

COMMENT J'EXPLORE...

UNE HYPERSENSIBILITÉ AUX PRODUITS DE CONTRASTE IODÉS

ABSIL G (1), VANHAKENDOVER L (2), BAGHAIE M (3), NIKKELS AF (1), DEZFOULIAN B (1)

Résumé : Les réactions d'hypersensibilités immédiates ou retardées aux produits de contraste iodés (PCI) surviennent chez 0,5-3 % des patients bénéficiant d'un examen d'imagerie radiologique utilisant les PCI de dernière génération. Bien que la plupart des réactions soient d'intensité faible à modérée, des réactions sévères, parfois mortelles, sont possibles. Depuis quelques années, on note une nette augmentation du nombre de patients adressés en consultation de dermato-allergologie pour mise au point de réaction d'hypersensibilité aux PCI. Dans cet article, l'exploration allergologique devant une suspicion d'hypersensibilité aux PCI est décrite avec ses indications.

Mots-clés : Réaction d'hypersensibilité - Produits de contraste iodés - Allergie - Tests cutanés - Test de provocation

HOW I EXPLORE ... AN HYPERSENSITIVITY TO IODINATED CONTRAST MEDIA

SUMMARY : Immediate or delayed hypersensitivity reactions to iodinated contrast media (ICM) occur in 0.5-3 % of patients receiving radiological examinations using the last generation ICM. Although the majority of the reactions are mild to moderate, severe and potentially lethal reactions may occasionally be observed. In the last few years, there has been an increase of patients referred to the dermato-allergology department for the work-up of a hypersensitivity reaction to ICM. In this article, the allergological investigations and their indications are described in the case of a suspicion of ICM hypersensitivity.

KEYWORDS : Hypersensitivity reaction - Iodinated contrast media - Allergy - Skin tests - Provocation test

INTRODUCTION

Les produits de contraste iodés (PCI) ont été introduits en pratique clinique dans les années 50 et ils sont actuellement utilisés dans plus de 75 millions d'examen radiologiques par an dans le monde (1). L'absorption des rayons X par l'iode permet d'explorer de manière plus précise de nombreuses structures anatomiques. Les PCI peuvent être administrés selon trois voies : la voie intravasculaire (intraveineuse ou intra-artérielle), la voie entérique et la voie directe (1). Tous les PCI possèdent la même structure moléculaire de base, un anneau benzénique (cycle de 6 carbones) tri-iodé, et ils peuvent être divisés en quatre classes (Figure 1) avec des propriétés physiques et chimiques différentes (osmolarité, viscosité, immunogénicité,...) : monomères ionisés, monomères non ionisés, dimères ionisés, dimères non ionisés (1, 2).

Quoique la plupart des examens radiologiques sous PCI se passent sans effets indésirables, ils peuvent occasionnellement être accompagnés d'effets secondaires de trois types : les réactions d'hypersensibilité (allergique et non allergique), les réactions toxiques (néphrotoxicité, extravasation de PCI,...) et les réactions indépendantes à l'utilisation des PCI (3).

Depuis quelques années, le nombre de demandes d'exploration allergologique est en recrudescence, mais l'indication n'est pas toujours justifiée.

Dans cet article, les indications et les explorations allergologiques devant une suspicion de réaction aux PCI sont décrites.

ÉPIDÉMIOLOGIE DES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ AUX PCI

Les réactions d'hypersensibilité immédiates et retardées surviennent chez 0,5-3 % des patients recevant une injection intravasculaire de produits de contraste de dernière génération (hypo-osmolaires, non ionisés) (2, 4, 5). Bien que la plupart des cas soient d'intensité faible à modérée, des réactions sévères sont rarement observées, avec un taux de mortalité estimé entre 1/100.000 et 1/10.000.000 d'examen réalisés (2, 4).

CLASSIFICATION DES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ AUX PCI

Les réactions d'hypersensibilité aux PCI peuvent être de type immédiat, c'est-à-dire survenant dans l'heure suivant l'administration, ou de type retardé, lorsqu'elles surviennent entre 1 heure à plusieurs jours après l'administration (4). Les réactions immédiates sont évaluées selon la classification de Ring et Messmer (6) (Tableau I).

(1) Service de Dermatologie, CHU Liège, Belgique.
(2) Service de Dermatologie, CHR Citadelle, Liège, Belgique.
(3) Service d'imagerie médicale, CHU Liège, Belgique.

Figure 1. Les quatre classes de PCI

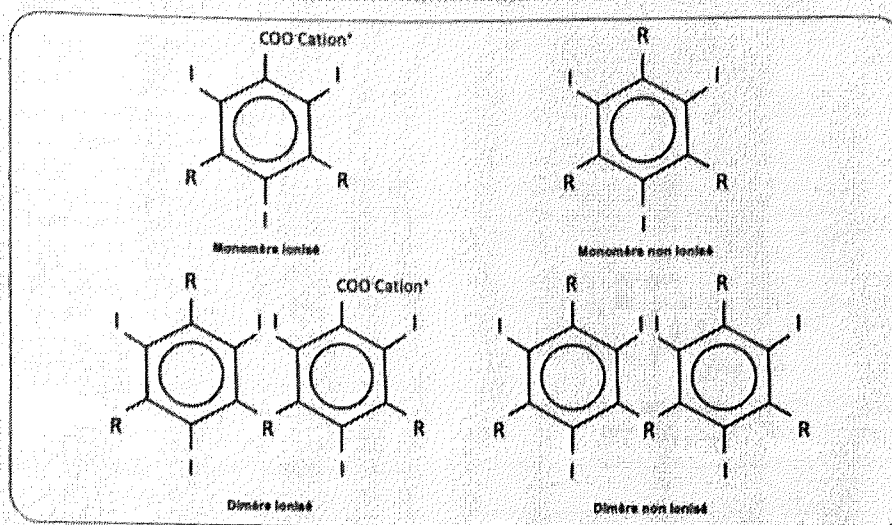


Tableau I. Classification de Ring et Messmer des réactions d'hypersensibilité immédiate en fonction de leur gravité (6)

Grades	Signes			
	Cutanéo-muqueux	Gastro-intestinaux	Respiratoires	Cardio-vasculaires
I	Prurit Flush Urticaire Angioedème			
II	Prurit Flush Urticaire Angioedème (non obligatoire)	Nausées Crampes abdominales	Dyspnée Rhinorrhée Raucité	Tachycardie Hypotension Arythmie
III	Prurit Flush Urticaire Angioedème (non obligatoire)	Vomissements Défécation Diarrhées	Cedème laryngé Bronchospasme Cyanose	Choc
IV	Prurit Flush Urticaire Angioedème (non obligatoire)	Vomissements Défécation Diarrhées	Arrêt respiratoire	Arrêt cardiaque

SYMPTOMATOLOGIE DES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ AUX PCI

Habituellement, lors de l'injection des PCI, le patient peut observer une sensation de chaleur, réaction non allergique et sans conséquence.

Les symptômes les plus fréquents d'une vraie réaction d'hypersensibilité immédiate sont un prurit, un érythème/flushing, une urticaire et un angioedème. D'autres symptômes, témoignant d'une réaction plus sévère, peuvent

être observés : dyspnée (œdème laryngé, bronchospasme), symptômes digestifs (diarrhées, nausées, vomissements) ou cardiovasculaires (hypotension, tachycardie, choc ou arrêt cardio-respiratoire) (3).

Ces réactions peuvent être soit d'origine allergique (IgE-médiées), soit non allergique (réactions anciennement dites «anaphylactoides») et sont alors liées à une dégranulation non spécifique des mastocytes et/ou des basophiles (effet membranaire direct du PCI ou activation par le système du complément) (2, 4).

Les réactions retardées peuvent se manifester par des signes et des symptômes similaires aux réactions immédiates (urticaire, prurit, nausées, vomissements, diarrhée, hypotension). Néanmoins, les manifestations cutanées sont les plus fréquentes sous la forme d'une urticaire ou d'un exanthème maculo-papuleux (EMP). Des réactions sévères, comme une nécrolyse épidermique toxique (NET), une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), un érythème pigmenté fixe (EPF), un syndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ou SDRIFE (Systemic Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema) sont possibles, mais exceptionnelles (1, 5).

L'EXPLORATION ALLERGOLOGIQUE

L'ANAMNÈSE

À l'anamnèse, on détermine la nature et le délai d'apparition de la réaction observée, on identifie la molécule éventuellement suspecte (Ioméron®, Visipaque™, Omnipaque™, ...) et les facteurs de risque sont répertoriés : asthme, atopie, allergie médicamenteuse ou la prise de certains médicaments (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêtabloquants, inhibiteurs de la pompe à protons, inhibiteurs de l'interleukine-2) (1-3), une infection virale au moment de l'exposition au PCI, une pathologie auto-immune, une mastocytose ou encore une allergie saisonnière active (ex : allergie aux pollens en saison pollinique) (3). En effet, les tests sont seulement utiles pour les patients avec une histoire clinique hautement probable de réaction d'hypersensibilité (immédiate ou retardée) aux PCI. L'exploration allergologique aux PCI n'a aucune valeur prédictive (7). Les PCI ne donnent pas de réactions croisées ni avec les produits de contraste pour un examen IRM (gadolinium), ni avec les autres produits «iodés» (polyvidone iodée, crustacés et mollusques) (5).

Idéalement, pour obtenir un maximum de sensibilité, les tests doivent être réalisés 2 à 6 mois après la réaction (5, 8). L'exposition préalable à des PCI, tolérée ou non, doit être systématiquement recherchée (1, 2).

INDICATIONS D'UNE EXPLORATION ALLERGOLOGIQUE

L'exploration allergologique est fortement recommandée chez les patients ayant présenté une réaction immédiate sévère. Dans le cas de

réactions légères comme une urticaire localisée, un prurit généralisé, un flushing isolé ou une réaction aspécifique isolée (nausée, sensation de chaleur, vertiges, étournements, rhinorrhée, oppression thoracique), une exploration n'est pas requise (9). Néanmoins, il ressort de notre expérience que l'utilisation subséquente de PCI est régulièrement formellement contre-indiquée par les radiologues, pour des raisons médico-légales, en l'absence de tests négatifs. Le seuil de décision d'exploration est donc fréquemment abaissé en pratique clinique.

LE BILAN PRÉ-TESTING

Avant de réaliser les tests, une biologie d'exploration comprend :

- formule hémoleucocytaire;
- fonction rénale et hépatique;
- IgE totales;
- IgE spécifiques (si nécessaire), notamment latex (rHev b6.01, rHev b1, rHev b5);
- anticorps anti-microsomaux et anticorps anti-nucléaires;
- sérologies virales (notamment, les virus persistants);
- tryptase.

Les médicaments antihypertenseurs susceptibles de compliquer la prise en charge d'un choc anaphylactique (bêtabloquants, sartans et inhibiteurs de l'enzyme de conversion) seront remplacés par un antagoniste calcique au préalable.

Les traitements suivants seront interrompus avant l'exploration, pendant des durées variables selon les molécules (10) :

- antihistaminiques à courte (4-7 jours) et longue (10-21 jours) durée d'action;
- phénothiazine (10 jours);
- imipramine (21 jours);
- corticoïdes topiques (7 jours);
- corticoïdes systémiques (1 mois);
- médicaments immunosuppresseurs (1 mois);
- exposition aux UV (1 mois).

LES TESTS CUTANÉS

Tous les tests (cutanés et/ou de provocation) doivent être réalisés après la mise en place d'une voie d'abord intraveineuse. Une surveillance intra-hospitalière est systématiquement requise afin de pouvoir agir rapidement en cas de réaction immédiate ou (semi)-retardée. L'oxygène à haut débit, la trousse d'urgence (antihistaminique, adrénaline, aérosol β 2-mimétique, méthylprednisolone) et un monitoring adapté

(oxymétrie, fréquence cardiaque, pression artérielle) doivent toujours être à portée de main.

Idéalement, l'exploration allergologique doit être réalisée avec des PCI différents pour confirmer l'imputabilité de la molécule suspecte et maximiser la probabilité de la mettre en évidence lorsqu'elle est inconnue, ainsi que pour permettre de trouver une alternative adéquate. Les réactions croisées entre PCI sont, en effet, possibles : une classification en trois groupes réunissant les molécules entre lesquelles ces réactions surviennent le plus souvent a été proposée (Tableau II) (11). Cette classification ne correspond pas à la classification chimique habituelle des PCI et ne permet pas d'expliquer toutes les réactions croisées (11). En pratique, 3 à 4 PCI sont testés, y compris la molécule suspectée lorsqu'elle est connue et avec au moins un PCI de la classe A et B.

LES PRICK TESTS

Les prick tests sont habituellement réalisés au niveau de l'avant-bras avec les PCI non dilués, un contrôle négatif (solution saline 0,9 %), un/des contrôle(s) positif(s) (l'histamine et, si possible, la codéine) et lus à 20 minutes. Néanmoins, en cas d'histoire de choc anaphylactique, les PCI seront d'abord dilués (1:1000 à 1:10) pour éviter des réactions systémiques graves (10). La comparaison du témoin histamine permet d'évaluer la présence d'un « terrain histamino-libérateur », caractérisé par une papule urticarienne plus large en regard du témoin histamine. Un test est considéré positif si le diamètre de la papule urticarienne est supérieur à ≥ 3 mm à celui du témoin contrôle et associé à un érythème (Figure 2). Dans ce cas, la sensibilisation IgE-médiée est confirmée et le PCI en question est éliminé des tests suivants. Sa réintroduction est alors formellement contre-indiquée. Une lecture à 24-48h peut être intéressante dans l'exploration de certaines réactions retardées (EMP, DRESS, PEAG) (10).

Figure 2. Prick tests mettant en évidence une réactivité normale pour les contrôles positifs (histamine et codéine, fleches), l'absence de réactivité pour le contrôle négatif (fleche) et un test positif pour l'ioméprol (Iomeron[®], ...)

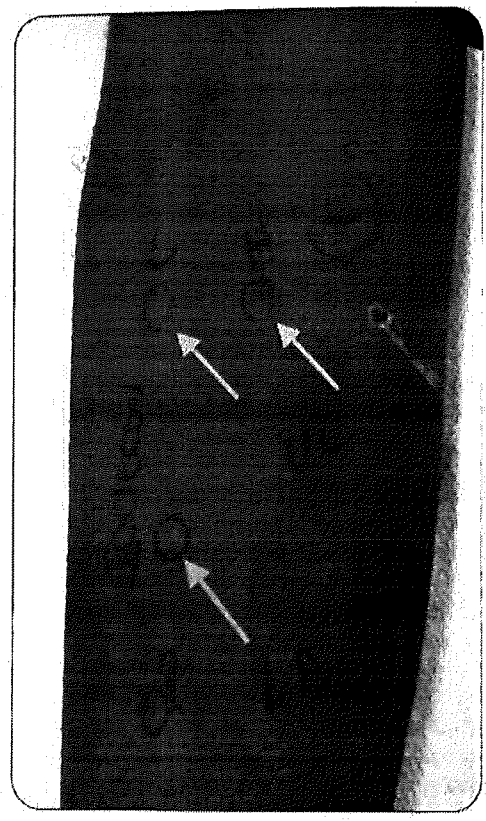


Figure 3. Positivité du test intradermique avec l'ioméprol (fleche)

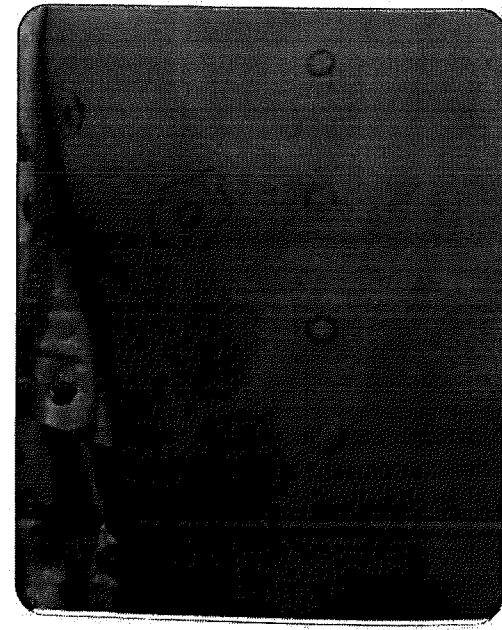


Tableau II. Classification de Barbaud et coll. reprenant les molécules entre lesquelles les réactions croisées sont fréquentes (11)

Groupe A	Groupe B	Groupe C
loxitalamate lopamidol lodixanol loméprol loversol lohexol lopromide	lobitridol loxaglate	Amidotrizoate

LES TESTS INTRADERMIQUES

Des tests intradermiques sont ensuite réalisés avec les PCI n'ayant pas réagi aux prick tests. Ils sont injectés en intradermique à des dilutions croissantes (1:1000, 1:100, 1:10 puis en pur), sous la forme d'une papule d'un centimètre de diamètre avec une lecture à 20 min, 40 min, 1 heure, 8 heures et 24 heures. Le test est positif en cas d'augmentation de ≥ 3 mm du diamètre de la papule initiale associée à un érythème (Figure 3) (10). La survenue d'un érythème isolé avec le PCI non dilué est fréquente et ne contre-indique pas formellement sa réintroduction.

La grossesse ainsi que les toxidermies sévères (NET, EPF généralisé, DRESS) sont une contre-indication formelle aux tests intradermiques (10).

LE TEST DE RÉINTRODUCTION

En l'absence de test de réintroduction (et en l'absence de prémédication), 7,1 % des patients ayant présenté une réaction immédiate ne tolèrent pas la réexposition à un PCI négatif aux tests cutanés (12). Ce test est systématiquement réalisé, car :

- il prouve formellement l'innocuité de la molécule initialement suspectée ou de l'alternative proposée;
- il permet de reproduire les réactions non allergiques (histaminolibération non spécifique, réactions aspécifiques) pour confirmer leur nature par le dosage de la tryptase;
- il permet de réaliser un test par placebo dans les cas évocateurs d'une anaphylaxie idiopathique somatoforme indifférenciée.

Lorsque la molécule suspectée est connue, et qu'elle n'a pas réagi durant les tests cuta-

nés, c'est habituellement celle-ci qui est réintroduite. Sinon, un PCI non ionisé hypo-osmolaire du groupe A comme l'ioméprol (Iomeron[®]) est généralement proposé. En cas d'intolérance au premier test, un second test est généralement réalisé 24 heures plus tard avec un PCI du groupe B, l'iodixanol (Visipaque[®]).

Il n'y a pas de consensus concernant la dose de PCI administrée durant ce test (5) mais habituellement, 1:10 de la dose utilisée lors de l'examen est injectée.

LES PATCH TESTS

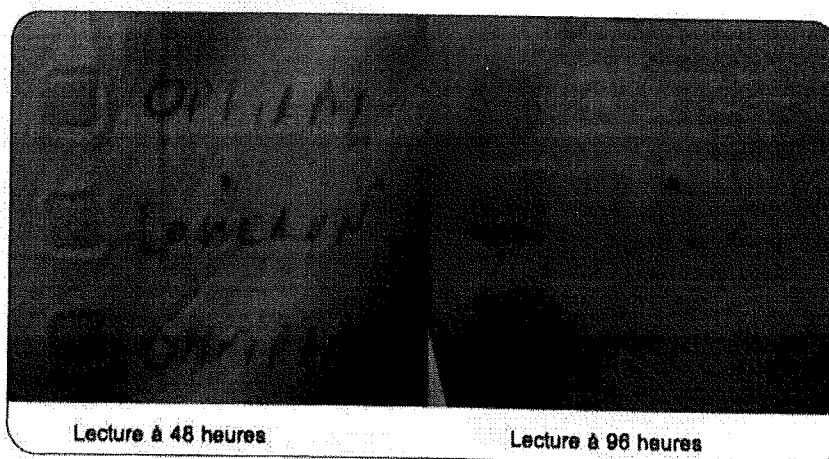
Ces tests consistent en l'application des molécules suspectées (pures/diluées) sous occlusion au moyen de chambres spécifiques, le plus souvent au niveau du haut du dos. Ils sont retirés à 48h et lus à deux reprises (30 minutes après le retrait, puis une seconde fois à 72-96h) (Figure 4). Ils sont interprétés selon les critères de l'«European Society of Contact Dermatitis» (ESCD) : réaction irritative, négative, douteuse, réaction positive (+, ++, +++) (13). Ils sont utiles dans l'exploration de certaines réactions retardées (EMP, FDE, DRESS, PEAG ou NET) (10).

RÔLE DES TESTS IN VITRO

DOSAGE DE L'HISTAMINE ET DE LA TRYPTASE

Le dosage sanguin de l'histamine, relarguée par les mastocytes et les basophiles en cas de réaction IgE médiée, est possible et son taux est corrélé avec la sévérité de la réaction. Cependant, elle n'est pas toujours spécifique d'une réaction IgE médiée, elle est dégradée

Figure 4. Patch tests positifs aux trois produits de contraste iodés testés



rapidement, et est compliquée à mesurer en routine (5).

Le dosage de la tryptase, uniquement secrétée lors d'une activation mastocytaire, lui est donc préféré. Il est nécessaire de comparer le taux en phase aiguë (< 4h après la réaction) et de le comparer avec le taux basal (> 24h après la résolution de l'événement). Un résultat significatif est suggéré par une augmentation de la tryptase basale d'au moins 20 % + 2 ng/ml (14). Néanmoins, dans les réactions légères, des faux négatifs sont possibles.

LE TEST D'ACTIVATION DES BASOPHILES (BAT)

Il s'agit d'un test utilisant la cytométrie de flux pour mesurer l'expression de marqueurs d'activation à la surface des basophiles qui sont exprimés suite au pontage des IgE sur leurs récepteurs de haute affinité (FcεRI) après stimulation allergénique (15). Ce test a, notamment, un intérêt dans les cas où la réaction initiale était sévère ou si les tests cutanés sont contre-indiqués. Le résultat peut être influencé par la sévérité, le type de réaction initiale et par le temps entre le test et la réaction (5).

LA PRÉMÉDICATION

Divers protocoles de prémédication ont été proposés pour prévenir une réaction d'hypersensibilité, mais leur efficacité, en particulier dans les réactions sévères, n'est pas prouvée (5).

Idéalement, et en particulier en cas de réaction sévère, l'utilisation de PCI sera évitée jusqu'à la réalisation des tests afin de confirmer ou d'infirmer une allergie vraie (IgE-médiée ou retardée) et de proposer une alternative sûre (5).

En cas de nécessité d'un examen urgent chez un patient ayant présenté une réaction de grade II ou III de la classification de Ring et Messmer, et lorsque les techniques alternatives ne sont pas réalisables (IRM, scanner sans contraste), l'utilisation d'un PCI non ionique non osmolaire est préconisée (ex : iobitridol) en association avec une prémédication. Divers protocoles sont proposés. Une combinaison de méthylprednisolone succinate 40 mg (ou hydrocortisone sodium succinate 200 mg) IV, toutes les 4h, et de diphenhydramine 50 mg IV 1h avant l'injection de PCI, est généralement proposée. La présence d'un réanimateur est également indispensable.

Concernant les réactions retardées, il n'y a pas de preuve concernant l'efficacité d'une prémédication (5).

CONCLUSION

L'indication des tests allergologiques afin de rechercher une réaction immédiate ou retardée aux PCI est théoriquement restreinte aux patients sans alternative d'imagerie et qui ont présenté une réaction immédiate sévère. Si l'exploration allergologique n'est pas réalisable rapidement avant la nécessité d'un prochain examen radiologique avec PCI, une prémédication est requise.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pasternak JJ, Williamson EE. Clinical pharmacology, uses, and adverse reactions of iodinated contrast agents: a primer for the non-radiologist. *Mayo Clin Proc* 2012;87:390-402.
2. Schrijvers R, Breynaert C, Ahmedali Y, et al. Skin testing for suspected iodinated contrast media hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1246-54.
3. Isola S, Furl F, Gangemi S. The involvement of osmolality in the safety of contrast media. *Clin Mol Allergy* 2018;16:10.
4. Brockow K, Christiansen C, Kariry G, et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2005;60:150-8.
5. Torres MJ, Trautmann A, Böhm I, et al. Practice parameters for diagnosing and managing iodinated contrast media hypersensitivity. *Allergy* 2021;76:1325-39.
6. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;1:466-9.
7. Kim SH, Jo EJ, Kim MY, et al. Clinical value of radiocontrast media skin tests as a pre-screening and diagnostic tool in hypersensitivity reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:258-62.
8. Brockow K. Medical algorithm: Diagnosis and treatment of radiocontrast media hypersensitivity. *Allergy* 2019;74:1276-80.
9. Kang HR, Jeong J, Brockow K. Diagnosis and prevention of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy Asthma Immunol Res* 2022;14:348-60.
10. Barbaud A, Castagna J, Soria A, et al. Skin tests in the work-up of cutaneous adverse drug reactions: a review and update. *Contact Dermatitis* 2022;86:344-56.
11. Barbaud A, Lerondeau B, Trechot P, et al. Réactions croisées et produits de contraste iodés. *Rev Fr Allergol* 2015;55:153-6.
12. Yoon SH, Lee SG, Kang HR, et al. Skin tests in patients with hypersensitivity reaction to iodinated contrast media: a meta-analysis. *Allergy* 2019;74:625-37.
13. Johansen JD, Aalø-Korte K, Agnet T, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing – recommendations on best practice. *Contact Dermatitis* 2015;73:195-221.
14. Valeri P, Akin C, Arock M, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:215-25.
15. Hemmings G, Kew M, McKendry R, et al. Basophil activation test: old and new applications in allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16:77.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Abail G, Service de Dermatologie, CHU Liège, Belgique
Email: dermatologie@uliege.be