

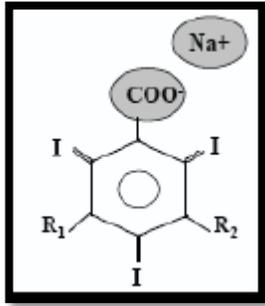
# **HYPERSENSIBILITE AUX PRODUITS DE CONTRASTE IODES**

*Dr Jean Pierre JACQUIER  
Chambéry*

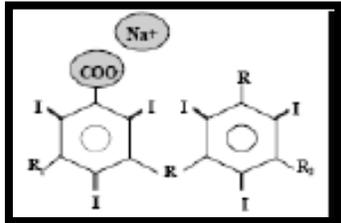


**PAS DE CONFLIT D INTERET POUR CETTE PRESENTATION**

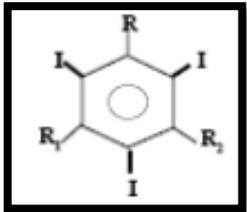
# CLASSIFICATION DES PRODUITS DE CONTRASTE IODES HYDROSOLUBLES



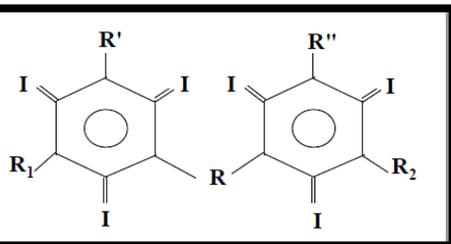
Monomère ionique



Dimère ionique



Monomère non ionique



Dimère non ionique

Haute osmolalité (PHO) HOcm (High Osmolality) 1700-2200 mOsm/kg	Basse osmolalité (PBO) LOCM (Low Osmolality) 600 - 900 mOsm/kg		Isoosmolalité (PIO) IOCM (Iso Osmolality) 300 mOsm/kg
IONIQUES		NON IONIQUES	
Monomère 3 Iode/2 particules	Dimère 6 Iode/2 particules	Monomère 3 Iode/1 particule	Dimère 6 Iode/1 particule
Amidotrizoate : <del>Radio selectan</del> Ioxitalamate : <i>Telebrix</i>	Ioxaglate : <del>Hexabrix</del>	Iopamidol : <i>Iopamiron</i> Iohexol : <i>Omnipaque</i> Ioméprol : <i>Ioméron</i> Iopentol : <i>Ivépaque</i> Ioversol : <i>Optiray, Optiject</i> Iopromide : <i>Ultravist</i> Iobitridol : <i>Xenetix</i>	Iodixanol : <i>Visipaque</i>

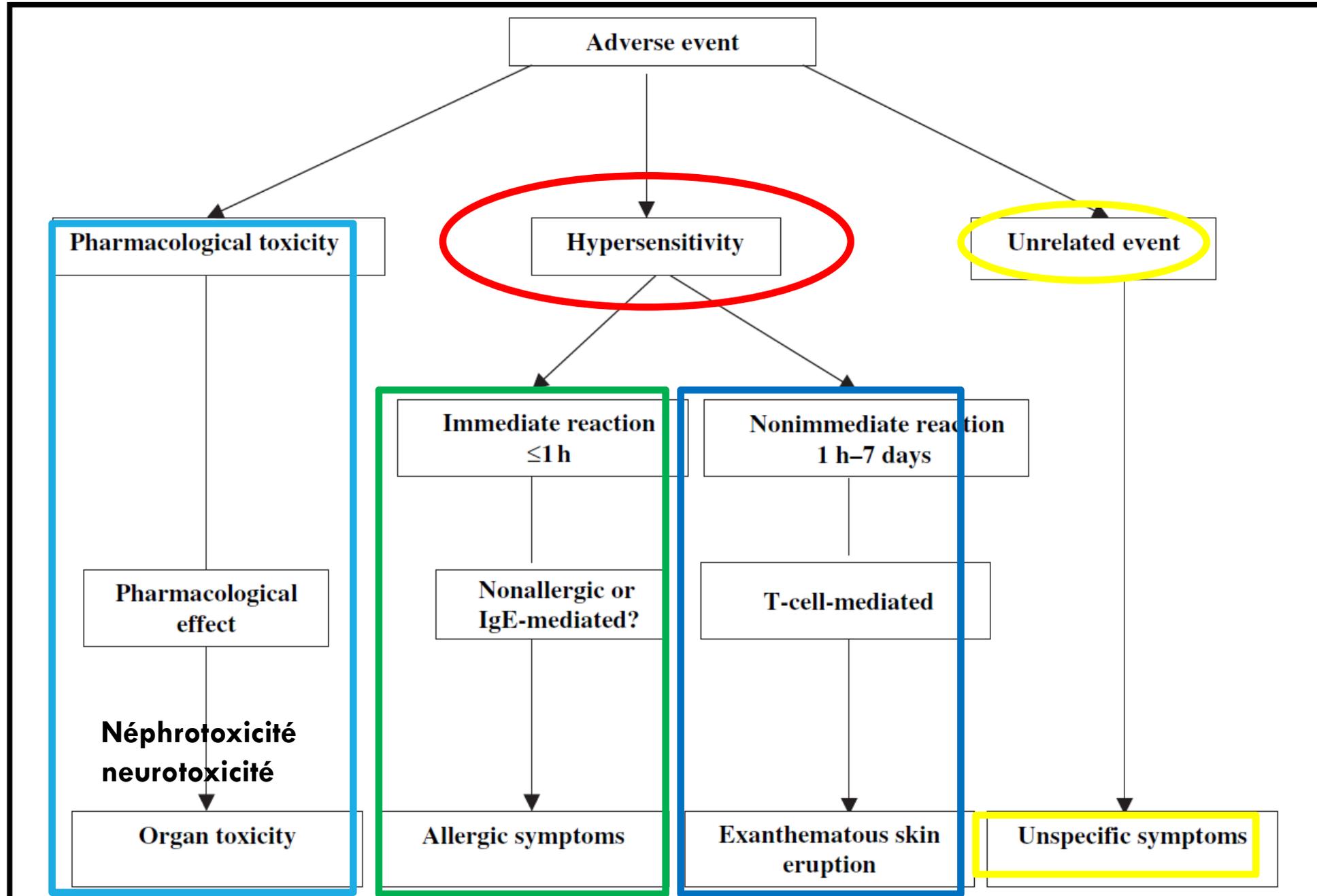
Bases physiques des rayons X - CERF 2001 - Solacroup, Boyer, Le Marec, Schouman, Claeys

(Osmolalité du plasma = 300 mOsm/kg H<sub>2</sub>O)

Plus commercialisé

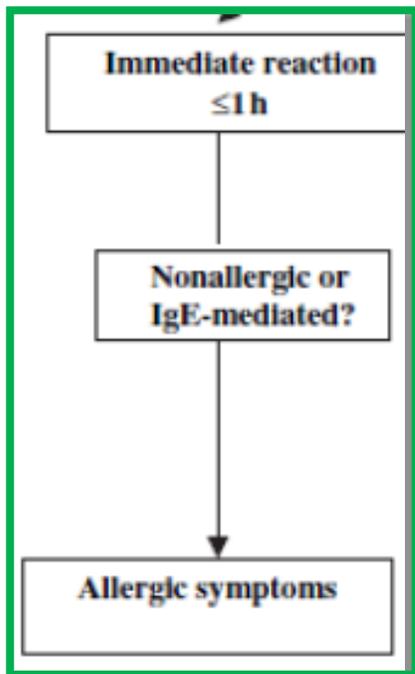
# **CLASSIFICATION DES REACTIONS**

Classification of adverse events after contrast medium administration.



# REACTION D HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE

## LONGTEMPS CONSIDEREE COMME NON ALLERGIQUE



**MAIS**

Fiche de recommandation pour la pratique clinique

Produits de contraste et Allergie :  
Hypersensibilité de type immédiat

**CIRTACI**

*(Comité Interdisciplinaire de Recherche et de Travail  
sur les Agents de Contraste en Imagerie)*

Etude prospective du 01/01/2001 au 31/12/2003 – 10 centres français

26 patients ayant réaction immédiate à un PCI

**19 TC positifs (73%) → HSA** et **7 TC négatifs → HSNA**

*Immediate reactions following ICM injection: results of a 3-year prospective multicenter survey D. Laroche Contrast Med. Mol. Imaging 1: 52–92 (2006)*

Etude prospective française de janvier 2005 à mars 2009 - - 31 centres

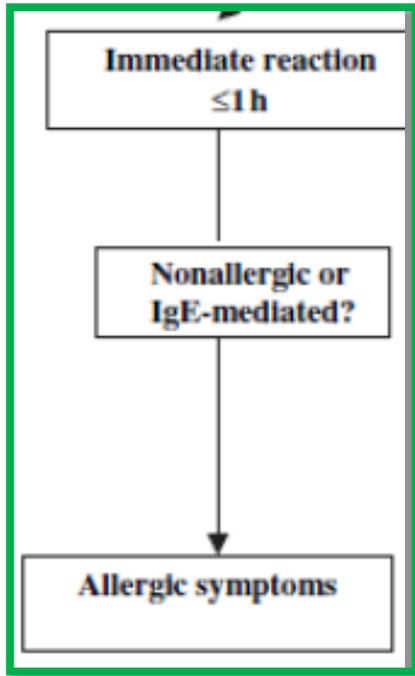
330 patients avec réaction immédiate de grade I à IV selon la classification de Ring Messner aux produits de contraste (iodés ou gadolinés)

analyse sur 275 patients (233 PCI – 42 PCG)

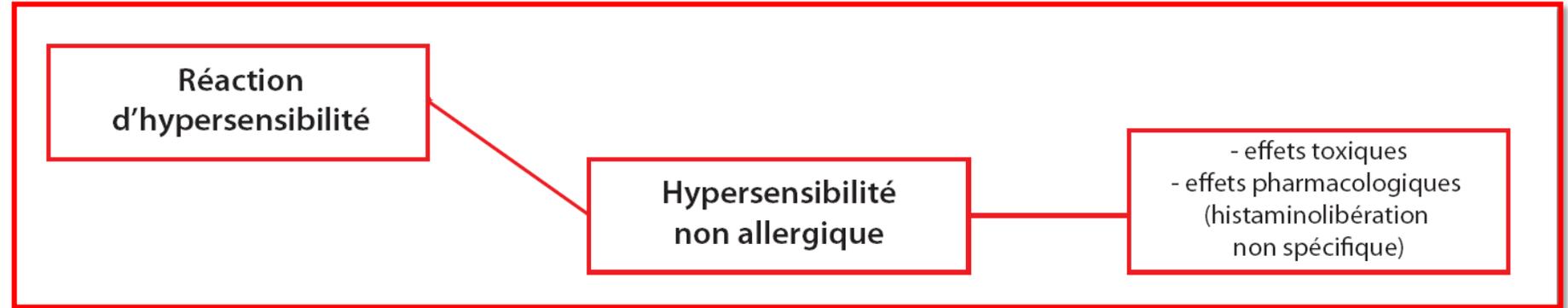
**Hypersensibilité allergique (HSA) = 40 %** (38% pour gadolinés) et **51% d'HSNA**

*HSA dans 100% des grades IV, dans 80 % des grades III et dans 30% des réactions légères*

# REACTION D'HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE NON ALLERGIQUE



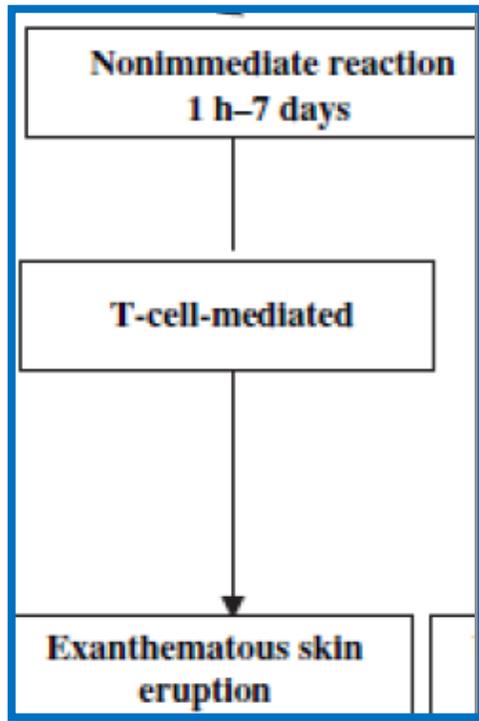
Fiche de recommandation pour la pratique clinique  
SFR CIRTACI  
Produits de contraste et Allergie :  
Hypersensibilité de type immédiat



Action pharmacologique du PCI sur les basophiles et les mastocytes facilitant la libération d'histamine

Dépend de la **vitesse d'injection** du médicament, de la **concentration** et/ou **osmolalité** du produit, de **l'aptitude du patient** à libérer de l'histamine (*atopie, terrain histamino-libérateur, mastocytose*) et favorisée par le stress

# REACTION D HYPERSENSIBILITE NON IMMEDIATE



Type IV a	Type IV b	Type IV c	Type IV d
IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ (T <sub>H</sub> 1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 (T <sub>H</sub> 2 cells)	Perforin/ GranzymeB (CTL)	CXCL-8 GM-CSF (T-cells)
Soluble antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Soluble antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T cell stimulation	Soluble antigen presented by cells or direct T cell stimulation
Macrophage activation	<b>Eosinophils</b>	<b>T cells</b>	<b>Neutrophils</b>
<p>IFN<math>\gamma</math> T<sub>H</sub>1 Chemokines, cytokines, cytotoxins</p>	<p>IL-4 IL-5 T<sub>H</sub>2 Eotaxin Cytokines, inflammatory mediators</p>	<p>CTL</p>	<p>CXCL8 GM=CSF Cytokines, inflammatory mediators</p>
Tuberculin reaction, contact dermatitis (with IVc)	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis, <b>maculopapular exanthema with eosinophilia</b>	Contact dermatitis, <b>maculopapular and bullous exanthema, hepatitis</b>	<b>AGEP</b> Behçet disease

*Cellules  
effectrices*

W.J. Pichler / Immunol Allergy Clin N Am  
24 (2004) 373–397

# EPIDEMIOLOGIE

Plus de 75 millions d'examens avec PCI dans le monde /an

Prévalence des réactions allergiques = 0,05% - 0,1%

Prévalence des réactions **plus élevées pour les ioniques** (0,16% à 12,66%) que pour les non ioniques (0,03 % à 3 %)

Diminution des réactions immédiates depuis l'introduction des non ioniques. Mais **augmentation de la prévalence des réactions non immédiates depuis la dernière décennie** pour devenir plus fréquente que les réactions immédiates

Etude prospective la plus importante  
22 mois (01/09/86 – 30/06/88)  
330000 patients ayant reçu un PCI ionique ou non ionique

	Produits de contraste ioniques de haute osmolalité	Produits de contraste non ioniques et de basse osmolalité
Patients (n)	169 284	168 363
Nombre de réactions (%)	12,66	3,13
Réactions sévères (%)	0,22	0,04
Réactions très sévères (%)	0,04	0,004
Décès (%)	0,0006	0,0006

**Effets indésirables graves et très graves plus faibles avec PCI non ionique**

**Décès = % identique dans les deux groupes**

# Comparison of the Safety of Seven Iodinated Contrast Media *Jong-Mi Seong J Korean Med Sci 2013; 28: 1703-1710*

15 centres régionaux de pharmacovigilance en Corée

Etudes des cas de **réactions médicamenteuses rapportées** entre 24/06/2009 et 31/12/2010

48 261 cas rapportés - - **6 524 cas (13,5%) avec les PCI à basse osmolalité ou iso-osmolaire**  
*(0 décès/86 cas rapportés- - 12 cas/88 cas rapportés de réaction menaçant le pronostic vital (life-threatening))*

Class	Contrast media	No. of reports	% of the total reports* (n = 6,524)	No. of serious reports	% of the total serious reports (n = 459)
Low-osmolar	Iopromide	2,966	45.5	249	54.2
	Iohexol	1,101	16.9	52	11.3
	Iopamidol	935	14.3	39	8.5
	Iomeprol	670	10.3	49	10.7
	Ioversol	490	7.5	27	5.9
	Iobitridol	167	2.6	10	2.2
iso-osmolar	Iodixanol	211	3.2	35	7.6

**Proportion plus importante de réaction avec le iopromide (*Ultravist*)** par rapport à six autres PCI hypo ou iso-osmolaire

*Mais consommation de iopromide (38,8%) et d'Iohexol (18,4%)*

**Varied incidence of immediate adverse reactions to low-osmolar non-ionic iodide radiocontrast media used in computed tomography - Kim and al –clinical et experimental Allergy 2017,47, 106-112**

Étude rétrospective - Janvier 2006 à décembre 2010  
 142 099 patients – 286 087 examens avec PCI

1969 cas de réaction **immédiate (0,69%)**  
 68 cas **anaphylaxie (0,024%)**

Table 3. Top ten symptoms of immediate ADRs

Symptom	n	%
Rash	1630	85.3
Itching sensation	1143	59.8
Nausea and vomiting	130	6.8
Dyspnoea	91	4.8
Dizziness	48	2.5
Chest discomfort	27	1.4
Oedema	23	1.2
Hypotension	22	1.2
General weakness	19	1.9
Heating sensation	18	0.9
Total	1910	100.0

Types of RCMs	Total cases	Immediate ADRs	Immediate ADRs (%)	Odds Ratio (95% CI)	P-value
Iobitridol	32 756	111	0.34		
Iohexol	65 764	418	0.64	1.362 (1.081–1.717)	0.009
Iopamidol	135 882	906	0.67	1.592 (1.281–1.978)	< 0.001
Iopromide	51 685	534	1.03	2.718 (2.167–3.409)	< 0.001

**Iopromide (Ultravist) le plus souvent -- Iobitridol (Xenetix) le moins souvent**

# Are there any differences in **acute adverse reactions** among five low-osmolar non-ionic iodinated contrast media? *Tatsuya Gomi Eur Radiol (2010) 20: 1631–1635*

8931 patients ayant reçu un PCI entre juin 2004 et mai 2007 - Japon

Incidence réaction adverse = 2,7%

Table 1 Incidence of adverse reactions by contrast media

	Iomeprol	Iopamidol	IoHexol	Iopromide	Ioversol	total
No. of patients	1,751	1,697	1,792	1,805	1,886	8,931
No. of patients with acute adverse reaction	69	38	36	64	34	241
Percentages (%)	3.9	2.2	2	3.5	1.8	2.7

**Haute incidence de réaction immédiate avec iomeprol (iomeron) et iopromide (Ultravist)** - comparée au iopamidol (iopamiron), ioHexol (omnipaque) et ioversol (optiray)

***Late adverse reactions to intravascular iodinated contrast media - Judith A. W. Webb – Eur Radiol (2003) 13:181–184***

Fréquence des réactions retardées au monomères non ioniques = 0,52 à 23 %

Pas de différence significative pour l'incidence des réactions retardées  
entre les PCI ioniques et non ioniques,  
entre les différents PCI monomères non ioniques,  
entre les PCI monomères non ioniques et le PCI dimère ionique (ioxaglate)

**Réaction retardée plus fréquente avec le PCI dimère non ionique (Iodixanol « *Visipaque* »)**

**Retrait au Japon en 1995 puis au USA d'un dimère non ionique le Iotrolan du fait d'une haute incidence de réactions retardées**

# ***LE MYTHE DE L ALLERGIE A L IODE***

**La question sur « l'allergie à l'iode » ne doit plus être posée au patient** parce qu'elle induit une réponse inappropriée de sa part mais également une attitude thérapeutique non fondée et aléatoire de la part du praticien

*Dewachter P. Ann Fr Anesth Reanim. 2005;2 :40-52*

**Affiche proposée par le  
CHU de Besançon**

**L'allergie à l'iode n'existe pas !**

Plusieurs produits contenant de l'iode peuvent induire une allergie. Pour autant, cette allergie n'est pas due à l'iode.

Une allergie est une réaction particulière due à une substance précise : seul un bilan allergologique peut la confirmer.

**Vous avez fait une réaction allergique à un produit de contraste radiologique :** cette allergie n'est pas due à l'iode mais à une molécule chimique.

**Vous avez fait une réaction allergique à un antiseptique iodé :** Cette allergie n'est pas due à l'iode mais à une molécule appelée povidone.

**Vous avez fait une réaction allergique à des poissons ou des fruits de mer :** Cette allergie n'est pas due à l'iode mais aux protéines de ces animaux.

**Nous mangeons du sel iodé tous les jours et nous n'avons aucune réaction allergique.**

M. Vigan, C Biver Dalle Dermato - Allergologie, cellule communication CHRU Besançon

# The role of iodine in hypersensitivity to radio contrast media

*K Sherer et al. Clin Exp Allergy. 2009; 40: 468-475*

Table 3. Oral challenge test with Lugol's solution 5%

No.	Putative culprit	Challenge with lugol	[mg iodine]
1	Iopromide or Iomeprol	0	187.5
2	Ioxithalamate	0	225
3	Unknown	0	150
4	Iobitridol	0	212.5
5	Unknown	0	187.5
6	Iobitridol	Generalized urticaria twice	150
7	Iodixanol	0	187.5
8	Iopromide	0	187.5
9	Unknown	0	187.5
10	Iobitridol	0	187.5
11	Iomeprol	0	250
12	Iomeprol	Maculo-papular exanthema	300
13	Unknown	0	200
14	Ioversol	0	75
15	Iomeprol	0	100
16	Iodixanol	0	200
17	Unknown	Maculo-papular exanthema	187.5
18	Iodixanol	0	187.5
19	Iodixanol	0	187.5

HSI

HSNI

P6 = TC - aux PCI -- Urticaire chronique

P12 = TC + 10/12 PCI

P17 = TC + 9/10 PCI et DTP + avec PCI – en TC

Dans la plupart des cas c'est plus probablement la molécule et non pas l'iode qui est responsable de la réaction

*Patient n°3 : 2 anaphylaxies sévères  
IDT – immédiat; + en lecture retardée (>24h)*

# **LES MANIFESTATIONS CLINIQUES**

# REACTIONS IMMEDIATES

*Non spécifiques : tels que sensation de chaleur, rougeur du visage, vertiges, nausées* Rosado Ingelmo 2016

## ANAPHYLAXIE

**Tableau 1** Classification modifiée de Ring et Messmer d'après Ring et al. [5].

Grades	Signes cliniques
I	<b>Signes cutanéomuqueux</b> Érythème généralisé, urticaire étendue avec ou sans angioœdème
II	<b>Atteinte multiviscérale modérée</b> Signes cutanéomuqueux ± hypotension artérielle ± tachycardie ± signes respiratoires ± signes digestifs
III	<b>Atteinte mono- ou multiviscérale grave</b> Collapsus cardiovasculaire, tachycardie ou bradycardie ± troubles du rythme cardiaque ± signes cutanéomuqueux ± bronchospasme ± signes digestifs
IV	<b>Arrêt cardiaque</b>

Grade	Symptoms
1 Mild: skin and subcutaneous tissue only	Generalized urticaria, periorbital edema, or angioedema
2 Moderate: features suggesting respiratory, cardiovascular, or gastrointestinal involvement	Dyspnea, stridor, wheeze, nausea, vomiting, dizziness (presyncope), tachycardia, chest or throat tightness, or abdominal pain
3 Severe: hypoxia, hypotension, or neurological compromise	Cyanosis, hypotension (systolic blood pressure < 90 mm Hg in adults), confusion, collapse, loss of consciousness, or incontinence

*Brown SG JACI 2004*

**Brockow Allergy 2009** - Etude  
multicentrique européenne 2003 - 2006  
220 patients – 122 HSI

Symptoms	Immediate (%)
Urticaria/urticarial rash	33
Angioedema	25
Exanthema	12
Erythema	11
Dyspnea	30
Nausea/vomiting	18
Hypotension	16
Collapse	11

Ring et Messner **Grade I = 31%** **Grade II = 45%**  
Grade III = 22 % Grade IV = 1,6%

**CIRTACI** - janvier 2005 à mars 2009 - 275 patients (233  
PCI – 42 PCG)  
**56,7% (G I)** **28,4%(G II)** 13,4%(G III) 1,5%(G IV)

**Jiri Trcka AJR 2008** – étude de 2000 à 2006 - 96 patients  
Anaphylaxie  
**grade 1 (léger) = 41,7% (40/96)**  
**grade 2 (modéré) = 45,8% (44/96)**  
grade 3 (sévère) (hypoxie, hypotension, manifestation  
neurologique)= 12,5% (12/96)

**ANAPHYLAXIE**  
**la plus souvent légère à modérée**  
**dans les réactions d'HSI**

**Prieto-Garcia - J Investig Allergol Clin Immunol 2013**

Mai 2008 – aout 2011 106 patients 11 TC + 95 TC -

Chez patient avec TC - : anaphylaxie **grade 1 = 63%** - **grade 2 = 26%** et grade 3 = 11%

Chez patient avec TC + : **grade 1 dans 54,6% (6/11)** - **grade 2 dans 36,4% (4/11)** et grade 3 dans 9,1% (1/11)

# REACTIONS NON IMMEDIATES

**Brockow Allergy 2009** - Etude multicentrique européenne 2003 2006  
220 patients – 98 HSNI

Symptoms	Nonimmediate (%)
Urticaria/urticarial rash	19
Angioedema	24
<b>Exanthema</b>	<b>67</b>
Erythema	9
Dyspnea	7
Nausea/vomiting	6
Hypotension	0
Collapse	3

## Gomez 2013

**Exanthème maculo-papuleux** le plus souvent rapporté (37,5 – 91%) puis urticaire / angio-œdème (environ 40% des cas jusqu'à 62,4%)

Sévérité légère à modérée dans 76,4% à 98,7%

moins fréquent : FDE, dermatite de contact TEN, PEAG

**EXANTHEME MACULO-PAPULEUX**  
**tableau prédominant dans les réactions d'HSNI**

## Lerondeau JACI 2016

50 patients HSNI

**44 exanthèmes maculo-papuleux**

3 érythème diffus - 1 DRESS - 1 PEAG - 1 prurit

# LES DECES

**0,0006 % KATAYAMA** (*étude sur 330 000 patients -- 86/88*)

**1 à 3 pour 100 000 examens** (*aussi bien pour les ioniques que les non ioniques*)

*Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to Contrast Media Rosado Ingelmo et al. J.Investig Allergol Clin Immunol 2016; Vol. 26(3): 144-155*

# SIALADENITE SUBMANDIBULAIRE (IODIDE MUMPS)

Très rare

**Tuméfaction des glandes salivaires** généralement indolore

Quelques minutes à cinq jours après l'injection du PCI (*ionique ou non ionique – haute ou basse osmolalité*)

Rémission spontanée en quelques jours, plus rapide sous anti-inflammatoire

Récidive après injection du même PCI

**Physiopathologie mal connue :**

Mécanisme immunologique non démontré

Concentration iode glande salivaire élevée (IR) → Toxicité de l'iode sur canalicules glandulaires ???

No.	Diagnosis	Prick test RCM Series	IDT 20' RCM Series	IDT 24–48 h RCM Series	Patch test RCM Series	Patch test Iodine Series	Exposition RCM	RCM Substance	Challenge with Iugol [mg iodine]
20	Iodine sialadenopathy	0	0	0	ND	ND	1	Ioxithalamate	1 [40 and 87.5]
21	Iodine sialadenopathy	0	0	0	ND	ND	1	Unknown	1 [62.5]

# Facteurs de risque d'une réaction d'hypersensibilité de type immédiat aux produits de contraste

## Hypersensibilité non allergique

### Asthme

L'injection du produit de contraste peut aggraver la symptomatologie. Il convient d'équilibrer l'asthme avant toute injection. Un avis pneumologique sera par conséquent requis.

### Atopie

Le terrain atopique, le terrain histaminolibérateur (dermographisme) peuvent favoriser une histaminolibération non spécifique en fonction du produit de contraste administré et/ou de sa vitesse d'injection.

Ces réactions peu sévères (érythème, urticaire localisée) peuvent être prévenues par l'administration préalable d'un anti-histaminique de type H<sub>1</sub> (non sédatif pour les malades en ambulatoire) et par le recours à un produit de contraste iodé non ionique.

## Hypersensibilité allergique

### Facteurs de risque

En l'état actuel des connaissances, le seul facteur de risque identifié correspond à un antécédent de réaction d'hypersensibilité allergique immédiate à un produit de contraste. Ceci justifie la réalisation d'un bilan allergologique à tout patient ayant présenté une réaction immédiate décrite selon un des grades de la classification de *Ring et Messmer* après injection d'un produit de contraste.

### Ne sont pas des facteurs de risque

#### Asthme

Aucune étude épidémiologique n'a démontré que l'asthme constitue un facteur de risque de survenue d'une réaction d'hypersensibilité allergique à un produit de contraste.

#### β-bloquants

Aucune étude épidémiologique n'a démontré que la prise d'un β-bloquant constitue un facteur de risque de survenue d'une réaction anaphylactique à un produit de contraste.

#### Réactivité croisée entre les produits de contraste iodés et gadolinés

Aucune publication n'a rapporté de réactivité croisée entre les produits de contraste iodés et gadolinés.

**Asthme → être équilibré avant toute injection**  
**Atopie, terrain histamino-libérateur (=> anti H1 non sédatif et PCI non ionique)**

**Autres facteurs en plus d'un asthme mal contrôlé = médicaments (Bbloquant, IEC, IPP) - administration rapide du PCI – Mastocytose - Maladie auto-immune - Infection virale**  
**Rosado Ingelmo 2016**

**Facteur de risque d'une réaction d'HSIA**  
**ANTECEDENT DE REACTION LORS D UNE INJECTION DE PCI**

**Néanmoins, une allergie IgE-dépendante peut survenir lors de la première injection du PCI**

# LES TESTS CUTANES

Test	Concentration <sup>a</sup>	Readings	
		immediate reaction	non-immediate reaction
Skin prick test	Undiluted	20 min	20 min, 48 h, 72 h <sup>b</sup>
Intradermal test	1/10 diluted <sup>c</sup>	20 min	20 min, 48 h, 72 h <sup>b</sup>
Patch test	Undiluted		20 min, 48 h, 72 h <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Undiluted RCM with an iodine concentration of 300–320 mg/ml.

<sup>b</sup> The reading times are tentative: if the patient notices a positive reaction (pruritus, erythema) at the skin test site at other time points, additional readings may be performed (e.g. after 24 or 96 h).

<sup>c</sup> For non-severe non-immediate reactions, also undiluted RCM may be used.

*Immediate and Delayed Cutaneous Reactions to Radiocontrast Media Brockow K Adverse Cutaneous Drug Eruptions. Chem Immunol Allergy. Basel, Karger, 2012, vol 97, pp 180–190*

**HSI = prick pur et IDR jusqu'au 1/10**

**HSNI = patch pur puis IDR jusqu'au pur**

dermal skin test and a positive patch test. Intradermal tests were carried out at 1/10 dilution and undiluted, with nearly 70% reacting to the undiluted concentration. Moreover, we

*Diagnostic evaluation of patients with nonimmediate cutaneous hypersensitivity reactions to iodinated contrast media –Torres et al. Allergy 67 (2012) 929-935*

➔ **IDR jusqu'au pur**

## IDR plus sensible que les patch-tests pour les réactions d'HSR

Étude rétrospective 2006 – 2012 Nancy – sur 340 patients ayant présenté réaction PCI, 97 p. avec test positif  
*Analysis of cross reactivity among radiocontrast media in 97 hypersensitivity reactions – Bérange Lerondeau - J Allergy Clin Immunol - février 2016 Vol 137 , N°2*

Test	Immediate reactions (N = 38 of 97)	Delayed reactions (N = 50 of 97)	NR (N = 9 of 97)
Positive patch test results	3 (8)	14 (28)	1 (11)
Positive prick test results			
20 min	0	0	0
24 h	0	3 (6)	0
Positive IDT results			
20 min	24 (63)	6 (12)	4 (44)
24 h	8 (21)	33 (66)	1 (11)
Positive challenges	2 (5)	3 (6)	1 (11)

161 patients évalués pour HSR 44  
**TC positifs [10 PT + ; 34 IDR +]**

*Torres Allergy 2012*

**Mais IDR → possible réactivation des réactions cutanées**

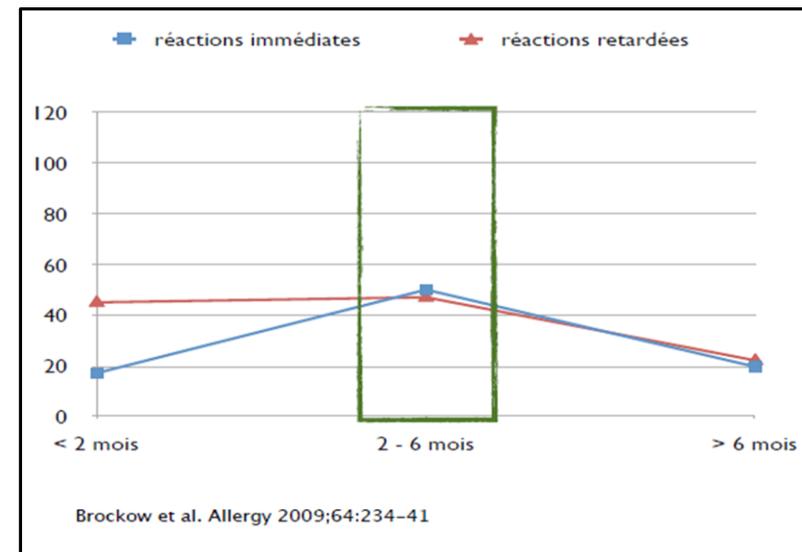
*(2/15 patients - Vernassiere Contact Dermatitis 2004)*

# QUAND TESTER?

Tests entre deux et six mois positifs : 14/28 (50%)

Tests entre deux et six mois positifs : 21/43 (48%)

Time from reaction to skin testing	Immediate reaction		Nonimmediate reaction	
	Patients tested	Positive cases (%)	Patients tested	Positive cases (%)
1 week to 1.5 months	18	3 (17)	19	9 (47)
2 months	6	3 (38)	20	7 (35)
3 months	7	5 (71)	11	9 (82)
4-6 months	13	6 (46)	12	5 (42)
7-12 months	8	2 (25)	10	2 (20)
>1-3 years	14	4 (29)	7	2 (29)
>3 years	52	8 (15)	18	4 (22)
Unknown	1	1 (50)	1	-



Tests avant deux mois et après six mois positifs : 17/92 (18%)

Tests avant deux mois positifs : 9/19 (47%)

Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media – a European multicenter study

K. Brockow<sup>1</sup>, A. Romano<sup>2</sup>,  
W. Aberer<sup>3</sup>, A. J. Bircher<sup>4</sup>, A.

**In vitro tests for drug hypersensitivity reactions : an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper C. Mayorga and al., Allergy 71 (2016) 1103-1134**

**→ DOSAGE DE LA TRYPTASE**

**→ TEST D ACTIVATION DES BASOPHILES**

BAT can be recommended for diagnosing IgE-mediated allergy to pyrazolones (106, 107), fluoroquinolones (62, 108–110) and RCM (111, 112) (LE 2–) (GR C).

In RCM, BAT sensitivity varies from 46% to 62%, with high specificity (88–100%), although the results do not correlate with symptom severity (111, 112).

In life-threatening reactions or in high-risk patients, BAT, when available, should be performed before *in vivo* tests including ST (7) (LE 2) (GR B).

# **LES REACTIONS CROISEES**

# HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE

## Réactivité croisée : 5/11

Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to contrast media – a European multicenter study Brockow Allergy 2009 64:234-241

Table 4. Results from cross-reactivity testing of patients with previous immediate hypersensitivity reactions after contrast medium exposure\*

Test Substance	Patient number										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
<b>Nonionic</b>											
Iodixanol	x	x	x	x	x	x			x	x	x
Iohexol	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x
Iopentol	x	x	x		x		x	x	x		
Ioversol	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Iomeprol	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Iopamidol	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Iopromide	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Iobitridol	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x
Iotrolan	x	x	x		x				x	x	
<b>Ionic</b>											
Ioxaglate	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Ioxithalamate	x	x	x		x	x		x	x	x	x
Amidotrizoate				x	x	x	x	x	x	x	x
Iodamide				x							

# HYPERSENSIBILITE RETARDEE

Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to contrast media – a European multicenter study Brockow Allergy 2009 64:234-241

25 patients sur 37 positifs sont testés avec au moins 8 PCI

Table 5. Results from cross-reactivity testing of patients with previous nonimmediate hypersensitivity reactions after contrast medium exposure\*

Test Substances	Patient number																									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	
<b>Nonionic</b>																										
Iodixanol	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Iohexol	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Iopentol	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ioversol	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Iomeprol	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Iopamidol	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Iopromide	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Iobitridol	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Iotrolan	X	X	X	X	X			X	X	X				X	X	X	X	X	X	X						
<b>Ionic</b>																										
Ioxaglate	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Iothalamate	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Amidotrizoate		X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X

Réactivité croisée 23/25

Réactivité croisée prononcée avec des PCI de structure chimique similaire comme iodixanol, iohexol, iopentol, iomeprol et ioversol

*Étude rétrospective 2006 – 2012 Nancy – sur 340 patients ayant présenté réaction PCI, 97 pat. avec test positif*

## REACTIONS CROISEES

Group A	Group B	Group C
Ioxitalamate (IM)	Iobitridol (NIM)	Amidotrizoate (IM)
Iopamidol (NIM)	Ioxaglate (ID)	
Iodixanol (NID)		
Iomeprol (NIM)		
Ioversol (NIM)		
Iohexol (NIM)		

**Surtout pour les réactions retardées**

Groupe A : chaîne latérale identique (sauf Ioxitalamate) = N-(2,3-dihydroxypropyl) carbamoyl = déterminant antigénique ?

Groupe B : Iobitridol – chaîne latérale = N- Méthyl (2,3-dihydroxypropyl) carbamoyl = changement conformation moléculaire ?

**TESTS CUTANES AUX PCI**  
**SENSIBILITE - SPECIFICITE - VPN**

## SENSIBILITE-SPECIFICITE DES TESTS CUTANES (*réaction immédiate*)

*Brockow K et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media – an European multicenter study. Allergy 2009*

Étude multicentrique prospective – de janvier 2003 à décembre 2006 - 220 patients

**122 HS immédiates** = tests cutanés positifs chez 32/122 → **sensibilité = 26%**  
(Prick+ 4/122 et IDR + 30/121 à lecture 20 mn et 3/121 à lecture 10 h-24h)

**Population témoin =**

71 non exposés au PCI (**IDR + chez 3/71**) et 11 exposés tolérants (**IDR + chez 0/11**) →  
**spécificité = 96%**

## **SENSIBILITE DES TESTS CUTANES (*réaction immédiate*)**

### **Sensibilité variable**

Brockow : TC + chez 26% des patients ( $n=122$ ) (32/122) (*prick* 4/122 - IDR 30/121) 2003 - 2006

Prieto-Garcia : IDR + chez 10% des patients ( $n=106$ ) (11/106) *Mai 2008 – aout 2011*

Trcka : IDR + chez 4% des patients ( $n=96$ ) (4/96) *étude de 2000 à 2006*

Kvedarienne : TC positif chez 28% des patients ( $n=32$ ) (9/32)

Dewatcher : TC + chez 73% des patients ( $n=26$ ) (19/26) *janvier 2001 – décembre 2003*

Goksel : TC + chez 14% des patients ( $n=14$ ) (2/14) *juin 2006 - juin 2007*

# VALEUR PRÉDICTIVE NÉGATIVE DES TESTS CUTANES

Caimmi S, et al. *Clinical value of negative skin tests to iodinated contrast media*. Clin Exp Allergy 2010

159 patients ayant présenté une réaction après injection de PCI testés sur les neuf dernières années sont contactés par téléphone pour savoir s'ils ont été réexposés à un PCI  
=> réponse de 120 patients (21 avaient eu un TC + et 99 des TC négatifs)

Sur les 120 patients, **29 patients** (HS immédiate dans 24 cas et HS retardée dans 4 cas) ont été réexposés à un PCI

**deux réactions** = une immédiate (= urticaire) (patient A) et une retardée (maculo-papuleuse)

patient A → Tests cutanés de contrôle aux PCI négatifs et réintroduction lomeprol négative

**→ Valeur prédictive négative des TC (IDR 10-1) = 96,6%**

# VALEUR PREDICTIVE NEGATIVE DES TC

Etude de juillet à novembre 2010 – IDR avec le PCI au 1/10 juste avant l'examen scannographique

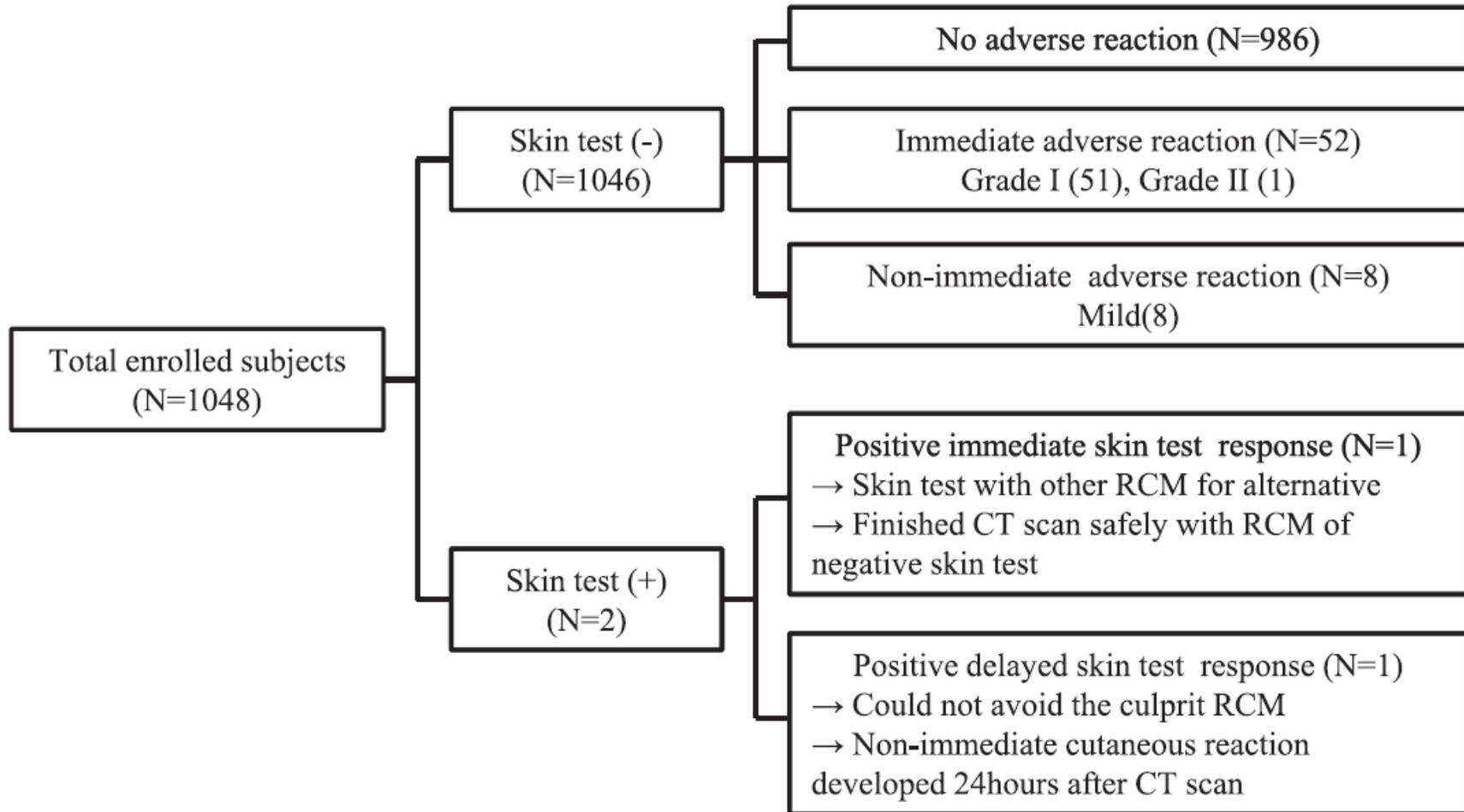


Figure 1. Outcomes of radiocontrast media prescreening skin tests before enhanced computed tomography.

**VPN = 95%**

**Histoire de réaction d'HS au PCI  
(61 = 56 HSI et 5 HSNI) (TC  
initial négatif)  
VPN = 80,3% (49/61)**

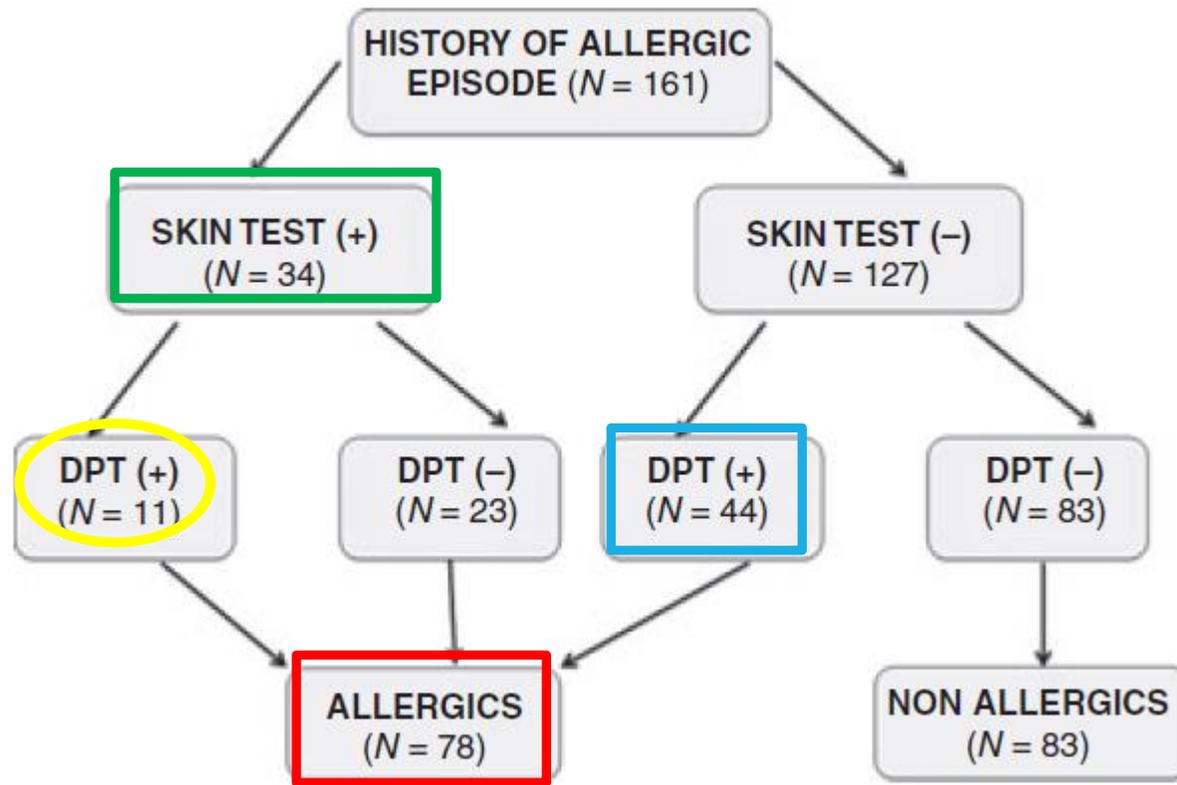
**Pas d'histoire de réaction d'HS  
VPN = 95,9 % (945/985)**

**Exposition antérieure à PCI  
VPN = 93,3 % (350/375)**

**Pas d'exposition antérieure à  
PCI  
VPN = 96 % (644/671)**

Diagnostic evaluation of patients **with nonimmediate** cutanéous hypersensitivity reactions to iodinated contrast media  
Torres Allergy 2012

161 patients évalués pour HSR - - 44 TC positifs [10 PT + ; 34 IDR + (29 IDR pur)] → **IDR plus sensible que les patch-tests et IDR + en pur 29/34**



Hypersensibilité allergique non immédiate (n=78)

Confirmé par tests cutanés (IDR) : 34/78  
(sensibilité TC fonction du PCI?)

Confirmé par test de provocation 44/78 (iodixanol)

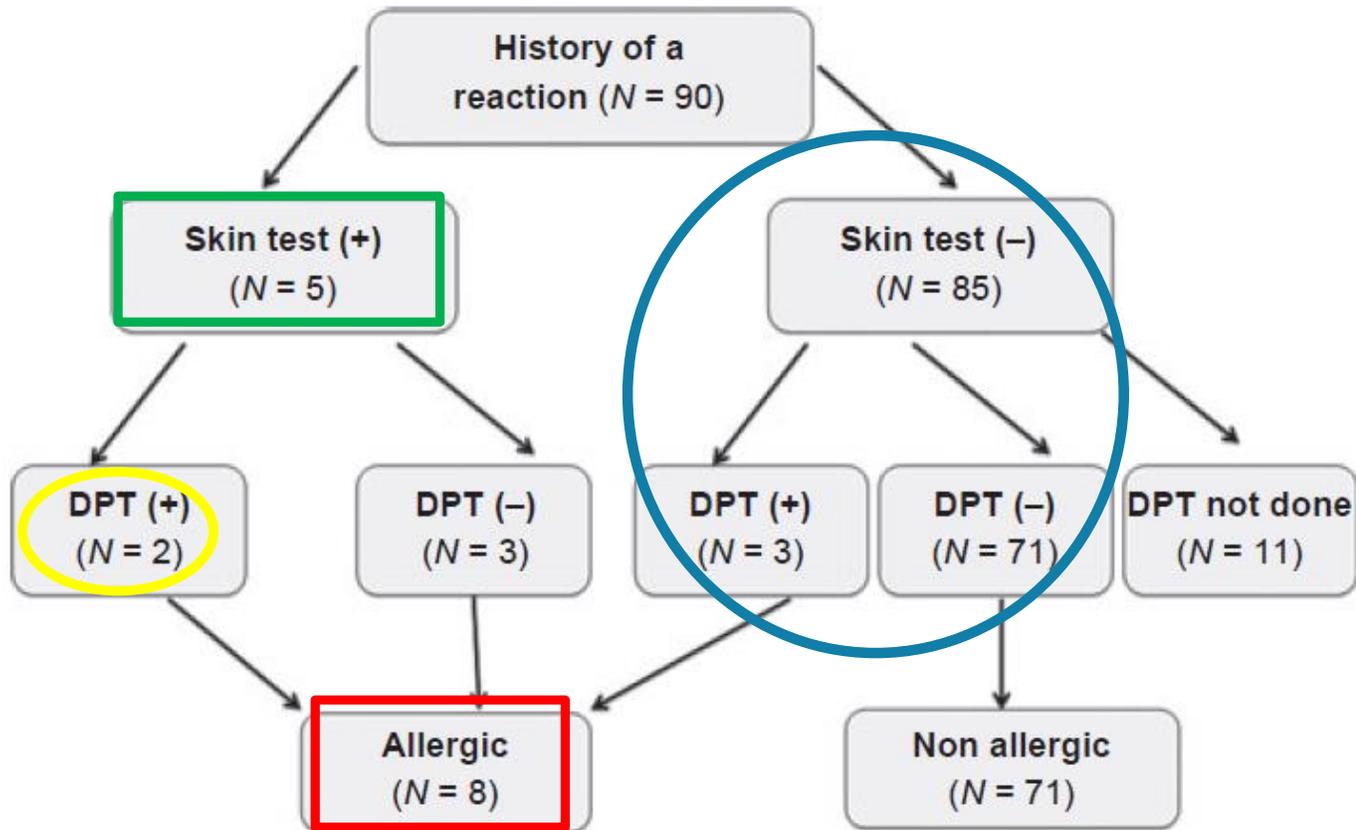
Test de provocation avec un PCI pour lequel les TC sont négatifs  
J1 = 5 – 10 - 15 ml toutes les heures - - Si RAS, à J7 = 20 – 30 – 50 ml  
J1 = 69% positif - - - J7 = 31%

Réaction croisée : iodixanol (visipaque) et iohexol (omnipaque)  
(iodixanol dérivé de l'iohexol)

→ **Mauvaise valeur prédictive négative des tests cutanés pour les réactions d'HSR → Test de provocation**

Diagnosis of **immediate** hypersensitivity reactions to radiocontrast media  
M. Salas –Allergy 68 (2013) 1203-1206

Etude 2006-2011



Hypersensibilité allergique immédiate  
(n=8 → 10 %)

Confirmé par tests cutanés : 5/8

Test cutané positif avec le PCI utilisé  
→ Test de provocation avec un PCI négatif en  
TC = positif 2/5

Test cutané négatif avec le PCI utilisé  
Test de provocation avec le PCI utilisé =  
négatif 71/74

TP = 5 - 15 - 30 - 50 cc à 45 mn d intervalle

Iomeprol (26) iodixanol (19) iohexol (11) iopromide (9) inconnu (25)

**Test de provocation**

**HSI**

5, 15, 30 et 50 ml  
 toutes les 30 mn  
 (ou toutes 60 mn  
 si *HSNI non grave*)

**HSNI plus sévère**

J1 = 5, 10 et 15 ml  
 J7 = 20, 30 et 50 ml

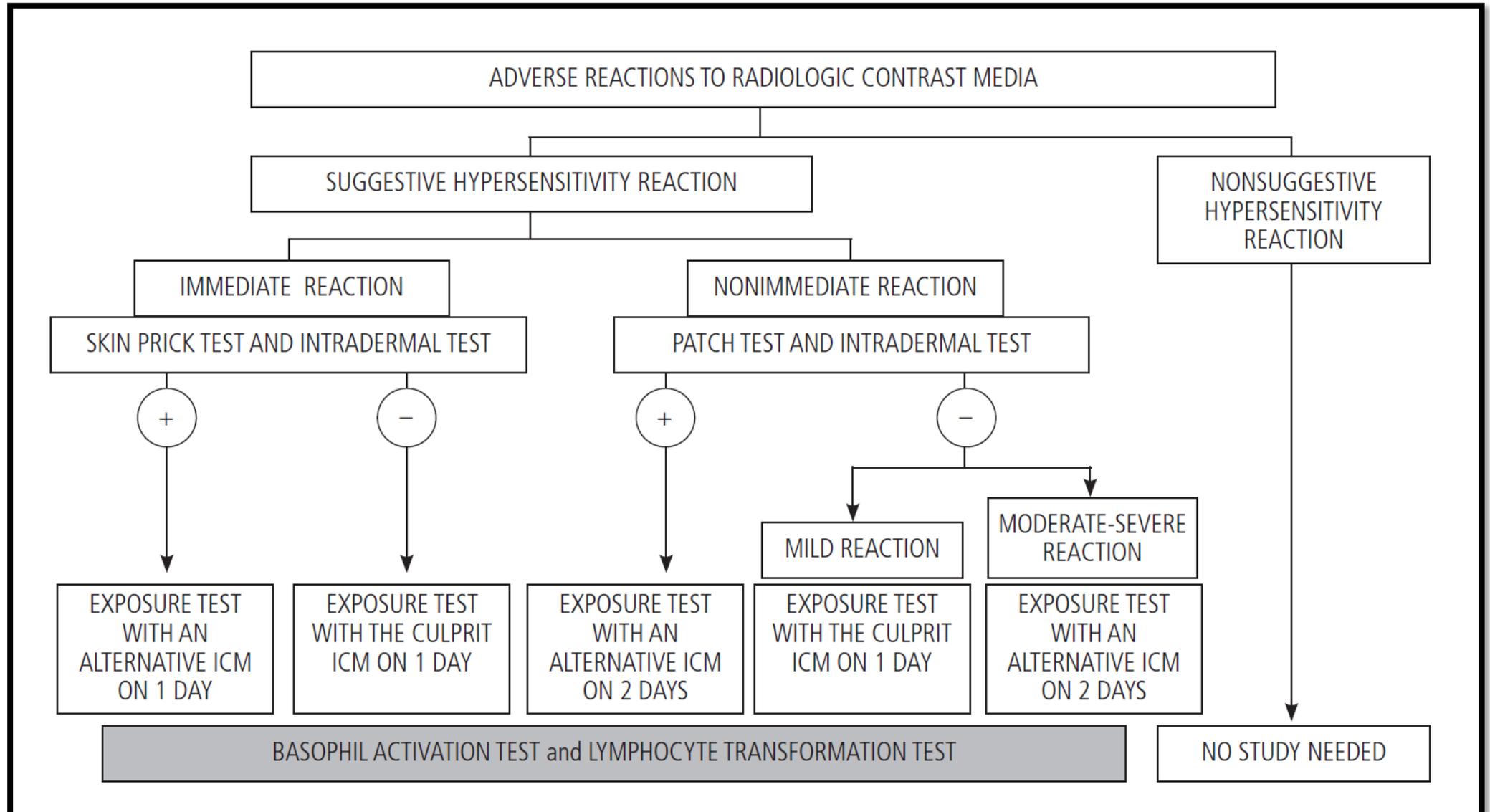


Figure 2. Diagnostic algorithm. If the culprit ICM is unknown, intravenous exposure will be performed with one of the commonly used ICMs that gave a negative skin test result, as long as the severity of the reaction or the clinical situation of the patient does not contraindicate readministration.

## QUID DE LA PREMEDICATION ?

*Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to Contrast Media Rosado Ingelmo et al. J.Investig Allergol Clin Immunol 2016; Vol. 26(3): 144-155*

**controversée**

**faux sentiment de sécurité (surtout si administration systématique)**

**Intérêt démontré uniquement pour réduire l'apparition de réactions immédiates légères** (*pas pour les réactions immédiates modérées à sévères et pas pour les réactions non immédiates*).

Les directives de l'ENDA de 2005 recommandant l'utilisation de la prémédication lors de l'administration alternative d'un PCI négatif en test cutané négatif remises en cause

**Protocole le plus fréquemment utilisé =**

*prednisolone oral 50 mg ou IV methylprednisolone 13h, 7h et une heure avant injection du PCI +*

*Dexchlorpheniramine 5 mg IV une heure avant*

*Si examen urgent IV hydrocortisone 200 mg et IV dexchlorpheniramine 5 mg une heure avant l'injection*

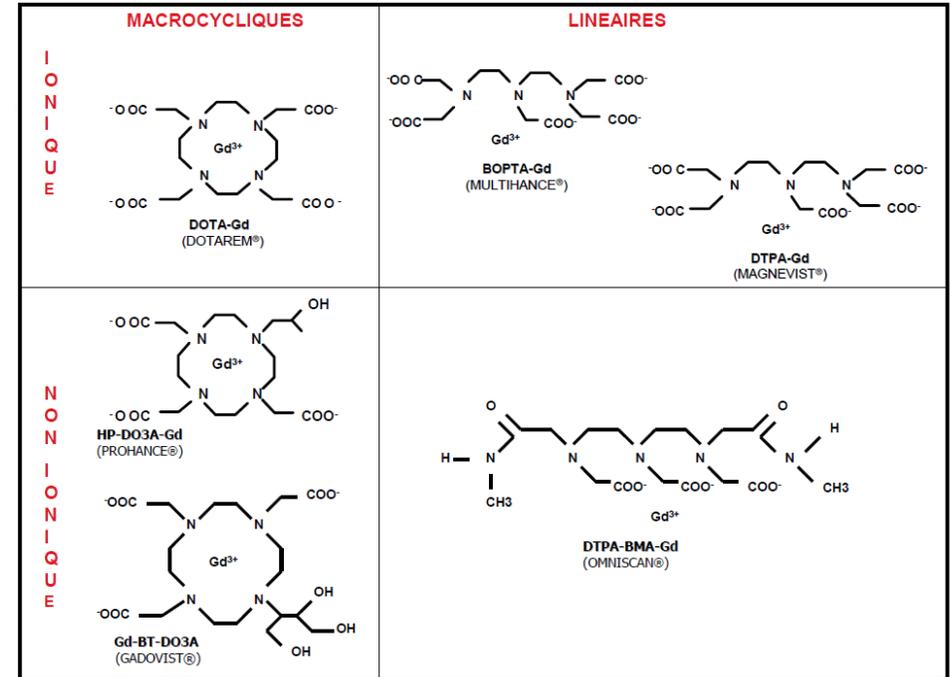
**Fiche recommandation du CIRTACI : anti H1 non sédatif (et PCI non ionique) en cas de terrain histamino-libérateur**

# Y A-T-IL UNE ALLERGIE CROISEE PCI - PCG?

Produit de contraste gadoliné macrocyclique ou linéaire, ionique ou non ionique

Structure chimique très différente → pas de réactivité croisée

Mais réaction croisée possible par allergie à l'**excipient** qui peut être commun avec certains PCI.  
Publication d'une anaphylaxie à un PCG par allergie à l'excipient (**Trometamol**); celui se retrouve dans certains PCI comme par exemple le Visipaque, l'Omnipaque



*Anaphylaxis to trometamol excipient in gadolinium-based contrast agents for clinical imaging J ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT 2018*

# CONCLUSION

Réactions plus fréquentes avec les PCI ioniques qu'avec les PCI non ioniques

Réaction **d'hypersensibilité allergique et non allergique**

**Anaphylaxie** pour les réactions d'HSI - - **exanthème maculo-papuleux** pour les réactions d'HSNI

Réactions **immédiates** plus fréquentes avec **iomeprol (iomeron) et iopromide (Ultravist)**

Réactions **retardées** plus fréquentes avec **iodixanol (Visipaque)**

**Bilan allergologique** devant réaction d'HSI et d'HSNI

**HSI** : prick-test pur puis IDR → 1/10

**HSNI** : patch-test pur, puis IDR → pur (IDR plus sensible que les patch-tests)

VPN mauvaise pour les réactions d'HSNI – VPN satisfaisante pour les réactions d'HSI

Rechercher les réactions **croisées**, fréquentes en cas de réactions retardées

**Test de provocation** = à **visée diagnostic** / pour proposer une **alternative**. Mais pas standardisé

Pas de prémédication systématique