



# Allergies aux produits de contraste radiologiques

Rev Med Suisse 2013; 9: 812-8

J. Vionnet  
S. Petitpierre  
A. Fumeaux  
R. Meuli  
F. Spertini  
D. Comte

Drs Julien Vionnet,  
Stéphanie Petitpierre et Denis Comte  
Pr François Spertini  
Service d'immunologie et d'allergie  
Dr Alexandre Fumeaux  
Pr Reto Meuli  
Département de radiologie médicale  
CHUV, 1011 Lausanne  
julien.vionnet@chuv.ch  
stephanie.petitpierre@chuv.ch  
alexandre.fumeaux@chuv.ch  
reto.meuli@chuv.ch  
francois.spertini@chuv.ch  
denis.comte@chuv.ch

## Allergy to radiographic contrast media

Hypersensitivity reactions to radio-contrast media are common in the daily practice. These products are responsible for *immediate* ( $\leq 1$  hour after administration) and *non immediate* ( $> 1$  hour after administration) hypersensitivity reactions. A diagnostic work-up by an allergologist with skin tests and in some cases provocation tests is of value in reducing the risk of recurrent hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. A careful selection of the patients is required because the incidence of breakthrough reactions is still concerning, even with proper premedication. Practical recommendations are presented in this article. For gadolinium-based contrast agents, data in the literature is not sufficient for suggesting guidelines.

Les réactions d'hypersensibilité aux produits de contraste sont fréquentes dans la pratique clinique quotidienne. Ces produits sont responsables de réactions d'hypersensibilité *immédiate* ( $\leq 1$  heure après l'administration) et *non immédiate* ( $> 1$  heure après l'administration). Une évaluation allergologique, avec la réalisation de tests cutanés et dans certains cas, de tests de provocation, permet de stratifier et de limiter le risque de récurrence de réaction d'hypersensibilité, notamment pour les produits de contraste iodés. Une sélection soignée des patients est requise car le taux de récurrence de ces réactions d'hypersensibilité reste non négligeable, malgré une prémédication adéquate. Un algorithme de prise en charge est proposé dans cet article. Concernant les produits de contraste contenant du gadolinium, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'établir de recommandations.

## INTRODUCTION

Les produits de contraste (PC) sont parmi les préparations intraveineuses les plus communément utilisées. En effet, environ 75 millions de procédures médicales diagnostiques et thérapeutiques impliquent l'administration de ces substances dans le monde chaque année. Ces procédures comprennent non seulement les examens tomодensitométriques mais également plusieurs procédures interventionnelles dans le domaine de la radiologie et de la cardiologie.<sup>1</sup>

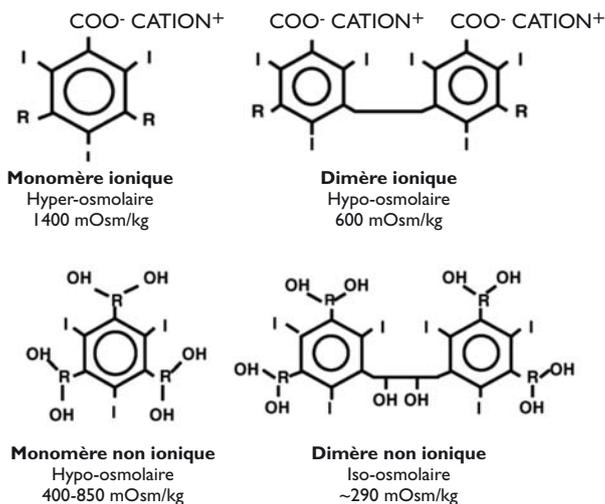
Les PC sont considérés comme d'utilisation sûre mais peuvent toutefois provoquer des réactions d'hypersensibilité potentiellement graves, voire fatales.<sup>2</sup> Etant donné l'utilisation extrêmement fréquente des PC, ces réactions sont importantes dans la pratique clinique quotidienne. Ces dernières années, une littérature croissante s'est intéressée à comprendre les mécanismes de ces réactions et les moyens de les prévenir. Dans cet article, nous proposons de faire le point sur le sujet, en passant en revue les hypothèses physiopathologiques puis en discutant l'importance des tests cutanés. Nous émettrons enfin des recommandations sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité aux produits de contraste.

Nous discuterons ici principalement des produits de contraste iodés (PCI), dont les réactions ont été davantage étudiées. En fin d'article, nous réservons toutefois un paragraphe aux produits de contraste contenant du gadolinium (PCCG), utilisés dans le contexte de l'imagerie par résonance magnétique.

## PRODUITS DE CONTRASTE IODÉS

### Définitions

Les PCI couramment utilisés sont obtenus par modification chimique d'un anneau benzène tri-iodé. Ils sont communément classés selon leurs propriétés physiques et chimiques, notamment selon leur structure moléculaire (monomère ou



**Figure 1. Structure des produits de contraste iodés et illustrations**  
(Adaptée de réf.<sup>3</sup>).

dimère), leur osmolalité (hyperosmolaire, hypo-osmolaire ou iso-osmolaire, respectivement  $\geq 1400$  mosmol/kg, 500-900 mosmol/kg et 275-290 mosmol/kg) et selon leur charge globale (ionique ou non ionique) (figure 1).<sup>3</sup> Nous insistons donc sur le fait que les PCI hypo-osmolaire ont une osmolalité plus élevée que les PCI iso-osmolaire.

Ces différentes propriétés permettent de distinguer deux catégories principales de PCI, à savoir les monomères ioniques de haute osmolalité (*High Osmolal Contrast Material* ou HOCM) et les PCI iodés de faible osmolalité (*Low Osmolal Contrast Material* ou LOCM) (tableau 1). Les HOCM font partie des anciens PCI qui ne sont utilisés actuellement que pour des procédures extravasculaires, en raison de leur haut taux d'effets indésirables. Les PCI modernes, par contre, peuvent être administrés notamment par voies IV, intra-artérielle, intrathécale, orale ou rectale. Les monomères non ioniques sont les PCI les plus communément utilisés de nos jours.

Tous les PCI peuvent être responsables de réactions d'hypersensibilité et en représentent une cause relativement fréquente. Ces réactions allergiques sont définies comme *réactions immédiates* lorsqu'elles interviennent dans

l'heure après l'administration du PC ( $\leq 1$  heure) et comme *réactions non immédiates* lorsqu'elles interviennent au-delà d'une heure ( $> 1$  heure).<sup>4</sup>

## Epidémiologie

Les réactions indésirables après administration de PCI sont fréquentes. La survenue de réactions d'hypersensibilité diffère selon le type de PCI employé et selon la voie d'administration. L'osmolalité des PCI est le facteur physico-chimique principal qui détermine la survenue de réactions de type immédiat. Aussi, l'évolution des anciens monomères ioniques aux produits non ioniques modernes a permis d'obtenir une diminution significative des *réactions d'hypersensibilité immédiate*.<sup>5</sup> En effet, des réactions légères (prurit, urticaire, angioedème) pouvaient autrefois concerner jusqu'à 12,7% des examens. De même, des réactions sévères pouvaient apparaître dans 0,1-0,4% des procédures. Depuis l'introduction des produits non ioniques, les réactions immédiates sont observées dans 1 à 3% des examens et les réactions sévères dans moins de 0,05% des cas. Les *réactions fatales* ont toujours une incidence de 1 à 3/100 000 injections, sans différence entre les PCI ioniques et non ioniques. L'incidence des *réactions non immédiates* varie selon les publications. Les réactions cutanées affectent 1-3% des patients exposés aux PCI. Leur incidence semble plus importante lors de l'utilisation de dimères non ioniques.

Le seul facteur de risque bien établi pour les réactions d'hypersensibilité immédiate et non immédiate est un antécédent de réaction d'hypersensibilité à un PCI. Une réaction d'hypersensibilité de type immédiat ne prédispose toutefois pas à une réaction de type non immédiat et inversement. Un asthme mal contrôlé augmente quatre à cinq fois le risque de réaction d'hypersensibilité. Si l'asthme est traité et équilibré, cette influence défavorable disparaît.<sup>6</sup>

## Manifestations cliniques

Il faut distinguer ici les réactions d'hypersensibilité des autres réactions, beaucoup plus fréquentes, qui comprennent notamment le malaise vagal, les réactions liées à la maladie sous-jacente (choc cardiogénique, etc.) et celles attribuées à la toxicité pharmacologique intrinsèque du PCI (sensation de chaleur, nausées, goût métallique dans la bouche, néphrotoxicité, hyperthyroïdie, etc.).<sup>4</sup> Ces derniers aspects ne seront pas traités ici.

Les *réactions d'hypersensibilité de type immédiat* aux PCI se manifestent, par définition, dans l'heure suivant l'injection du produit.<sup>7</sup> Par analogie avec les réactions aux venins d'hyménoptères, la présentation clinique de ces réactions peut être classée selon quatre stades, de sévérité croissante (tableau 2). La majorité des patients présentent un prurit et une urticaire, avec parfois le développement d'un angioedème. Les réactions d'hypersensibilité plus sévères ou anaphylaxies (stades 3 à 4 selon Müller) impliquent les systèmes respiratoire et cardiovasculaire et se présentent avec une dyspnée, un bronchospasme et/ou un choc anaphylactique. Environ 70% de ces réactions se développent dans les cinq minutes suivant l'injection du PC et 96% des réactions sévères ou fatales se manifestent dans les vingt minutes après l'injection. Nous mentionnons ici que la survenue d'une réaction d'hypersensibilité aux PCI ne néces-

**Tableau 1. Classification des produits de contraste iodés**

HOCM: high osmolal contrast material; LOCM: low osmolal contrast material.

| HOCM | Monomères ioniques     |   |
|------|------------------------|---|
| LOCM | Dimères ioniques       | Ioxaglate (Hexabrix)  |
|      | Monomères non ioniques | Iohexol (Accupaque)<br>Iopamidol (Iopamiro)<br>Ioversol (Optiray)<br>Iopromide (Ultravist)<br>Iomeprol (Iomeron)<br>Ioxilan (Oxilan)<br>Iopentol (Imagopaque)<br>Iobitridol (Xenetix) |
|      | Dimères non ioniques   | Iodixanol (Visipaque)   |



**Tableau 2. Classification des réactions allergiques de type immédiat selon H. L. Müller**

(Adapté de réf.<sup>27</sup>).

| Stades | Symptômes  |
|--------|--|
| I      | Urticaire généralisée, prurit, malaise, anxiété  |
| II     | Angioedème, oppression thoracique, vertiges, symptômes digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales)<br>Avec ou sans les symptômes du stade précédent |
| III    | Dyspnée, sibilances, stridor, dysphagie, dysarthrie, dysphonie, faiblesse, confusion, sensation de mort imminente<br>Avec ou sans les symptômes des stades précédents      |
| IV     | Hypotension, état de choc, perte de connaissance, perte de selles/urines, cyanose<br>Avec ou sans les symptômes des stades précédents                                      |

site pas de sensibilisation préalable et qu'elle peut survenir lors du premier examen, à l'instar des réactions d'hypersensibilité aux relaxants musculaires.

Les réactions d'hypersensibilité de type non immédiat apparaissent entre une heure et dix jours après l'administration du PC.<sup>8</sup> Dans la majorité des cas, ces réactions consistent en des atteintes cutanées peu sévères, telles qu'un rash maculo-papulaire. Les autres manifestations cliniques fréquentes sont l'urticaire et l'angioedème retardés. Occasionnellement, les lésions peuvent desquamer après quelques jours d'évolution. Beaucoup plus rarement, des atteintes non immédiates sévères peuvent être la conséquence d'une exposition aux PCI, comme un syndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique (TEN ou syndrome de Lyell). D'autres présentations cliniques sévères ont également été décrites suite à l'exposition aux PCI, telles que le SDRIFE (*Symmetrical Drug Related Intertriginous and Flexural Exanthema*) ou encore des vasculites d'hypersensibilité.

### Hypothèses physiopathologiques

Les mécanismes des réactions d'hypersensibilité immédiate aux PCI sont toujours incomplètement élucidés. Différentes hypothèses physiopathologiques ont été évoquées jusqu'à aujourd'hui : un effet membranaire direct (mastocyte/basophile) en lien avec l'osmolalité ou la structure chimique des PC, une activation du complément, la formation de bradykinine ou une réaction IgE-médiée.

Aucun de ces mécanismes n'explique l'ensemble des réactions de type immédiat. Les réactions d'hypersensibilité immédiate sont associées à une libération d'histamine par les basophiles et les mastocytes ainsi qu'une activation massive des mastocytes in vivo. Des études ont permis de confirmer la présence de taux plasmatiques élevés de tryptase et d'histamine dans ce contexte. Plusieurs études montrent la présence de tests cutanés positifs chez des patients ayant présenté une réaction sévère aux PCI ioniques et non ioniques, suggérant un mécanisme IgE-médié chez certains patients. Enfin, chez des patients ayant présenté des réactions allergiques suite à l'exposition à des PCI ioniques, des tests positifs in vitro d'activation des basophiles sont rapportés et des études ont montré la présence d'IgE

spécifiques contre les PCI par immuno-assays.<sup>9,10</sup> Ces résultats n'ont pas été corroborés par des études récentes et les nouveaux PCI non ioniques sont difficiles à lier à une phase solide, limitant notamment la recherche d'IgE contre ces produits.

La majorité des réactions d'hypersensibilité de type non immédiat semblent liées à des mécanismes cellulaires T cytotoxiques. En effet, le tableau clinique correspond à celui des toxidermies médicamenteuses décrites pour d'autres substances. Le délai entre l'exposition aux PCI et la survenue de l'éruption cutanée (deux à dix jours lors de la première exposition et un à deux jours lors de réexposition) étaye également cette hypothèse. D'autre part, l'histopathologie de ces éruptions cutanées montre la présence d'infiltrats périvasculaires de cellules T dans le derme et une spongieuse de l'épiderme.<sup>11</sup>

La notion d'allergie à l'iode reste un abus de langage. Les patients ne sont en effet pas sensibilisés à l'iode mais aux PCI eux-mêmes. Exceptionnellement, des cas d'hypersensibilité à des solutions iodées (solution de Lugol composée d'iodure de potassium et de diiode) de type non immédiat et même immédiat ont été rapportés chez des patients sensibilisés aux PCI.<sup>12</sup> Toutefois, ce type de sensibilisation reste négligeable dans la pratique quotidienne. Il existe par ailleurs des cas d'allergie aux désinfectants iodés (allergie à la povidone iodée (Betadine)) qui se manifestent principalement par des eczémas de contact allergiques et exceptionnellement par des réactions anaphylactiques. Ces réactions n'ont aucune relation avec une hypersensibilité aux PCI et ne nécessitent donc pas de prémédication avant une intervention impliquant l'administration de PCI.

Enfin, les allergies aux PCI n'ont aucun lien avec les allergies aux crustacés, même si cette croyance reste ancrée dans l'esprit de certains de nos pairs.<sup>13</sup> Celles-ci sont bien caractérisées et impliquent notamment la présence d'IgE spécifiques dirigées contre la tropomyosine musculaire des crustacés.

### Diagnostic

En cas de réaction de type immédiat, un dosage de la tryptase est recommandé. En effet, ce marqueur de dégranulation des mastocytes peut s'élever entre 30 minutes et six heures après ce type de réaction. Si la sensibilité de ce test est imparfaite, sa spécificité est excellente et permet de confirmer le diagnostic d'allergie de type immédiat. Dans les réactions de type non immédiat et particulièrement dans les atteintes sévères, une formule sanguine complète, une chimie sanguine ainsi qu'un sédiment urinaire doivent être considérés afin d'écartier une atteinte systémique.

La performance des tests cutanés par prick-tests et tests intradermiques (intradermoréactions ou IDR) a été investiguée dans plusieurs études récentes concernant les PCI.

Nous retenons l'étude multicentrique prospective de Brockow et coll. impliquant 220 patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité aux PCI (dont 122 avec une réaction de type immédiat) et 82 cas contrôles.<sup>7</sup> Dans cette étude, les tests cutanés par IDR réalisés à une dilution de 1/10 ont montré une sensibilité de 26% et une spécificité de 96% pour les réactions de type immédiat. Les auteurs décrivent une sensibilité augmentée des tests cutanés lorsque ceux-ci sont réalisés entre deux et six mois après la



réaction allergique. Cette étude s'est également intéressée au taux de réactivités croisées entre les PCI. Les réactivités croisées les plus fréquentes concernent l'iodixanol (Visipaque) et l'iohexol (Accupaque), qui sont parmi les PCI les plus utilisés, notamment au CHUV. Dewachter et coll. ont effectué des tests cutanés par IDR chez 38 patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité immédiate.<sup>14</sup> Ils rapportent une sensibilité de 73%, probablement au détriment de la spécificité, qui n'a pas été directement évaluée dans cette étude. Enfin, comme pour l'étude précédente, des tests cutanés par IDR ont été réalisés avec dix autres PCI chez dix-neuf patients ayant un test positif pour le produit auquel ils ont réagi. Dans 93% des cas, ces tests complémentaires sont restés négatifs, ce qui suggère une faible réactivité croisée des PCI lors de réaction d'hypersensibilité de type immédiat. Enfin, Trcka et coll. ont réalisé une étude portant sur 96 patients avec antécédent de réaction d'hypersensibilité de type immédiat.<sup>15</sup> Seuls 4% des patients présentaient des tests cutanés par IDR ou des tests d'activation des basophiles positifs. Si, pour des questions éthiques, la valeur prédictive positive de ces tests n'a jamais été évaluée, une étude s'est intéressée à déterminer la valeur prédictive négative des tests cutanés lors d'exposition aux PCI. Ainsi, Caimmi et coll. ont calculé une valeur prédictive négative de 96,6% des tests cutanés par IDR dilués à 1/10 chez 29 patients ayant un antécédent de réaction d'hypersensibilité aux PCI et ayant été réexposés aux PCI.<sup>16</sup>

Torrès et coll. ont récemment publié une étude incluant 161 patients avec une réaction d'hypersensibilité de type non immédiat légère à modérée.<sup>17</sup> Les auteurs ont confirmé la présence d'une hypersensibilité aux PCI chez 78 patients (48,3%), en utilisant les tests cutanés par IDR (tests positifs chez 34/78 soit 43,6% de ces cas) puis un protocole de provocation chez les patients avec des tests cutanés négatifs (réaction chez 44/78 soit 56,4%). Il en ressort que les tests cutanés ne sont pas suffisamment sensibles pour confirmer une allergie de type non immédiat aux PCI, étant donné qu'ils détectent moins de la moitié des patients sensibilisés. En outre, leur valeur prédictive négative n'est pas suffisante pour garantir l'absence de réaction croisée entre PCI. En effet, chez 34 patients avec des tests cutanés positifs, 32% d'entre eux ont réagi au test de provocation avec un PCI pour lequel le test cutané était négatif.

*En pratique*, en cas de réaction de type immédiat, nous recommandons d'effectuer des tests cutanés dans l'année suivant la réaction (idéalement dans les deux à six mois après la réaction). Nous proposons de commencer par la réalisation de prick-tests avec les PCI non dilués. Ces tests sont lus à vingt minutes. Les prick-tests sont rarement positifs mais représentent un bon moyen pour détecter les rares patients extrêmement sensibilisés et à risque de présenter une réaction systémique durant les tests intradermiques. Par la suite, nous recommandons la réalisation d'IDR avec les PCI (300-320 mg/ml) dilués à 1/10 avec une lecture à vingt minutes. Les IDR ont une sensibilité plus élevée que les prick-tests. En raison de réactions croisées fréquentes, nous recommandons de tester différents PCI, afin de déterminer un PCI pour lequel le test cutané reste négatif et qui pourrait ainsi être toléré lors de futurs examens.

En présence de réaction de type non immédiat, les tests

cutanés, isolés sans provocation, sont peu utiles. En effet, la sensibilité et la valeur prédictive négative de ces tests sont insuffisantes pour écarter la survenue d'une réaction en cas de réexposition à un PCI différent. Enfin, les IDR sont plus sensibles que les patch-tests, raison pour laquelle nous ne recommandons pas leur utilisation pour l'allergie aux PCI.

*Les tests de provocation* ne sont pas recommandés pour les réactions d'hypersensibilité immédiate car l'injection intraveineuse de 0,5-1 ml de PCI peut provoquer de sévères réactions anaphylactiques. Comme discuté, lors de réactions non immédiates non sévères, la faible sensibilité des tests cutanés en lecture retardée ne suffit pas à écarter une hypersensibilité de type non immédiat. Aussi, certains auteurs recommandent l'application d'un protocole de provocation. Au vu du risque de toxicité des PCI, un test de provocation n'est à réaliser qu'en cas de nécessité d'un examen radiologique injecté. Ainsi, un protocole de provocation pourrait consister en l'administration d'un PCI pour lequel les tests cutanés en lecture retardée sont négatifs, selon le schéma suivant sur trois jours (J) : J1 : 1/10 de la dose, J2 : 1/2 dose et J3 : dose totale lors de l'examen en radiologie. Si un tel protocole n'a pas été validé, il peut, selon une étude, limiter la durée et l'importance du rash cutané consécutif à l'administration de PCI, en permettant éventuellement de changer de produit suite à une réaction après une petite dose.<sup>18</sup>

## Mesures préventives et recommandations

Les mesures préventives visent à minimiser le risque de nouvelle réaction en cas de réexposition aux PCI. La première étape de ces mesures consiste à éviter l'agent auquel le patient a réagi et de considérer une autre forme d'imagerie (IRM, US). Si des tests cutanés ont été effectués, il est alors recommandé d'utiliser un PCI pour lequel les tests sont négatifs. Ces mesures ne garantissent toutefois pas l'absence de développement d'une réaction d'hypersensibilité.

Un antécédent de réaction anaphylactique non liée à une exposition à un PC, par exemple dans le cadre d'une allergie alimentaire (y compris aux crustacés) ou d'une allergie à un autre médicament, n'est pas une indication à une prémédication. D'autre part, un asthme traité et équilibré permet de réaliser un examen avec PCI sans précaution particulière.

## En cas d'antécédent de réaction de type immédiat aux produits de contraste iodés

L'utilisation d'une prémédication chez des patients à risque de développer une réaction d'hypersensibilité immédiate est recommandée. Les corticostéroïdes ainsi que les antihistaminiques (anti-H1 et anti-H2) sont les agents les plus fréquemment utilisés.<sup>19</sup> Différents schémas de prémédication existent avec des doses variables de corticostéroïdes notamment. L'un de ces schémas consiste en la prise de 30 mg de prednisone PO (éventuellement 32 mg de méthylprednisolone si administration intraveineuse) douze heures et deux heures avant la procédure, en association avec de la clémastine 2 mg IV une heure avant la procédure. Ce schéma, adapté des recommandations de l'ESUR (European Society of Urogenital Radiology – [www.esur.org/](http://www.esur.org/)

guidelines), est utilisé au CHUV. En cas d'examen en urgence, l'administration de méthylprednisolone (Solumedrol) 250 mg IV, en association avec de la clémastine 2 mg IV, est proposée. Néanmoins, la survenue de réactions allergiques malgré une prémédication adéquate n'est pas nulle. En effet, le taux de récurrence est estimé entre 10 et 17% selon les études.<sup>20,21</sup> Des cas de réactions sévères sont également décrits dans ce type de situations, même si le taux de récurrence est plus élevé pour les réactions légères (23,5 versus 7,7% respectivement). Tous les arguments en faveur de l'emploi d'une prémédication se fondent sur des études rétrospectives et une méta-analyse. Il n'existe pas d'étude contrôlée ayant comparé l'efficacité d'un tel régime par rapport à un placebo.

### En cas d'antécédent de réaction de type non immédiat aux produits de contraste iodés

Dans ce type de situation, il faut distinguer les réactions légères à modérées (rash maculo-papulaire, urticaire et angioedème de type retardé) des réactions sévères (syndrome de Stevens-Johnson, TEN, DRESS).

Dans la première situation, des tests cutanés en lecture retardée, en association avec un test de provocation, peuvent se discuter. Si une telle attitude n'est pas adoptée, l'examen radiologique devrait être réalisé avec un autre PCI que celui impliqué dans la réaction préalable. Dans ce cas, l'utilité d'une prémédication n'est pas démontrée. Nous proposons alors de prescrire au patient des corticostéroïdes

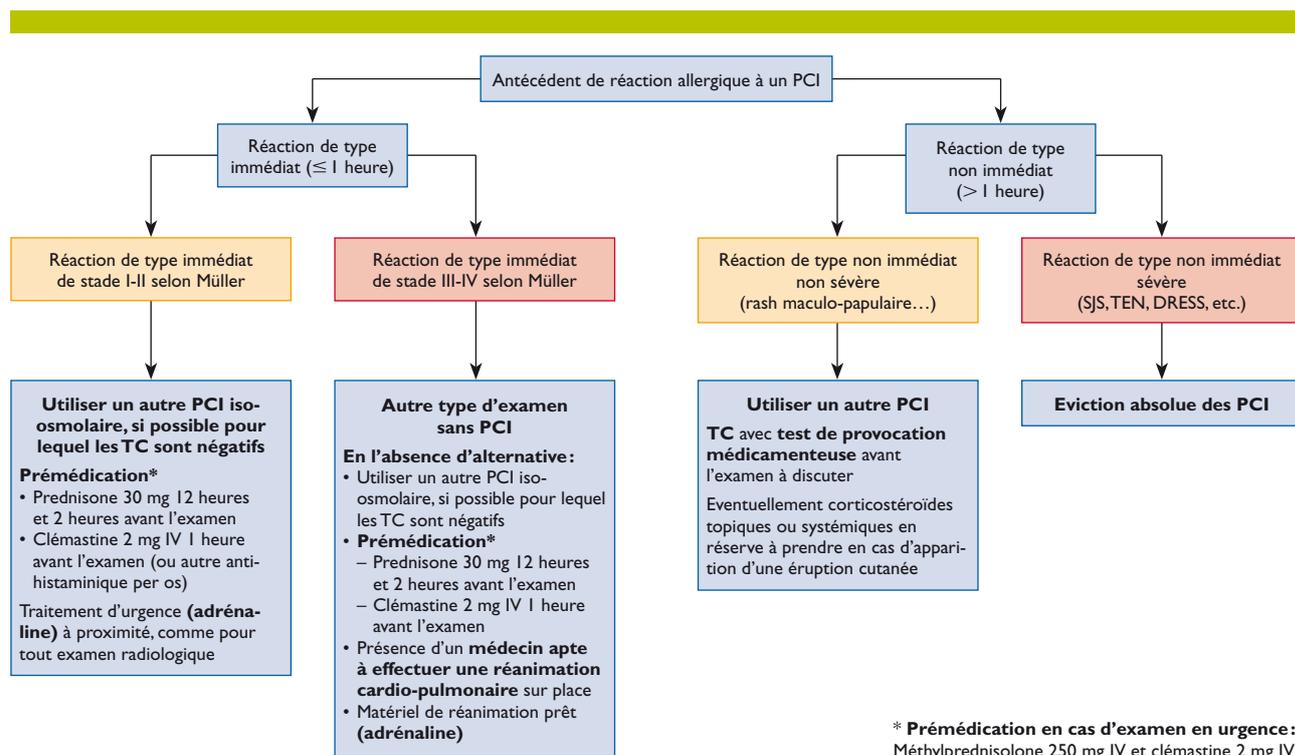
systemiques (prednisone 50 mg) ou topiques, qu'il prendra seulement en cas de survenue de symptômes et durant quelques jours.

En cas d'antécédent de réaction sévère, l'éviction stricte des PCI est habituellement recommandée. En effet, malgré la prémédication, des cas de récurrence de syndrome de Lyell notamment ont été décrits.

Ces différentes situations sont résumées dans le schéma de prise en charge ci-dessous (figure 2).

### PRODUITS DE CONTRASTE CONTENANT DU GADOLINIUM

Les PCCG sont des chélates de gadolinium différent, à l'instar des PCI, par leurs propriétés physiques et chimiques. Ils peuvent être classés selon leur structure biochimique (linéaire ou macrocyclique), leur osmolalité, leur charge globale (ionique ou non ionique) et leur liaison à l'albumine sérique. La pharmacocinétique de la plupart des PCCG est semblable. Ils sont hydrophiles, distribués dans l'espace extracellulaire et excrétés par les reins sous forme inchangée. L'acide gadoxétique (Primovist) fait exception en raison de sa pénétration dans les hépatocytes et de son excrétion dans les fèces et les urines, expliquant son utilisation en imagerie hépatique. De même, le gadofosveset (Vasovist) est lié à 80-90% à l'albumine sérique et est utilisé comme *blood pool agent* en raison d'une plus longue durée de vie intravasculaire.



\* Prémédication en cas d'examen en urgence: Méthylprednisolone 250 mg IV et clémastine 2 mg IV

**Figure 2.** Propositions de prise en charge lors d'antécédent de réaction allergique à un produit de contraste iodé

PCI: produits de contraste iodés; TC: tests cutanés; SJS: syndrome de Stevens-Johnson; TEN: Toxic Epidermal Necrolysis; DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms.

Adaptée des réf.<sup>8,19,28</sup> et des guidelines de l'ESUR (European Society of Urogenital Radiology).



La littérature sur les réactions aux PCCG est insuffisante et limitée aux réactions de type immédiat. Ces réactions se manifestent par une urticaire, un angioedème ou une anaphylaxie et surviennent moins d'une heure après l'examen. Trois études rétrospectives s'intéressent à l'incidence de ces réactions et tentent de mettre en évidence des facteurs de risque.<sup>22-24</sup> Il en ressort que les réactions de type immédiat après PCCG sont moins fréquentes que suite à une injection de PCI, l'incidence variant de 0,02 à 0,33% des doses administrées selon l'étude et l'agent utilisés. Selon les rapports à la *Food and Drug Administration* (FDA), le risque de décès serait inférieur à un par million d'injections. Dans ces trois études, le risque de réaction est plus élevé chez les femmes (environ trois fois) mais les réactions sévères et les décès sont plus fréquents chez les hommes. Le gadobenate dimeglumine (Multihance), un produit ionique linéaire associé à un risque moindre de fibrose systémique néphrogénique, semble par contre associé à un risque augmenté de réactions allergiques de type immédiat, y compris de réactions sévères et de décès.

Selon l'une de ces études,<sup>24</sup> 30% des patients ayant un antécédent de réaction à un PCCG présenteront une réaction en cas de réexposition à un PCCG. L'effet d'une prémédication par corticostéroïdes et antihistaminiques sur la réduction des risques de réaction n'est pas clair. Il a été toutefois observé qu'un certain nombre de réactions surviennent malgré une telle prémédication.

On connaît très peu de chose sur la physiopathologie de ces réactions. Quelques cas rapportés de tests cutanés positifs suggèrent une origine IgE-médiée chez certains patients.<sup>25</sup> Les éventuelles réactions croisées entres différents agents ne sont pas connues. Néanmoins, onze patients ayant eu un bilan allergologique, après une réaction à un PCCG, ont reçu par la suite un PCCG pour lequel les tests cutanés étaient négatifs. Aucun n'a réagi, ce qui laisse suggérer une bonne valeur prédictive négative des tests cutanés.<sup>26</sup>

En résumé, les données concernant les réactions d'hypersensibilité aux PCCG ne sont pas assez nombreuses pour émettre des recommandations à l'heure actuelle. Les patients concernés devraient toutefois être référés à un allergologue dans l'optique d'effectuer un bilan spécifique.

## CONCLUSIONS

Les produits de contraste radiologiques iodés modernes qui sont hypo- ou iso-osmolaires ont un bon profil de sécurité par rapport à la survenue de réactions d'hypersensibilité. Néanmoins, des réactions allergiques concernent toujours 1 à 3% des examens. Ces réactions peuvent impliquer des mécanismes immunologiques et justifient une prise en charge allergologique. Ce type d'approche ne permet pas d'éviter totalement l'apparition de réactions allergiques. Toutefois, en association avec une prémédication adéquate, il permet de limiter les risques encourus par le patient. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

### Implications pratiques

- > Les produits de contraste iodés (PCI) modernes de faible osmolalité ont permis de réduire considérablement l'incidence des effets secondaires mais sont toujours responsables de réactions d'hypersensibilité dans 1 à 3% des examens
- > Les réactions d'hypersensibilité immédiate se manifestent typiquement par une urticaire, un angioedème, voire une anaphylaxie; les réactions d'hypersensibilité non immédiate, quant à elles, se manifestent classiquement par un rash cutané maculo-papulaire
- > Une partie des réactions immédiates peut être expliquée par un mécanisme IgE-médié et les réactions non immédiates impliquent un mécanisme médié par les cellules T cytotoxiques, à l'image des toxidermies médicamenteuses
- > Les allergies aux PCI n'ont aucun lien avec les allergies aux crustacés. L'allergie à l'iode n'existe pas
- > Les tests cutanés peuvent être utiles pour la prise en charge diagnostique afin de confirmer une allergie aux PCI et pour sélectionner un PCI alternatif pour des examens futurs
- > La survenue de réactions d'hypersensibilité immédiate malgré une préparation adéquate avec antihistaminiques et corticostéroïdes n'est pas nulle (taux de récurrence de 10-17%)

## Bibliographie

- 1 Christiansen C. X-ray contrast media – an overview. *Toxicology* 2005;209:185-7.
- 2 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;175:621-8.
- 3 Brockow K. Contrast media hypersensitivity – scope of the problem. *Toxicology* 2005;209:189-92.
- 4 Brockow K, Christiansen C, Kanny G, et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2005;60:150-8.
- 5 Brockow K, Ring J. Classification and pathophysiology of radiocontrast media hypersensitivity. *Chem Immunol Allergy* 2010;95:157-69.
- 6 Bettmann MA, Heeren T, Greenfield A, Goudey C. Adverse events with radiographic contrast agents: Results of the SCVIR Contrast Agent Registry. *Radiology* 1997;203:611-20.
- 7 \*\* Brockow K, Romano A, Aberer WW, et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media – an European multicenter study. *Allergy* 2009;64:234-41.
- 8 \*\* Brockow K. Immediate and delayed cutaneous reactions to radiocontrast media. *Chem Immunol Allergy* 2012;97:180-90.
- 9 Mita H, Tadokoro K, Akiyama K. Detection of IgE antibody to a radiocontrast medium. *Allergy* 1998;53:1133-40.
- 10 Laroche D, Aimone-Gastin I, Dubois F, et al. Mechanisms of severe, immediate reactions to iodinated contrast material. *Radiology* 1998;209:183-90.
- 11 Kanny G, Pichler WW, Morisset M, 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.
- 12 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.
- 13 Beatty AD, Lieberman PL, Slavin RG. Seafood allergy and radiocontrast media: Are physicians propagating a myth? *Am J Med* 2008;121:158 e1-4.
- 14 \*\* Dewachter P, Laroche D, Mouton-Faivre C, et al. Immediate reactions following iodinated contrast media injection: A study of 38 cases. *Eur J Radiol* 2011;77:495-501.
- 15 Trcka J, Schmidt C, Seitz CS, et al. Anaphylaxis to iodinated contrast material: Nonallergic hypersensitivity or IgE-mediated allergy? *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:666-70.
- 16 \*\* Caimmi S, Benyahia B, Suau D, et al. Clinical value of negative skin tests to iodinated contrast media. *Clin Exp Allergy* 2010;40:805-10.
- 17 \*\* Torres MJ, Gomez F, Dona I, et al. Diagnostic evaluation of patients with nonimmediate cutaneous hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2012;67:929-35.
- 18 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.

**19** Berner J, Poletti PA, Becker CD, Nendaz M. Adverse reactions to iodinated contrast media: How to prevent them? *Rev Med Suisse* 2009;5:2016-21.

**20** Tramer MR, von Elm E, Loubeyre P, Hauser C. Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: Systematic review. *BMJ* 2006;333:675.

**21** Kim SH, Lee SH, Lee SM, et al. Outcomes of pre-medication for non-ionic radio-contrast media hypersensitivity reactions in Korea. *Eur J Radiol* 2011;80:363-7.

**22** Prince MR, Zhang H, Zou Z, Staron RB, Brill PV.

Incidence of immediate gadolinium contrast media reactions. *Am J Roentgenol* 2011;196:W138-43.

**23** 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. *Am J Roentgenol* 2007;189:1533-8.

**24** Jung JW, Kang HR, Kim MH, et al. Immediate hypersensitivity reaction to gadolinium-based MR contrast media. *Radiology* 2012;264:414-22.

**25** \* Hasdenteufel F, Luyasu S, Renaudin JM, et al. Anaphylactic shock after first exposure to gadoterate meglumine: Two case reports documented by positive allergy assessment. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:527-8.

**26** \* Chiriac AM, Audurier Y, Bousquet PJ, Demoly P. Clinical value of negative skin tests to gadolinium contrast agents. *Allergy* 2011;66:1504-6.

**27** Müller UR. Insect sting allergy: Clinical picture, diagnosis and treatment. Stuttgart: Ed. Gustav Fischer, 1990.

**28** Romano A, Artesani MC, Andriolo M, et al. Effective prophylactic protocol in delayed hypersensitivity to contrast media: Report of a case involving lymphocyte transformation studies with different compounds. *Radiology* 2002;225:466-70.

\* **à lire**

\*\* **à lire absolument**