qui assure le pouvoir d'absorption des rayons X en raison de sa masse atomique élevée. Ainsi, les PCI sont des structures riches en éléments lourds; introduits dans un compartiment de l'organisme, ils en modifient la densité vis-à-vis des structures voisines.

Les premiers PCI conventionnels synthétisés à partir des années 1950 étaient monomériques (un seul cycle benzénique), tri-iodés (3 atomes d'iodes fixés à ce cycle) et ioniques (dissociation dans l'organisme en 2 ions osmotiquement actifs); ils présentaient une osmolalité équivalente à 5 à 8 fois celle du plasma. Les PCI les plus récemment introduits sur le marché (1980) sont des dimères non ioniques hexa-iodés qui, ont une osmolalité proche de celle du plasma (1). En conséquence de cette importante évolution, une allergie présentée lors d'un examen, effectué en 1970 par exemple, ne contre-indique pas nécessairement la réalisation d'un nouvel examen avec les PCI actuels (2). Il n'y a pas de réaction croisée entre les anciens produits et les nouveaux.

## LES «ALLERGIES» AU PRODUIT DE CONTRASTE

La locution «allergie à l'iode » est une vieille expression que l'on utilise quand on fait référence à une réaction à un produit de contraste. En réalité, l'iode n'est pas l'élément à l'origine de la réaction, et l'allergie à l'iode n'existe pas. Il faudrait donc dire en cas d'allergie : «réaction allergique au produit de contraste». Dans ce cas, on fait référence à une hypersensibilité de type immédiat (3).

Concernant l'iode en solution, l'amiodarone et l'iode radioactif, aucune publication n'a fait état d'une réaction d'hypersensibilité allergique de type immédiat ou d'une réaction d'hypersensibilité non allergique avec une solution d'iode (2).

En ce qui concerne les poissons et crustacés, les allergènes des poissons appartiennent à la

(1) Assistant, (2) Superviseur, Service d'Imagerie Interventionnelle, CHU de Liège.

(4) Chef de Service, Service de Radiologie Abdominale, CHU de Liège.

(3) Chef de Service, Service de Réanimation, CHR Citadelle, Liège.

famille des parvalbumines, qui sont des protéines musculaires, et l'allergène majeur des crustacés est la tropomyosine, qui est également une protéine musculaire (4). Une allergie aux produits de la mer ne contre-indique donc pas la prise d'un médicament iodé (5).

L'hypersensibilité est à distinguer de l'hyper-réactivité qui concerne une réponse normale mais exagérée à un stimulus. L'hypersensibilité ne préjuge pas d'un mécanisme; c'est un terme général qui regroupe l'ensemble des réactions d'allure allergique (2).

On distingue les réactions d'hypersensibilité allergique et les réactions d'hypersensibilité non allergique (3) (fig. 1).

Les réactions d'hypersensibilité allergique relèvent de mécanismes immunologiques.

On distingue les réactions de type immédiat déclenchées par des immunoglobulines spécifiques de type Ig E (anaphylaxie, l'atopie et l'angio-oedème), et les réactions de type retardé à médiation lymphocytaire.

Les réactions d'hypersensibilité non allergique relèvent des effets toxiques et pharmacologiques notamment des produits de contraste, parmi lesquels figure l'histaminolibération non spécifique. Celle-ci est modulée par la vitesse d'injection et la concentration du produit administré ainsi que par l'aptitude du patient à libérer de l'histamine.

Un épitope ou déterminant antigénique est une séquence peptidique située à la surface d'une molécule d'antigène capable de se lier à la partie de l'anticorps correspondant ou paratope. Dans le cadre des PCI, l'épitope n'a pas été identifié, mais on sait qu'il ne correspond pas à l'atome d'iode. L'atome d'iode n'est donc pas à l'origine de ces réactions (1).

La sensibilisation d'un patient correspond à la présence latente d'IgE spécifiques mastocytaires et sériques. Une réaction allergique correspond à l'expression clinique de la sensibilisation. Le mode de sensibilisation des patients avec les PCI reste à déterminer. Un des facteurs de sensibilisation pourrait être la répétition des injections de PCI.

## LA RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ IMMÉDIATE

Les deux premiers grades (tableaux I et II) ne mettent, en général, pas en jeu le pronostic vital contrairement aux deux derniers (tableaux III et IV).

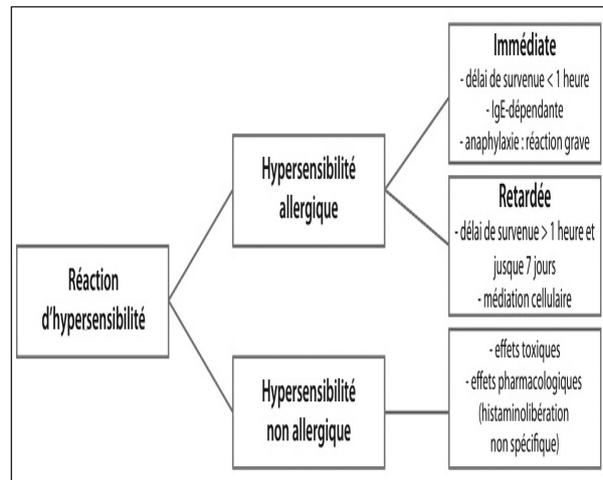


Figure 1. Classification des réactions d'hypersensibilité selon l'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique (EAACI) (6).

TABLEAU I. CLASSIFICATION DE RING ET MESSMER DES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ IMMÉDIATE EN FONCTION DE LEUR GRAVITÉ (7)

Grade	Symptômes
I	Signes cutanéomuqueux : érythème étendu, urticaire localisé ou étendu, avec ou sans angio-oedème
II	Atteinte multiviscérale modérée : signes cutanéomuqueux, hypotension artérielle, tachycardie, toux, dyspnée, sibilances, signes digestifs (nausées, vomissements, diarrhée...)
III	Atteinte mono- ou multiviscérale grave : collapsus cardio-vasculaire, tachycardie, trouble du rythme cardiaque, bronchospasme, signes digestifs.  Formes particulièrement graves : les signes cutanéomuqueux peuvent être initialement absents et apparaître au moment de la restauration hémodynamique. Une bradycardie peut être observée
IV	Arrêt cardiaque

Cette classification doit être connue, car elle permet également de guider le traitement.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

L'incidence et la prévalence ainsi que la morbidité et/ou la mortalité des réactions de type immédiat après injection de PCI ne sont pas connues. Les réactions immédiates avec les PCI ne sont pas toutes explorées, publiées ou déclarées dans un registre national ou aux centres de pharmacovigilance (8).

En 1990, Katayama et al. (8) ont rapporté que 3,13% des patients injectés avec produits de contraste non ioniques ont présenté une réaction indésirable.

Dans des études plus récentes, Mortelé et al. (9) et Cochran et al. (10) ont rapporté un taux d'effets indésirables de 0,7% et 0,3%, respectivement, pour le produit de contraste iodé non ionique, mais toutes les réactions n'étaient pas de type allergique (11).

## PRÉVENTION

La seule prévention d'une réaction allergique correspond à la non-introduction de l'allergène. Toute injection de produit de contraste doit être motivée et validée par le radiologue, après évaluation du rapport bénéfice/risque. La prémédication n'empêche pas les réactions graves.

Toutefois, d'un point de vue médico-légal, il est de «bon usage» de préparer les patients allergiques aux PCI et polyallergiques.

Les principes généraux de la sélection et préparation des patients répondent aux trois «H» :

**History** : un récapitulatif précis de l'histoire du patient est indispensable. Les détails concernant d'anciennes réactions allergiques doivent être évalués avec attention.

**Hydratation** : chez tous les patients et, surtout, chez les patients avec insuffisance rénale ou paraprotéïnémie.

**Have equipment and expertise ready** : les réactions sérieuses sont rares, mais la planification d'une méthode effective de prise en charge et de traitement ne peut être reportée.

Les antihistaminiques de type cétirizine, ainsi que les corticoïdes seront surtout utilisés pour les réactions de type I à II. En prévention, ils peuvent dans certains cas, 8 et 2 heures avant l'injection de PCI, réduire l'incidence des réactions (12).

Il existe certaines particularités individuelles pouvant favoriser la survenue de réactions de

type allergique. Celles-ci sont résumées dans le tableau II.

Les recommandations en vigueur (13) imposent que le nom du produit de contraste administré, les modalités d'injection (posologie, voie d'administration etc.) ainsi que la survenue éventuelle de tout effet secondaire à l'administration du produit de contraste soient clairement indiqués sur tout compte-rendu radiologique et que le numéro de lot soit traçable.

## PRISE EN CHARGE IMMÉDIATE

### TRAITEMENT

Evaluation du patient : A.B.C.D (Airways - Breathing - Circulation - Drugs)

### 1. Prise en charge des complications de GRADES I et II (15)

#### **Urticaire** :

- Pas de traitement dans la plupart des cas
- Antagonistes des récepteurs H1 per -os (PO)/intramusculaire (IM)/intraveineux (IV) 25 à 50 mg (cétirizine)
- Si la réaction est sévère ou disséminée, il faut donner des agonistes alpha, comme l'adrénaline sous-cutanée 0,1 à 0,3 mg s'il n'y a pas de contre-indication cardiaque (dose indépendante du poids).

#### **Oedème facial ou laryngé**

- Oxygène : 6 à 10 l/min au masque
- Agonistes  $\alpha$  : adrénaline sous-cutanée (SC) ou intramusculaire : 0,1 à 0,3 mg, ou particulièrement en cas d'hypotension, adrénaline en intraveineuse lente. Répéter l'administration si nécessaire, maximum 1 mg.

#### **Hypotension + tachycardie**

- Oxygène : 6 à 10 l/min + monitoring, électrocardiogramme, surveillance de la saturation en oxygène et de la pression artérielle
- Position de Trendelenburg
- Administration en IV rapide de grandes quantités de liquide physiologique.

### 2. Prise en charge des complications sévères chez l'adulte : GRADES III et IV (14)

#### **Bronchospasme**

- Oxygène : 6 à 10 l/min + monitoring, électrocardiogramme, surveillance de la saturation en oxygène et de la pression artérielle.
- Position de Trendelenburg.

TABLEAU II. FACTEURS DE RISQUES D'HYPERSENSIBILITÉ

De type allergique
Le <b>seul</b> facteur de risque identifié correspond à un antécédent de réaction d'hypersensibilité allergique immédiate à un produit de contraste. Il faut donc réaliser dans ce cas un <b>bilan allergologique</b>
De type non allergique
<b>Asthme</b> Peut aggraver la symptomatologie; il convient d'équilibrer l'asthme avant d'injecter du produit de contraste
<b>Atopie</b> Terrain histamino-libérateur pouvant favoriser une histamino-libération non spécifique en fonction du produit de contraste utilisé et de sa vitesse d'injection

- Inhalation d'agoniste  $\beta$  : 2 à 3 puffs, répéter si nécessaire. Si pas de réponse, utiliser de l'adrénaline par voie SC, IM ou IV.

- Agonistes  $\alpha$  : adrénaline SC ou IM 0,1 à 0,3 mg ou, particulièrement en cas d'hypotension, adrénaline en IV lente. Répéter l'administration si nécessaire, avec un maximum d'1 mg.

#### **Hypotension + bradycardie (réaction vagale)**

- Oxygène : 6 à 10 l/min + monitoring, électrocardiogramme, surveillance de la saturation en oxygène et de la pression artérielle

- Position de Trendelenburg

- S'assurer d'un accès veineux et administration rapide de liquide physiologique

- Atropine 0,6 à 1 mg en IV lente si le patient ne répond pas aux étapes 2 à 4. Répéter l'administration d'atropine jusqu'à un total de 0,04 mg/kg (2 à 3 mg) chez l'adulte.

S'assurer de la complète disparition de l'hypotension et de la bradycardie avant de passer la main.

#### **CONDUITE ULTÉRIEURE**

Tout patient ayant présenté une réaction d'hypersensibilité de type immédiat après injection de PCI doit bénéficier d'un bilan biologique immédiat (histamine plasmatique, tryptase sérique) et d'un bilan cutané à distance (prick-tests et IDR) avec l'ensemble des médicaments et/ou substances administrées afin de confirmer le mécanisme immunologique de la réaction et la responsabilité du médicament incriminé (15).

#### *LE BILAN BIOLOGIQUE IMMÉDIAT*

Il est nécessaire de pratiquer les prélèvements sanguins dès que la situation clinique est maîtrisée. L'histamine plasmatique est un médiateur préformé contenu dans les granules des mastocytes et des basophiles. L'augmentation de la concentration de celle-ci dans le plasma prouve la libération d'histamine *in vivo*. Le pic est immédiat et la demi-vie plasmatique est de 15 à 20 minutes. Le délai optimal de prélèvement se situe 5 à 15 minutes après la réaction de grade I, entre 15 et 30 minutes pour le grade II et entre 30 minutes et 2 heures pour les réactions de grades III et IV (16).

La tryptase sérique est une enzyme préformée stockée exclusivement dans les mastocytes. L'augmentation de tryptase dans le sérum est en faveur d'un mécanisme anaphylactique

à l'origine de la dégranulation mastocytaire. Le pic de concentration est observé environ 30 minutes après la réaction et la demi-vie plasmatique est de 90 minutes. Les délais optimaux de prélèvement se situent entre 15 et 30 minutes pour les grades I et II et entre 30 minutes et 2 heures pour les grades III et IV (16).

#### *LE BILAN CUTANÉ À DISTANCE*

Un délai de six à huit semaines est proposé pour la réalisation du bilan cutané en raison de l'anergie cutanée observée après une réaction anaphylactique (17).

Si les mesures de concentration d'histamine et de tryptase s'avèrent positives et/ou si les tests cutanés sont positifs, le diagnostic de réaction d'hypersensibilité allergique, et donc potentiellement grave, peut être retenu. Cela sous-entend un risque de récurrence plus grave, voire fatale, en cas de réinjection du même produit ou d'injection d'un autre produit présentant une réactivité croisée.

Lorsque les concentrations d'histamine et de tryptase sont normales ou peu augmentées, et que les tests cutanés sont négatifs avec le produit de contraste injecté, le diagnostic de réaction d'hypersensibilité non allergique, de moindre gravité, peut être retenu.

#### **CONCLUSION**

L'allergie à l'iode est une expression qui fait partie de la sémantique médicale quotidienne, mais ne correspond à aucune entité clinique identifiée. Il s'agit d'une expression à bannir du langage médical. Les produits de contraste iodés peuvent déclencher une réaction allergique indépendamment de l'iode qu'ils comportent.

Le diagnostic d'allergie à un médicament est fondé en l'état actuel des connaissances sur la réalisation des tests cutanés, gold standard de l'allergologie, confrontés à la clinique et au dosage des médiateurs (histamine plasmatique et tryptase sérique). Le diagnostic d'allergie à un médicament iodé impliquera l'éviction définitive de celui-ci et non la contre-indication de l'ensemble des médicaments iodés.

La prise en charge et la prévention commencent par une reconnaissance efficace des pathologies prédisposant les patients à présenter ce type de réaction; chose à laquelle nous pouvons tous contribuer par la tenue exemplaire des dossiers médicaux et rapports d'examen, ce dont nous sommes garants, en particulier la

notification des allergies (médicamenteuses et non médicamenteuses) et des antécédents du patient.

Il importe également de savoir que la prémédication n'empêche pas les réactions graves. Rappelez-vous les trois «H».

La classification de Ring et Messmer nous sert de guide afin de reconnaître et classer au plus vite le grade de la réaction, ceci permettant la mise en oeuvre d'une thérapeutique appropriée.

## BIBLIOGRAPHIE

- Hoffman D.— Major heat stable allergen of shrimp. *Ann Allergy*, 1981, **47**, 127-132.
- Dewachter P, Tréchet P, Mouton-Faivre C, et al.— Allergie à l'iode : le point sur la question. *Ann Fr Anesth et Réan*, 2005, **24**, 40-52.
- Société Française de Radiologie.— Produits de contraste et Allergie : hypersensibilité de type immédiat. *CIRTACI*, 2009.
- Daunt N.— Iodine allergy. *AJR Am J Roentgenol*, 1998, **171**, 518-519.
- Ring J, Messmer K.— Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*, 1977, **1**, 466-469.
- Johansson SGO, Hourihane J, Bousquet J, et al.— A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*, 2001, **56**, 813-824.
- INSERM.— Imagerie médicale en France dans les hôpitaux publics. Rapport expertise collective. In: Paris: Editions INSERM, 1996.
- Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, et al.— Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media : a report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology*, 1990, **175**, 621-628.
- Cochran ST, Bomyea K, Sayre J.— Trends in adverse events from iodinated contrast media. *Acad Radiol*, 2002, **9**, S65-S68
- Wang CL, Cohan RH, Ellis JH, et al.— Frequency, outcome, and appropriateness of treatment of nonionic iodinated contrast media reactions. *AJR Am J Roentgenol*, 2008, **191**, 409-415.
- Clément O.— Utilisation des produits de contraste. In: Guide pratique à l'usage des médecins radiologues pour l'évaluation de leurs pratiques professionnelles. *Soc Fr Radiol*, 2009, 57-71.
- Mertes PM, Dewachter P, Vervloet D, et al.— Conférences d'actualisation. *Choc Anaphylactique*, 2003, 307-325.
- Hwang JR, D'Alfonso S, Kostuk WJ, et al.— Manual of contrast media. *Am Coll Radiol*, 2008.
- Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR).— Prévention du risque allergique peranesthésique. Recommandations pour la pratique clinique. *Ann Fr Anesth Réanim*, 2002, **21**, 1-180.
- Laroche D, Guilloux L, Duéant J.— Comment rapporter à l'anaphylaxie l'accident observé? Tests diagnostiques in vitro. *Ann Fr Anesth Réanim*, 2002, **21**, 73-96.
- American Academy of Allergy and Immunology.— The use of in vitro tests for IgE antibody in the specific diagnosis of IgE-mediated disorders and in the formulation of allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 1992, **90**, 263-267.
- Bellin MF, Jakobsen JA, Tomassin I, et al., Contrast Media Safety Committee Of The European Society Of Urogenital Radiology.— Contrast medium extravasation injury : guidelines for prevention and management. *Eur Radiol*, 2002, **11**, 2807-2812.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. P. Meunier, Service de Radiologie, CHU de Liège, Belgique.  
Email : paul.meunier@chu.ulg.ac.be