

« Allergie » à l'iode

C. PECQUET

L' iode est un élément naturel de notre environnement. Nous en ingérons quotidiennement, par exemple dans le sel. Les réactions immunologiques induites par les produits iodés ne sont pas dues à l'iode même mais au complexe moléculaire dans lequel il est inclus. Principalement, 2 groupes de produits iodés utilisés en médecine peuvent entraîner des réactions : les produits de contraste iodés et les désinfectants iodés. Mais les réactions induites par ces produits ne sont pas toujours d'origine allergique.

Les réactions aux produits de contraste iodés

STRUCTURE DES PRODUITS DE CONTRASTE IODÉS

Les produits de contraste iodés (PCI) comportent 1 ou 2 cycles benzéniques porteurs de 3 atomes d'iode fixés. Selon leur caractère ionique et leur osmolalité, ils sont classés en différents groupes [1-4] (tableau 1).

Les réactions aux PCI ont été décrites dès leurs premières utilisations (1923). Les réactions sont classées en réaction immédiate survenant dans un délai de moins d'1 heure après l'administration du PCI et réactions retardées débutant plus d'une heure après l'administration.

L'analyse de la littérature est difficile en raison d'une terminologie imprécise : les réactions décrites pouvant soit être caractéristiques d'une réaction anaphylactoïde ou inclure diverses

manifestations non allergiques comme des céphalées....

LES RÉACTIONS ANAPHYLACTOÏDES [1-3, 5, 6]

Elles se manifestent par :

- des éruptions érythémateuses (« rash ») ;
 - une urticaire associée ou non à un angio-oedème ;
 - un bronchospasme ;
 - ou au maximum un collapsus.
- Elles sont à distinguer des fréquents effets secondaires à type de flush, de sensation de chaleur, de nausées et vomissements.

Ces réactions sont classées en bénignes, modérées, : urticaire et/ou angio-cedème ne mettant pas en jeu le pronostic vital et réactions sévères en cas de retentissement respiratoire et/ou hémodynamique.

Compte-tenu de l'imprécision nosologique, l'incidence de survenue de ces manifestations est variable selon les études [1-3, 5, 6]. L'incidence dépend également du type de PCI administré. Chez les patients recevant des PCI hyperosmolaires, l'incidence de survenue de toutes les réactions est estimée entre 4,17 à 12,66 p. 100 avec une estimation de 1 p. 100 ou moins pour les réactions anaphylactoïdes.

Les facteurs de risques

La survenue de réactions aux PCI n'est pas prévisible. Cependant certains facteurs de risques ont été isolés (1-3, 5, 6) :

- notion de réaction antérieure à un PCI : le risque de récurrence est estimé entre 16 et 44 p. 100 selon les études avec un odds-ratio supérieur à 7 pour les réactions moyennes à modérées et de 10,9 pour les réactions sévères ;
- l'asthme même équilibré par le traitement : odds-ratio de 4,5 à 8,7 pour

les réactions sévères. Chez les asthmatiques, en cas de réaction anaphylactoïde, le bronchospasme est habituel ; - le terrain atopique (rhinites allergiques, allergies alimentaires, asthme) : odd ratio de 2.

Par contre, l'allergie aux poissons et aux crustacés n'expose pas plus particulièrement au risque de réactions aux PCI. Les réactions allergiques immédiates aux poissons et crustacés sont dues à des IgE spécifiques des protéines constitutives des muscles des poissons et crustacés (tropomyosine par exemple) et non à des molécules d'iode. Cette allergie aux poissons et crustacés, qui ne prédispose pas à une réaction aux PCI, est trop souvent appelée à tort « allergie à l'iode ».

Le sexe féminin est un facteur de risque de réaction plus sévère comme l'âge. De même, la gravité est plus importante en cas de cardiopathie ou de traitement bêta-bloquant ou par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [1, 2, 6].

Type de produits

Les réactions immédiates sont plus fréquentes avec les PCI hypersosmolaires que pour les PCI de faible osmolalité aussi bien pour les réactions modérées (15 p. 100 et 3 p. 100 respectivement) que pour les réactions sévères et très sévères (0,22 p. 100 et 0,04 p. 100 ; 0,04 p. 100 et 0,004 p. 100). Parmi les produits de basse osmolalité, la survenue de réactions modérées ou sévères est plus fréquente avec les produits ioniques (142,5 et 6,4 pour 1.10⁶ examens) que les produits non-ioniques (44,4 et 10,5 pour 1.10⁶ examens).

Les réactions mortelles sont relativement rares avec 1 décès pour 170 000 réactions et leur survenue est indépendante du type de produit utilisé.

Tableau I. – Produits de contraste iodés

DCI	Nom commercial	Caractéristiques	Utilisation : opacification
Amidotrizoates de méglumine et de sodium	Radiosélectan® urinaire 30 % Radiosélectan® urinaire et vasculaire 76 %	PCI triiodés Haute osmolalité	Voies urinaires, système vasculaire
Ioxitalamate de sodium et de méglumine	Télébrix® 35 Télébrix® 30 méglumine Télébrix® 12 sodium	PCI triiodés Haute osmolalité	Voies urinaires, système vasculaire
Iomeprol	Ioméron® (150 → 400)	PCI triiodés Basse osmolalité	Voies urinaires, cavités corporelles, système vasculaire
Iopamidol	Iopamiron® (200 → 370)	PCI triiodés Basse osmolalité	Voies urinaires, cavités corporelles, système vasculaire
Iopentol	Ivépaque® (150 → 350)	PCI triiodés Basse osmolalité	Voies urinaires, cavités corporelles, système vasculaire
Iohexol	Omnipaque® (180 → 350)	PCI triiodés Basse osmolalité	Voies urinaires, cavités corporelles, système vasculaire
Ioversol	Optiject® (240 → 350) Optiray® (300, 350)	PCI triiodés Basse osmolalité	Voies urinaires, cavités corporelles, système vasculaire
Iopromide	Ultravist® (300,370)	PCI triiodés Basse osmolalité	Voies urinaires, cavités corporelles, système vasculaire
Iobitridol	Xenetix® (250 → 350)	PCI triiodés Basse osmolalité	Voies urinaires, cavités corporelles, système vasculaire
Iodixanol	Visipaque® (150 → 320)	PCI hexa-iodés non ioniques iso-osmolaires,	Système vasculaire, UIV, TDM, myélographie, tube digestif..
Ioxaglate de sodium et de méglumine	Hexabrix® (200, 320)	PCI hexa-iodés, non ioniques Basse osmolalité	Système vasculaire, UIV, TDM, cavités corporelles
Amidotrizoates de sodium et de méglumine	Gastrografine®	PCI triiodés hydrosolubles	Tube digestif
Ioxitalamate de méglumine	Télébrix gastro® Lipiodol® ultrafluide Télébrix hystéro®	PCI triiodés hydrosolubles	Tube digestif Lymphographie et endocrinologie Hystérographie

Mécanismes des réactions immédiates aux PCI

Des mécanismes non immunitaires étaient classiquement invoqués [1, 2, 6] :

- activation du complément du fait de l'osmolalité élevée du produit ;
- libération d'histamine des basophiles et mastocytes due à l'hyperosmolalité et la toxicité directe des molécules ;
- activation du complément par des anaphylatoxines ;
- rôle du facteur XII et du système kallikréine-kinine...

Plus récemment des IgE spécifiques des PCI ont été mises en évidence, par tests cutanés à lecture immédiate et études sérologiques [7-10].

LES RÉACTIONS RETARDÉES

L'aspect clinique est celui d'exanthème maculo-papuleux, d'eczéma ou d'urticaire, plus rarement d'érythème polymorphe, de syndrome de Lyell, d'érythème pigmenté fixe, de vasculite [3, 4, 11-13].

D'autres manifestations non dermatologiques ont été également décrites : nausées et vomissements, gêne respiratoire, bronchospasme, œdème laryngé, hypotension, malaise, fièvre, arrêt cardiaque...

Elles débutent dans un délai d'une heure à plusieurs jours après l'administration du PCI. Elles sont de description plus récente.

L'ensemble de ces manifestations est pris en compte dans les données épidémiologiques.

La fréquence estimée de survenue de ces réactions varie en fonction des protocoles (modalité de recueil des données et délais retenus) : 0,4-0,5 p. 100 en 24 heures, 1 à 4,6 p. 100 en 72 heures, 1,7 à 2 p. 100 en 1 semaine [3, 4, 11-14].

La durée des lésions varie de 1 à 7 jours. La gravité est habituellement modérée.

Les facteurs de risques n'ont pas été aussi bien isolés que pour les réactions immédiates [3, 4, 11-14].

Le facteur de risque le plus important est un antécédent de réaction retardée à un PCI avec un délai d'apparition

plus court lors de la réadministration. Parmi les autres facteurs, l'administration récente d'interleukine 2, un terrain dit « allergique », le sexe féminin, les pathologies cardiaques, rénales, hépatiques et le diabète ont été signalés. Un lupus érythémateux systémique et un traitement par hydralazine seraient des facteurs de gravité.

Selon le type de PCI

La fréquence de survenue des réactions retardées semble identique pour les PCI monomériques ioniques et non-ioniques alors que les PCI non-ioniques dimériques seraient plus souvent responsables [4, 11-14].

Physiopathologie

L'aspect clinique, les analyses histologiques des biopsies cutanées sont en faveur d'une réaction immunitaire cellulaire médiée par les lymphocytes T [4, 11].

La positivité retardée des IDR et des tests épicutanés avec les PCI incriminés est également en faveur de cette hypothèse.

EXPLORATION DES RÉACTIONS AUX PCI

L'analyse critique des manifestations et de leur délai de survenue doit orienter les explorations allergologiques. Les tests à lecture immédiate (prick-tests et IDR) peuvent détecter les réactions allergiques IgE médiées mais pas les manifestations dues à un mécanisme non immunitaire. Elles permettent d'étudier les réactions croisées. La recherche d'IgE spécifiques des PCI dans le sérum des patients ayant fait une réaction anaphylactoïde n'est pas encore une technique de routine [2, 6-10].

Les tests à lecture retardée semblent validés dans l'exploration des réactions de survenue retardée. Les IDR avec lecture retardée semblent plus sensibles que les tests épicutanés seuls. Ces tests doivent rechercher les réactions croisées comme pour les réactions immédiates [4, 11]. Mais les valeurs prédictives de ces tests restent à déterminer.

Les tests de provocation ont été proposés par certains (administration intraveineuse de 1 à 5 ml du produit de

contraste) en cas de négativité des tests cutanés.

TRAITEMENT

Le traitement des réactions induites par les PCI doit être fonction des manifestations cliniques.

En cas de réaction anaphylactoïde, il est basé sur les antihistaminiques et les corticoïdes avec surveillance des fonctions hémodynamiques comme dans le cadre d'une réaction anaphylactique.

Le traitement des réactions retardées est fonction du type d'éruption et sa gravité : dermocorticoïdes, antihistaminiques, corticothérapie générale... sont à adapter à la symptomatologie.

Le traitement préventif

Pour les réactions immédiates, il est proposé chez les patients identifiés comme étant à risque. Des protocoles, bien évalués, ont été proposés pour diminuer l'incidence de survenue des réactions immédiates de gravité modérée. Ces protocoles sont basés sur une corticothérapie par voie générale associée à un traitement anti-histaminique donnés à différents temps avant l'examen. La chronologie d'administration et les molécules varient selon les protocoles. Leur efficacité a été bien démontrée avec diminution du risque de survenue. L'utilisation d'un PCI non-ionique associée à cette prémédication réduirait le risque à 1 p. 100 [1, 2, 6, 15-17].

Mais l'utilisation large des PCI non-ioniques est freinée par leur coût.

En cas d'antécédents de réactions sévères, la possibilité d'une alternative à l'exploration radiologique classique doit être évaluée.

Pour les réactions cutanées retardées, les protocoles de prévention n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. Plusieurs observations ont été rapportées chez des patients qui avaient reçu une prémédication.

Les réactions aux désinfectants iodés

Les réactions allergiques dues à des désinfectants iodés sont rares dans la littérature.

LA POLYVINYLPIRROLIDONE IODÉE

Les applications de polyvinylpyrrolidone iodée, très largement utilisées notamment en pré- et post-opératoire, donnent rarement des manifestations allergiques. Dans la littérature, de rares observations de réaction d'hypersensibilité immédiate avec ou sans choc anaphylactique ont été rapportées après utilisation de polyvinylpyrrolidone iodée pour désinfection cutanée ou muqueuse. Dans ces observations, les tests cutanés à lecture immédiate sont positifs et dans un cas, des IgE spécifiques sériques ont pu être mises en évidence. La polyvinylpyrrolidone semble être la fraction responsable et non l'iode [18, 19].

Des réactions retardées ont également été décrites [20]. Même si la polyvinylpyrrolidone iodée est beaucoup moins irritante que l'alcool iodé, des dermatites d'irritation ont été rapportées en cas de contact prolongé. Ces réactions d'irritation sont à distinguer des réelles réactions d'hypersensibilité retardée. L'aspect peut être celui d'un eczéma classique ou être bulleux ou à type d'érythème polymorphe. Le diagnostic sera fait par les tests épicutanés réalisés après séchage avec une occlusion limitée à 24 heures ou en semi-ouvert pour éviter les tests irritatifs. Les allergènes sont soit la polyvinylpyrrolidone ou les nonoxynols (polyoxyethylene nonylphenyl ether) entrant dans la composition [21, 22].

AUTRES MÉDICAMENTS

L'iode entre également dans la composition d'autres médicaments comme l'amiodarone, L-Thyroxine pour les plus utilisés. Des réactions ont été décrites avec ces thérapeutiques, comme par exemple, pour l'amiodarone des phototoxicités, des pneumopathies d'hypersensibilité et un cas d'angioedème [23]. Le rôle de l'atome d'iode n'a pas été démontré.

En conclusion, le terme « allergie à l'iode » devrait être abandonné, les manifestations étant liés aux complexes moléculaires supportant l'atome d'iode et non à celui-ci. Pour l'avenir des patients, il serait plus intéressant de préciser le type de réaction (immé-

diate ou retardée) et le produit incriminé (nature du PCI, désinfectant iodé...) pour assurer une prévention pour les examens ultérieurs éventuels.

Références

1. Lieberman PL, Seigle RL. Reactions to radiocontrast material. Anaphylactoid events in radiology. *Clin Rev Allergy Immunol* 1999;17:469-96.
2. Leynadier F. Réactions anaphylactoïdes des produits de contraste iodés. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002;42:91-6.
3. Morcos SK, Thomsen HS. Adverse reactions to iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2001;11:1267-75.
4. Christiansen C. Late-onset allergy-like reactions to X-ray contrast media. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:333-9.
5. Cochran ST, Bomyea K, Sayre JW. Trends in adverse events after IV administration of contrast media. *Am J Roentgenol* 2001;176:1385-8.
6. Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Morisset M, Beaudouin E, Renaudin JM. Réactions anaphylactoïdes et cutanées tardives aux produits de contraste iodé : état actuel de la question-évolution des idées. *Rev Med Interne* 2001;22:969-77.
7. Laroche D, Aimone-Gastin I, Dubois F, Huet H, Gérard P, Vergnaud MC et al. Mechanisms of severe immediate reactions to iodinated material. *Radiology* 1998;209:183-90.
8. Mita H, Tadokoro K, Akiyama. Detection of IgE antibody to a radiocontrast medium. *Allergy* 1998;53:1133-40.
9. Laroche D, Namour F, Lefrancois C, Aimone-Gastin I, Romano A, Sainte-Laudy J et al. Anaphylactoid and anaphylactic reactions to iodinated contrast material. *Allergy* 1999;54 Suppl 58:13-6.
10. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Felden F. Allergy and contrast media. *Allergy* 2001;56:250-1.
11. Christiansen C, Pichler WJ, Skotland T. Delayed allergy-like reactions to X-ray contrast media : mechanistic considerations. *Eur Radiol* 2000;10:1965-75.
12. Newman B. Delayed adverse reaction to nonionic contrast agents. *Pediatr Radiol* 2001;31:597-9.
13. Pedersen SH, Svaland MG, Reiss AL, Andrew E. Late allergy-like reactions following vascular administration of radiography contrast media. *Acta Radiol* 1998;39:344-8.
14. Rydberg J, Charles J, Aspelin P. Frequency of late allergy-like adverse reactions following injection of intravascular non-ionic contrast media. A retrospective study comparing a non-ionic monomeric contrast medium with a non-ionic dimeric contrast medium. *Acta Radiol* 1998;39:219-22.
15. Greenberger PA, Patterson R. The prevention of immediate generalized reactions to contrast media in high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:867-72.
16. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW. Prevention of generalized reactions to contrast media : a consensus report and guidelines. *Eur Radiol* 2001;11:1720-8.
17. Freed KS, Leder RA, Alexander C, DeLong DM, Kliever MA. Breakthrough adverse reactions to low-osmolar contrast media after steroid premedication. *Am J Roentgenol* 2001;176:1389-92.
18. Waran KD, Munsick RA. Anaphylaxis from povidone-iodine. *Lancet* 1995;345:1506.
19. Gonzalo Garijo MA, Duran Quintana JA, Bobadilla Gonzalez P, Maiquez Asuero P. Anaphylactic shock following povidone. *Ann Pharmacother* 1996;30:37-40.
20. Ancona A, Suarez de la Torre R, Macotela E. Allergic contact dermatitis from povidone-iodine. *Contact Dermatitis* 1985;13:66-8.
21. Nishioka K, Seguchi T, Yasuno H, Yamamoto T, Tominaga K. The results of ingredient patch testing in contact dermatitis elicited by povidone-iodine preparations. *Contact Dermatitis* 2000;42:90-4.
22. Iijima S, Kuramochi M. Investigation of irritant skin reaction by 10% povidone-iodine solution after surgery. *Dermatology* 2002;204 Suppl 1:103-8.
23. Burches E, Garcia-Verdegay F, Ferrer M, Pelaez A. Amiodarone-induced angioedema. *Allergy* 2000;55:1199-200.