

Réactions croisées et produits de contraste iodés

Cross-reactions between radio contrast media

A. Barbaud^{a,*}, B. Lerondeau^a, P. Trechot^a, C. Paris^b

^a Département de dermatologie et allergologie, hôpitaux de Brabois, centre hospitalo-universitaire de Nancy, université de Lorraine, bâtiment des spécialités médicales, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

^b Service de pathologie professionnelle et risques environnementaux, hôpitaux de Brabois, centre hospitalo-universitaire de Nancy, université de Lorraine, bâtiment des spécialités médicales, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

Reçu le 19 janvier 2015 ; accepté le 24 janvier 2015

Disponible sur Internet le 3 mars 2015

Résumé

En dehors d'exceptionnels cas avec sensibilisation à tous les produits de contraste iodés (PCI), l'iode n'est pas en cause dans les réactions croisées aux PCI. Il est exceptionnel que ces patients aient des antécédents d'hypersensibilité de contact confirmée aux antiseptiques iodés. Les réactions croisées ne suivent pas la classification chimique classique des PCI en monomères ou dimères ioniques ou non ioniques. Par contre les réactions croisées semblent plus fréquentes au sein de certains sous-groupes A (ioxitalamate, iopamidol, iodixanol, ioversol, iomeprol, iohexol) et B (iobitridol, ioxaglate), d'une classification de l'hypersensibilité que nous proposons et qui ne correspond pas à la classification chimique classique des PCI. Dans le groupe A des PCI, l'épitope pourrait être la chaîne [N-méthyl- (2, 3-dihydroxypropyle) carbamoyl], cette dernière pouvant être retrouvée dans d'autres médicaments comme le buzépidé métioldure ou certaines céphalosporines de 2^e génération.

© 2015 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Produits de contraste iodés ; Iode ; Tests intradermiques médicamenteux ; Réactions croisées

Abstract

Cross-reactions between radio contrast media (RCM) do not follow the current chemical classification. A classification based on cross-reactions with three RCM subgroups A (ioxitalamate, iopamidol, iodixanol, ioversol, iomeprol, iohexol) and B (iobitridol, ioxaglate), characterized by a lateral determinant ([N-methyl- (2, 3-dihydroxypropyle) carbamoyl chain]) would be more appropriate to explain cross-reactivity in patients (mainly in those with delayed reactions), and in previously published studies. Iodine is rarely the eliciting compound. Rechallenge after skin tests is advised for all patients, and using RCM belonging to different cross-reactivity subgroups. Further studies are required to determine if the high frequency of hypersensitivity reactions that occur after the first administration of RCM might be due to a previous sensitization to other drugs containing carbamoyl chains.

© 2015 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Radio contrast media; Iodine; Drug; Intradermal tests; Cross-reactions

Les produits de contraste iodés (PCI) sont utilisés depuis les années 50, avec une estimation de 75 millions d'injections annuelles dans le monde. Des effets indésirables toxiques sont fréquents, tels que des nausées, des vomissements, flushs

et réactions au site d'injection, mais ils ont diminué depuis l'utilisation de PCI de 3^e génération, moins hyperosmolaires que les plus anciens. Toutefois, les injections de PCI seraient accompagnées de 1 à 3 % de réactions immédiates ou retardées [1].

La physiopathologie des accidents allergiques n'est pas totalement élucidée, mais certaines réactions immédiates pourraient être IgE médiées tandis que les réactions cutanées retardées

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : a.barbaud@chu-nancy.fr (A. Barbaud).

Tableau 1
Classification chimique usuelle des produits de contraste iodés.

Dci	Osmolalité	Viscosité
<i>Monomères ioniques tri-iodés de haute osmolalité</i>		
Amidotriazoate	2100	8,9
Ioxitalamate	1710	5,2
<i>Dimères ioniques hexa-iodés de basse osmolalité</i>		
Ioxaglate		
<i>Monomères non ioniques tri-iodés de basse osmolalité</i>		
Iopamidol	616	4,7
Iohexol	640	6,1
Ioméprol	521	4,5
Iopentol	640	6,5
Ioversol	630	5
Iopromide	607	4,6
Iobitridol	695	6
<i>Dimères non ioniques hexa-iodés iso-osmolaires</i>		
Iodixanol	290	114

pourraient être dues à une hypersensibilité cellulaire T retardée (HSR) [2]. Les HSR sont le plus souvent des exanthèmes maculo-papuleux mais les PCI ont été impliqués dans des érythèmes pigmentés fixes ou dans des *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS) [3]. La classification chimique des PCI est basée sur leurs propriétés physicochimiques et tient compte de leur ionicité, osmolalité, viscosité, hydrophilie, contenu en iode et leur pH. Un noyau benzénique tri-iodé est partagé par tous les PCI avec trois atomes d'iode liés de façon covalente. Les radicaux substitués dans les trois autres positions du noyau benzène conduisent à des propriétés différentes telles que l'hydrophilie et la viscosité [4].

Les PCI sont divisés en quatre classes chimiques (Tableau 1) [5]. Les composés comprennent soit un cycle benzénique tri-iodé (monomère) ou 2 cycles benzéniques tri-iodés, liés par un groupe fonctionnel organique (dimères). La teneur ionique dépend de la présence (ionique) ou absence (non ionique) d'un groupe fonctionnel carboxylate (-COO) avec une chaîne latérale organique [5]. Il existe donc 4 groupes : les monomères ioniques tri-iodés de haute osmolalité (MI), les dimères ioniques hexa-iodés de basse osmolalité (DI), les monomères non ioniques tri-iodés de basse osmolalité (MNI) et les dimères non ioniques hexa-iodés iso-osmolaires (DNI).

Les patients ayant une hypersensibilité peuvent être explorés par tests cutanés *prick tests* et surtout tests intradermiques (IDR) pour les réactions immédiates [1], *patch tests* pour les réactions retardées [1,2], y compris les DRESS [3].

Les réactions croisées chez les sujets sensibilisés sont fréquentes. Dans une étude rétrospective réalisée à Nancy (Lerondeau B. et al., communication personnelle, congrès francophone d'allergologie 2014), parmi 340 patients qui dans les suites d'une suspicion d'hypersensibilité aux PCI avaient eu des tests cutanés avec 9 PCI, suivis de réintroduction, 97 sujets (42 hommes, 55 femmes, âge moyen 63,9 ans, 24–89 ans) avaient au moins un test cutané positif ou dans 25 % des cas une réintroduction positive. Des réactions croisées entre PCI étaient retrouvées chez 65/97 (67 %) patients. Dans l'étude de Vernassiere et al. [6], 46 % des patients ($n = 7/15$) avaient des réactions croisées entre MNI et DNI dans 5 cas, MI dans 3 cas,

DI dans 2 cas, DNI et MI dans 4 cas et DNI et DI dans 1 cas. Dans l'étude de Torres et al., 13/34 patients (38 %) avaient des réactions croisées [7].

1. L'iode est très rarement le composant en cause dans les réactions croisées

Les épitopes responsables de réactions croisées n'ont pas encore été identifiés, mais il ne s'agit qu'exceptionnellement de l'iode. Rappelons si cela est encore nécessaire, que l'allergie à tous les produits contenant de l'iode n'existe pas. Dans les hypersensibilités immédiates à la povidone iodée (PVI), c'est la macromolécule povidone qui est en cause. Dans les hypersensibilités alimentaires aux poissons, la parvalbumine est l'allergène majeur, quant aux crustacés, il s'agit de la tropomyosine.

Les 97 patients de Nancy ont été testés en parallèle avec les résidus de fabrication potentiels ou excipients de certains PCI. Il s'agissait de la PVI (10 % dans l'eau) et des excipients : trométamol, EDTA di-sodique, l'édétate de calcium. Les *patch tests* avec la PVI étaient positifs chez 5/87 patients, seulement 2 patients avaient des tests positifs à la fois à la PVI et aux PCI. Il n'y avait aucun lien statistiquement significatif entre les hypersensibilités aux PCI et aux antiseptiques iodés. Enfin, chez 7/97 patients (7,2 %), l'interrogatoire retrouvait un antécédent de mauvaise tolérance cutanée aux antiseptiques iodés avec un *patch test* positif à la PVI dans seulement 1 cas (à 1 % dans l'eau).

Scherer et al. [8] ont réalisé des tests de provocation orale au Lugol (iodure de potassium) à 5 % (75 à 300 mg équivalent iode) chez 9 patients avec antécédent de réaction immédiate (seuls 2 d'entre eux avaient des IDR positives) et 10 cas de réactions retardées (tous avec tests cutanés positifs). Le test de provocation orale au Lugol était positif chez un patient urticarien (avec tests cutanés négatifs aux PCI) et 2 cas de réactions retardées. Les deux patients avec HSR avaient réagi à tous les PCI explorés en tests cutanés. Cette sensibilisation à tous les PCI pourrait donc être expliquée par l'iode.

Si la sensibilisation systémique à l'iode est rarement en cause dans les hypersensibilités aux PCI, les excipients ne sont pas plus responsables des allergies croisées. Parmi les 340 cas de Nancy, 3 patients avaient un test cutané positif à un excipient isolément sans test positif à un PCI (2 cas avec EDTA calcique et 1 cas avec le trométamol) et ce, sans pertinence clinique.

Dans un autre cas le patient avait des tests positifs avec le trométamol et 6 PCI. Mais le trométamol n'expliquait pas les réactions croisées car la plupart des PCI avec tests positifs ne contenait pas cet excipient.

2. Les réactions croisées ne respectent pas la classification chimique usuelle des PCI

Dans l'étude de Vernassiere et al. [6], 7 patients avaient des réactions croisées, entre MNI et DNI dans 5 cas, dans le groupe des MI dans 3 cas, dans le groupe des DI dans 2 cas, entre DNI et MI dans 4 cas et DNI et DI dans 1 cas.

Brockow et al. [1] ont rapporté des réactions croisées entre DNI (iodixanol) et MNI (iohexol, ioméprol, ioversol) dans 11 cas de réactions immédiates et 2 cas d'HSR.

Tableau 2

Profils des réactions croisées entre PCI parmi 97 patients sensibilisés aux produits de contraste iodés dont 65 avaient des réactions croisées (étude nancéenne). Monomères ioniques tri-iodés de haute osmolalité (MI), dimères ioniques hexa-iodés de basse osmolalité (DI), monomères non ioniques tri-iodés de basse osmolalité (MNI), dimères non ioniques hexa-iodés iso-osmolaires (DNI).

	MI	DI	MNI	DNI
MI	2 cas			
DI	1 cas			
MNI	38 cas	29 cas	93 cas	
DNI	9 cas	13 cas	65 cas	

Akiyama et al. [9] ont insisté sur l'ionocité des PCI, retrouvant parmi 58 cas de réactions aux PCI, 51,7 % de réactions croisées entre PCI non ioniques et seulement 2 % entre PCI ioniques et non ioniques.

Les résultats des tests positifs obtenus chez les 65/97 patients de l'étude nancéenne ont été étudiés par la méthode statistique d'analyse des correspondances multiples. Les résultats des réactions croisées observées en fonction de la classification chimique classique des PCI sont rapportés dans le Tableau 2. Les réactions à un RCM non ionique étaient plus fréquentes que celles dues à un PCI ionique, ceci pouvant être lié à la plus grande utilisation actuelle des produits non ioniques. Par analyse des correspondances multiples, nous avons observé des réactions croisées dans le groupe des MNI (93 cas) mais il existait aussi 65 cas de réactions associées entre MNI et DNI. Cette étude montrait donc que la classification chimique ne permet pas de prévoir les réactions croisées entre PCI.

L'étude statistique plus poussée a permis de distinguer des groupes de PCI au sein desquels les réactions croisées étaient fréquentes de façon statistiquement significative. Nous avons ainsi distingué deux groupes homogènes de PCI A et B dans lesquels les réactivités croisées étaient plus fréquentes (Tableau 3). Cette classification était reproductible chez les patients appartenant au sous-groupe « retardé », mais moins robuste pour ceux du groupe « réactions immédiates ».

Deux études antérieures ont rapporté des réactions croisées fréquentes (17,5 %, $n = 34$ à 27 %, $n = 22$) entre l'iodixanol et l'iohexol (groupe A), l'iohexol étant le monomère d'iodixanol [7,10]. Hasdenteufel et al. [10] ont rapporté que parmi

Tableau 3

Classification regroupant les molécules entre lesquelles les réactions croisées sont fréquentes. Monomères ioniques tri-iodés de haute osmolalité (MI), dimères ioniques hexa-iodés de basse osmolalité (DI), monomères non ioniques tri-iodés de basse osmolalité (MNI), dimères non ioniques hexa-iodés iso-osmolaires (DNI).

Groupe A	Groupe B	Groupe C
Ioxitalamate (MI)	Iobitridol (MNI)	Amidotrizoate (MI)
Iopamidol (MNI)	Ioxaglate (DI)	
Iodixanol (DNI)		
Iomeprol (MNI)		
Ioversol (MNI)		
Ioexol (MNI)		
Iopromide		

22 patients sensibilisés à l'iodixanol (groupe A) seulement deux avaient une réaction croisée avec l'iobitridol (groupe B).

Pour expliquer les réactions croisées dans le groupe A, il faut noter que la plupart des molécules de ce groupe comportent sur le noyau benzénique tri-iodé, deux chaînes latérales identiques, N- (2, 3-dihydroxypropyle) carbamoyl. La chaîne carbamoyl pourrait être l'épitope en cause dans les réactions croisées entre PCI du groupe A.

Le groupe B comprend l'ioxaglate (DI) et l'iobitridol (MNI). Nous n'avons pas retrouvé de substratum chimique pour expliquer les réactions croisées plus fréquentes entre ces deux PCI. L'amidotrizoate et l'ioxitalamate (MI) ne semblaient pas appartenir à un quelconque groupe et ne croisaient pas entre eux. Par ailleurs l'iopromide peu exploré dans notre étude ne pouvait pas être classé de façon précise. Compte tenu de sa structure chimique il pourrait appartenir à la classe A.

Nous suggérons que l'iobitridol ne fait pas partie du groupe A en raison de la présence d'un groupe méthyle associé à la chaîne latérale [N-méthyl- (2, 3-dihydroxypropyle) carbamoyl] dans sa structure, ce qui peut modifier la conformation moléculaire de la chaîne latérale et entraîner une reconnaissance antigénique différente.

Cette nouvelle classification proposée doit être confirmée sur des études prospectives. Nous suggérons de réaliser après tests cutanés, une réintroduction d'un PCI du groupe B chez un patient ayant réagi à un PCI du groupe A.

Enfin, notre étude a confirmé la grande fréquence de survenue de sensibilisation révélée lors de la première injection d'un PCI. C'était le cas chez 22 de nos 97 patients (23 %) et 49,5 % ; (99/200) des patients inclus dans une étude multicentrique rétrospective européenne [1]. Nous avons donc recherché si la chaîne carbamoyl présente dans les PCI du groupe A était retrouvée dans l'environnement. Si elle ne l'est pas dans les aliments, elle est par contre présente dans certains médicaments comme le buzépidé métioldure et certaines céphalosporines de 2^e génération.

3. En conclusion

En dehors d'exceptionnels cas avec sensibilisation à tous les PCI, l'iode n'est pas en cause dans les réactions croisées aux PCI. Il est rare que ces patients aient des antécédents d'hypersensibilité de contact confirmée aux antiseptiques iodés. Les réactions croisées semblent plus fréquentes au sein de certains sous-groupes A et B d'une classification de l'hypersensibilité que nous proposons et qui ne correspond pas à la classification chimique classique des PCI. Dans le groupe A des PCI, l'épitope pourrait être la chaîne [N-méthyl- (2, 3-dihydroxypropyle) carbamoyl], cette dernière pouvant être retrouvée dans d'autres médicaments comme le buzépidé métioldure ou certaines céphalosporines de 2^e génération.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Brockow K, Romano A, Aberer W, Bircher A, Barbaud A, Bonadonna P, et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media—a European multicenter study. *Allergy* 2009;64:234–41.
- [2] Antunez C, Barbaud A, Gomez E, Audonnet S, Lopez S, Guéant-Rodriguez R-M, et al. Recognition of iodixanol by dendritic cells increases the cellular response in delayed allergic reactions to contrast media. *Clin Exp Allergy* 2011;41:657–64.
- [3] Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, et al. The behalf of the Toxidermies group of the French Society of Dermatology. A multicenter study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 2013;168:555–62.
- [4] Dewachter P, Tréchet P, Mouton-Faivre C. L'allergie à l'iode : le point sur la question. *Rev Fr All Immunol* 2005;45:476–88.
- [5] 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.
- [6] Vernassiere C, Tréchet P, Commun N, Schmutz J-L, Barbaud A. Low negative predictive value of skin tests in investigating delayed reactions to radio-contrast media. *Contact Dermatitis* 2004;50:359–66.
- [7] Torres MJ, Gomez F, Doña I, Rosado A, Majorga C, Garcia I, et al. Diagnostic evaluation of patients with nonimmediate cutaneous hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2012;67:929–35.
- [8] Scherer K, Harr T, Bach A, Bircher AJ. The role of iodine in hypersensitivity reactions to radiocontrast media. *Clin Exp Allergy* 2009;40:468–75.
- [9] Akiyama M, Nakada T, Sueki H, Fujisawa R, Iijima M. Drug eruption caused by non-ionic iodinated X-ray contrast media. *J Acad Radiol* 1998;5:s159–61.
- [10] Hasdenteufel F, Waton J, Cordebar V, Studer M, Collignon O, Luyasu S, et al. Delayed hypersensitivity reactions caused by iodixanol: an assessment of cross-reactivity in 22 patients. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1356–7.