



UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Réactions immédiates aux produits de contraste iodés :**  
**prévalence de l'hypersensibilité IgE-médiée**

Présentée et soutenue publiquement le mardi 22 octobre à 18 h  
au Pôle Formation

**Par Juliette CARON**

---

**JURY**

**Présidente:**

**Madame le Professeur Cécile CHENIVESSE**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Luc DEFEBVRE**

**Monsieur le Docteur François PONTANA**

**Monsieur le Docteur Tomas MORALY**

**Directrice de Thèse :**

**Madame le Docteur Christine DELEBARRE**

---

## **AVERTISSEMENT**

**« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs. »**

## Table des matières

<b>Liste des abréviations</b>	<b>15</b>
<b>Résumé</b>	<b>2</b>
<b>Introduction</b>	<b>3</b>
<b>I. Les produits de contraste iodés</b>	<b>3</b>
1. Généralités	3
2. Histoire des PCI	3
a) Le LIPIODOL®	3
b) Les produits de contraste iodés hydrosolubles	4
3. Propriétés physico-chimiques des produits de contraste iodés hydrosolubles	5
4. Voies d'administration des produits de contraste iodés	6
<b>II. Les réactions indésirables après administration de produits de contraste iodés</b>	<b>7</b>
1. Épidémiologie	7
2. Étiologies des réactions indésirables après administration de produit de contraste iodés	7
a) La toxicité directe des produits de contraste iodés	9
b) L'hypersensibilité aux produits de contraste iodés	9
c) Les réactions sans lien avec les produits de contraste iodés	11
<b>III. L'hypersensibilité IgE-médiée aux produits de contraste iodés</b>	<b>12</b>
1. Définition	12
2. Épidémiologie des réactions d'hypersensibilité IgE-médiée	12
3. Facteurs de risque spécifiques aux réactions d'hypersensibilité IgE-médiée aux PCI	13
4. Physiopathologie	13
a) La phase de sensibilisation à l'allergène (figure 3)	14
b) La phase de réactivation du système immunitaire (figure 4)	14
5. Arguments en faveur d'une hypersensibilité IgE-médiée aux produits de contraste iodés	15
a) Les tests cutanés	15
b) Élévation de la tryptase et de l'histamine plasmatiques	15
c) Test d'activation des basophiles	15

6.	L'allergène en cause dans l'hypersensibilité IgE-médiée aux produits de contraste iodés	16
a)	Allergène non identifié	16
b)	Allergène et phase de sensibilisation	16
c)	Allergène et réactions croisées	16
d)	Allergène et iode	17
7.	Diagnostic d'une hypersensibilité IgE-médiée aux produits de contraste iodés	18
a)	Tests cutanés de référence : les prick-tests et les intradermoréactions	18
b)	Autres tests	20
c)	Quels sont les produits de contraste à tester ? (figure 7)	21
d)	Délai recommandé entre la réaction et la réalisation des tests cutanés	23
<b>IV.</b>	<b>L'hypersensibilité immédiate non IgE-médiée</b>	<b>24</b>
1.	Définition et diagnostic	24
2.	Physiopathologie	24
3.	Clinique	24
<b>V.</b>	<b>Prévention des réactions immédiates en radiologie</b>	<b>25</b>
1.	Indication des examens radiologiques	25
2.	Le choix du produit de contraste iodé	25
3.	Prémédication des patients aux antécédents de réaction immédiate aux produits de contraste iodés	27
a)	Réactions d'hypersensibilité immédiates allergiques (IgE-médiées)	27
b)	Réactions d'hypersensibilité immédiates non allergiques (non IgE-médiées)	27
c)	Recommandations américaines	27
4.	Breakthrough reactions	29
<b>VI.</b>	<b>Objectifs de l'étude</b>	<b>29</b>
1.	Objectif principal	29
2.	Objectifs secondaires	29
	<b><i>Matériels et Méthodes</i></b>	<b>30</b>
<b>I.</b>	<b>Méthode</b>	<b>30</b>
<b>II.</b>	<b>Technique de recueil des données</b>	<b>30</b>

---

1. Population	30
a) Mode de recrutement des patients	30
b) Critères d'inclusion	30
c) Critères d'exclusion	31
2. Données personnelles collectées	31
a) Méthode de recueil des données	31
b) Données personnelles collectées dans le dossier patient	31
c) Données personnelles collectées auprès du patient ou du médecin traitant à distance des tests cutanés	33
<b>III. Analyse statistique de l'étude</b>	<b>34</b>
1. Réalisation de l'analyse statistique	34
2. Analyse statistique des objectifs de l'étude	34
a) Objectif principal : la prévalence de l'hypersensibilité IgE-médiée aux PCI	34
b) Objectifs secondaires de l'étude	34
3. Gestion des données manquantes	35
<b>IV. Éthique</b>	<b>35</b>
1. Accord du Comité Interne d'Éthique de la Recherche (CIER)	35
2. Accord de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL)	36
3. Information aux patients concernant l'utilisation de leurs données à des fins de recherche	36
<b>Résultats</b>	<b>37</b>
<b>I. Description de la population</b>	<b>37</b>
<b>II. Objectif principal : la prévalence de l'HS IgE-médiée aux PCI</b>	<b>39</b>
<b>III. Objectifs secondaires</b>	<b>42</b>
1. Facteurs de risque associés à l'hypersensibilité IgE-médiée aux produits de contraste iodés : comparaison des populations allergiques et non allergiques	42
2. Valeur prédictive négative des tests cutanés	44
a) Patients réexposés aux PCI (figure 12)	44
b) Patients réexposés aux PCI avec réaction immédiate	46

---

c) Calcul de la valeur prédictive négative _____	47
3. Résultats des tests cutanés répétés sur une deuxième journée chez certains patients avec un antécédent de réaction immédiate ancienne aux produits de contraste iodés _____	47
<b><i>Discussion</i></b> _____	<b>49</b>
<b>I. Discussion autour des principaux résultats de l'étude</b> _____	<b>49</b>
1. Objectif principal : Prévalence de l'hypersensibilité IgE-médiée _____	49
2. Objectifs secondaires : _____	50
a) Facteurs de risque associés à l'hypersensibilité IgE-médiée aux produits de contraste iodés ____	50
b) Valeur prédictive négative des tests cutanés _____	50
c) Intérêt de réaliser une deuxième journée de tests cutanés _____	51
<b>II. Validité de l'étude</b> _____	<b>52</b>
1. Forces de l'étude _____	52
2. Faiblesses de l'étude _____	53
<b>III. Conclusion et perspectives de l'étude</b> _____	<b>55</b>
<b><i>Bibliographie</i></b> _____	<b>57</b>
<b><i>Annexe 1: Questionnaire téléphonique standardisé</i></b> _____	<b>64</b>
<b><i>Annexe 2: Analyse rétrospective des cas de réactions immédiates lors de la réexposition aux PCI</i></b> _____	<b>65</b>
<b><i>Annexe 3: Conduite à tenir proposée en cas d'antécédent de réaction immédiate à un PCI connu.</i></b> _____	<b>67</b>
<b><i>Annexe 4: Conduite à tenir proposée en cas d'antécédent de réaction immédiate à un PCI inconnu.</i></b> _____	<b>68</b>

## Liste des abréviations

- Anti-H1 *Antagonistes des récepteurs à l'histamine de type H1*
- ARA II *antagonistes du système rénine-angiotensine de type II*
- CIER *Comité Interne d'Éthique de la Recherche*
- CNIL *Commission nationale de l'informatique et des libertés*
- HS *Hypersensibilité*
- IDR *Intradermoréaction*
- IEC *Inhibiteur de l'enzyme de conversion*
- IgE *immunoglobulines E*
- IRM *Imagerie par Résonance Magnétique*
- MR *Méthodologie de référence*
- PCI *Produits de Contraste Iodés*
- PT *Prick-test*
- SFR *Société Française de Radiologie*
- VPN *Valeur prédictive négative*

## Résumé

**Introduction** — Les produits de contraste iodés (PCI) peuvent occasionner des réactions immédiates après leur injection. Un mécanisme immunologique d'hypersensibilité (HS) IgE-médiée, dit « allergique », en est parfois la cause. Nous avons étudié la prévalence de cette HS parmi les patients ayant présenté une réaction immédiate après injection de PCI.

**Matériels et Méthodes** — Étude observationnelle, rétrospective, monocentrique. Tous les patients adressés consécutivement entre Janvier 2010 et Juin 2019 dans notre service d'allergologie pour suspicion d'allergie aux PCI ont été recrutés. Nous avons inclus les patients ayant réalisé des tests cutanés après une réaction immédiate au PCI. L'anamnèse, les antécédents médicaux, les résultats des tests cutanés ont été collectés dans le dossier patient. Une HS IgE-médiée au PCI était diagnostiquée lorsque le prick-test pur ou les intradermoréactions diluées ( $10^{-5}$  à  $10^{-1}$ ) étaient positives.

**Résultats** — Parmi les 85 patients inclus, une HS IgE-médiée a été diagnostiquée chez 7 patients (8,2%). Une allergie croisée a été mise en évidence chez 2 patients entre l'iodixanol, l'iohexol et l'ioversol et entre l'iodixanol et l'ioxitalamate. En analysant la prévalence de l'HS IgE-médiée en fonction du grade de sévérité de la réaction initiale, celle-ci était de 4,2 % (2 cas sur 48) pour les réactions de grade I, de 10,7 % (3 cas sur 28) pour les réactions de grade II, de 22% (2 cas sur 9) pour les réactions de grade III. Aucune différence significative ( $p>0,17$ ) n'a été observée entre les groupes de patients allergiques et non allergiques concernant le sexe, l'âge, les antécédents médicaux, le mode d'administration du PCI lors de la réaction immédiate initiale.

**Discussion** — La faible prévalence de l'HS IgE-médiée chez les patients avec réactions immédiates aux PCI, soit 1 cas sur 10, ne doit pas être un frein à la réalisation du bilan allergologique. Celui-ci permet de conseiller les patients sur la conduite à tenir en cas de nouvelle injection de PCI.



## Introduction

### I. Les produits de contraste iodés

#### 1. Généralités

Les Produits de Contraste Iodés (PCI) sont utilisés quotidiennement en imagerie à rayons X. Ils permettent d'améliorer le contraste en rehaussant les structures anatomiques pour obtenir une meilleure détection lésionnelle lors de scanners, d'angiographies ou encore lors de gestes d'infiltration intra-articulaire (1). Ils sont majoritairement hydrosolubles hormis le LIPIODOL® et ses dérivés (2).

#### 2. Histoire des PCI

##### a) *Le LIPIODOL®*

Introduite à partir de 1921, la première substance organique iodée à usage radiodiagnostique est le LIPIODOL®. Cette huile iodée est composée d'esters éthyliques d'acides gras iodés issus de l'huile d'œillette, une huile de graines de pavot. A la fin des années 20, ce produit était utilisé par voie intra-cavitaire (vessie, utérus, bronches), mais principalement par voie sous arachnoïdienne. La myélographie au LIPIODOL® était l'examen de référence pour la détection des affections intra-rachidiennes. Il permettait de mettre en évidence des compressions médullaires ou encore des tumeurs intra-rachidiennes. La myélographie a, de nos jours, disparu au profit de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). Progressivement, le LIPIODOL® a été remplacé par des PCI hydrosolubles, en raison d'une toxicité moins élevée. Les indications actuelles du LIPIODOL® sont restreintes : la lymphographie et certaines utilisations spécifiques en radiologie interventionnelle comme la chimio-embolisation hépatique

lipiodolée (2).

***b) Les produits de contraste iodés hydrosolubles***

A partir de 1953, ce sont les PCI hydrosolubles qui inondent le marché mondial. Ces composés organiques comprennent un noyau aromatique benzénique et des atomes d'iode. Ils ont l'avantage de pouvoir être injectés par voie intravasculaire. En raison de sa masse atomique élevée, l'atome d'iode permet l'absorption des rayons X (3). Afin d'obtenir la meilleure opacification possible lors des examens, la concentration en iode de ces produits doit être importante. Les premiers PCI, tel que l'ioxitalamate (TELEBRIX®), sont hyperosmolaires. L'osmolarité est définie par le nombre de moles de particules en solution dans 1 litre de solution. Ces produits, hypertoniques par rapport au plasma, occasionnent de nombreux effets indésirables lorsqu'ils sont injectés par voie intravasculaire. L'hypertonie favorise, notamment, l'hypotension par une vasodilatation vasculaire périphérique et des douleurs sur les trajets vasculaires lors de l'injection (4). Le défi est alors de diminuer les effets indésirables des PCI en diminuant leur osmolarité tout en conservant une opacification satisfaisante.

Des PCI hydrosolubles à plus faible osmolarité sont commercialisés à partir de 1979 : iohexol (OMINIPAQUE®), iobitridol (XENETIX®), ioversol (OPTIRAY®), iopamidol (IOPAMIRON®). Malgré la diminution de l'osmolarité, les effets indésirables lors des injections de PCI persistent (4)(5).

L'ensemble des points détaillés dans cette thèse concerne les PCI hydrosolubles.

### 3. Propriétés physico-chimiques des produits de contraste iodés hydrosolubles

Les PCI se différencient entre eux par leurs propriétés physico-chimiques (Figure 1) : leur polymérisation (monomère ou dimère), leur ionicité (ionique ou non ionique) et leur osmolarité (iso-osmolarité, faible osmolarité, hyperosmolarité).

Polymérisation	Monomère		Dimère	
Ionicité	Ionique	Non ionique	Ionique	Non ionique
Osmolarité (mOsm/kg)	Hyperosmolaire 1500-2200	Faible osmolarité 600-800	Faible osmolarité 600-800	Iso-osmolaire < 300
Principaux produits commercialisés en France	<b>ioxitalamate</b> TELEBRIX®	<b>lobitridol</b> XENETIX® <b>iohexol</b> OMNIPAQUE® <b>ioméprol</b> IOMERON® <b>iopamidol</b> IOPAMIRON® <b>iopromide</b> ULTRAVIST® <b>loversol</b> OPTIJECT® OPTIRAY®	<b>ioxaglate</b> HEXABRIX®	<b>Iodixanol</b> VISIPAQUE®

Figure 1. Classification des PCI hydrosolubles en fonction de leurs propriétés physico-chimiques

#### 4. Voies d'administration des produits de contraste iodés

Les PCI s'administrent principalement par voie intravasculaire (intraveineuse ou intra-artérielle). D'autres voies sont fréquemment utilisées : intra-articulaire, orale, intra-cavitaire (intra-utérine, intra-rectale, intra-vésicale) (1). Il n'existe pas de passage intracellulaire. Lorsqu'ils sont injectés en intravasculaire, les produits sont inertes et soumis aux seules forces osmotiques. Leur taille permet une diffusion à travers les membranes basales capillaires selon un gradient de concentration, à l'exception de la barrière hémato-encéphalique saine (6). Grâce à ces propriétés physicochimiques, les PCI sont rapidement éliminés par voie rénale (99%) limitant ainsi les effets indésirables causés par leur toxicité. En cas d'insuffisance rénale, l'élimination est rénale (80%) et biliaire (20%) (7). La demi-vie des PCI dans l'organisme est de 60 à 120 minutes chez un patient à la fonction rénale normale. Lorsque l'administration est intra-articulaire, le produit est éliminé plus lentement par le système lymphatique (1).

## II. Les réactions indésirables après administration de produits de contraste iodés

### 1. Épidémiologie

La survenue de réactions indésirables après injection de PCI est actuellement estimée entre 0,4% et 8% selon le PCI utilisé (7)(8)(9)(10). Elles sont plus fréquentes lors de l'utilisation de PCI ioniques, de moins en moins administrés au profit des PCI non ioniques (11). Cependant, l'utilisation de PCI non ioniques ne garantit pas l'absence de réaction après injection. Dans une étude nationale coréenne récente, l'incidence des réactions indésirables était significativement ( $p < 0,001$ ) plus importante pour l'iomeprol (0,70%) et l'iopromide (0,59%) parmi la classe des monomères non ioniques. Aucun mécanisme physiopathologique n'expliquait ces résultats (12).

### 2. Étiologies des réactions indésirables après administration de produit de contraste iodés

L'apparition de ces réactions non souhaitables est multifactorielle (13) (Figure 2).

On distingue 3 étiologies principales :

- La toxicité directe des PCI
- L'hypersensibilité (HS) immédiate ou retardée aux PCI
- Les réactions sans lien avec les PCI

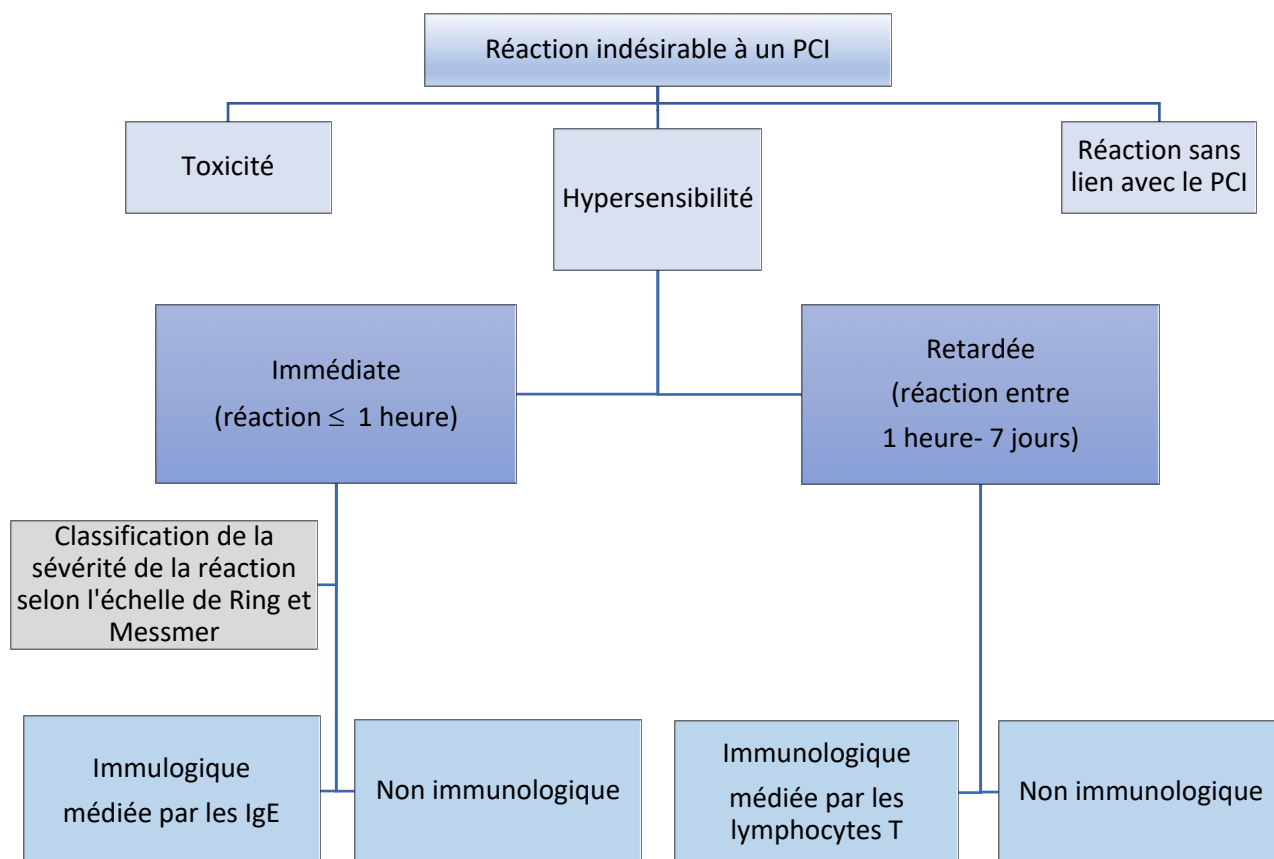


Figure 2. Classification des différents types de réactions indésirables aux PCI. Adaptation d'après le schéma de Brockow et al. (13)

**a) La toxicité directe des produits de contraste iodés**

Les réactions liées à la toxicité directe des PCI sont dépendantes de la dose administrée. Les PCI sont, par exemple, néphrotoxiques à forte dose. Des cas de nécroses médullaires rénales ont été décrits lors d'injection de PCI à plus de 3ml/kg. Il existe un effet toxique sur les cellules du système tubulaire et une diminution de la perfusion rénale (3)(14). En routine clinique, la posologie du PCI injecté varie habituellement entre 1ml/kg et 1,5ml/kg selon le PCI utilisé et l'indication de l'examen. L'amélioration récente de certaines techniques radiologiques permet de diminuer le volume et/ou la concentration de PCI injecté en maintenant un niveau d'opacification satisfaisant, notamment par l'utilisation de techniques scanographiques double énergie (15)(16).

**b) L'hypersensibilité aux produits de contraste iodés**

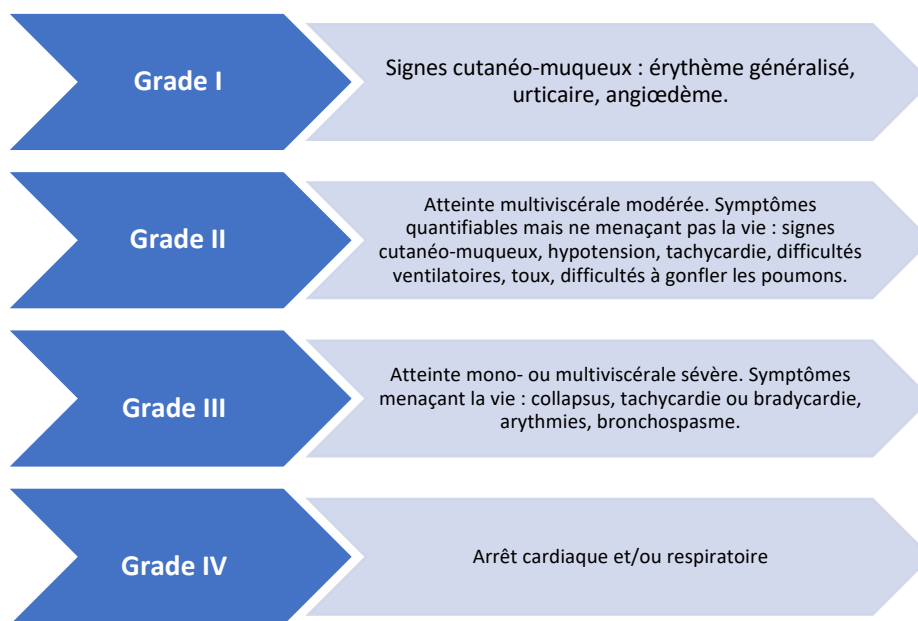
Les réactions peuvent être déclenchées par une HS aux PCI. Dans ce cas, l'exposition à un PCI, à une dose considérée non toxique pour un individu donné, est responsable de symptômes et de signes cliniques indésirables (17).

*On distingue les réactions d'HS immédiates et retardées.*

- Les réactions immédiates d'hypersensibilité

Les réactions d'HS sont dites « immédiates » si elles surviennent dans l'heure de l'administration du PCI. Leur sévérité est classiquement évaluée par l'échelle de Ring et Messmer (Tableau 1) (18) (19). Les réactions de grade I sont les plus fréquentes. Par exemple, dans l'étude CIRTACI, étude prospective multicentrique sur les réactions immédiates aux produits de contraste, 55,9% des réactions aux PCI étaient de grade I (20).

Tableau 1. Échelle de Ring et Messmer : échelle de sévérité des réactions d'hypersensibilité immédiates



- Les réactions retardées d'hypersensibilité

Les réactions « retardées » d'HS sont celles qui surviennent entre une heure et sept jours après l'injection de PCI (3)(21). Elles semblent survenir moins fréquemment que les réactions immédiates. En Corée, sur 11 712 796 injections de PCI entre 2014 et 2016, 44 467 cas de réaction immédiate ont été décrits contre seulement 5 725 cas de réaction retardée (12).

*Comme décrit dans la figure 2, ces deux types de réactions peuvent être d'origine allergique ou non allergique.*

- Allergie et hypersensibilité

Une réaction d'HS est dite « allergique » quand il existe un mécanisme immunologique prouvé (17). La plupart de ces manifestations d'HS ont longtemps été considérées comme idiosyncratiques ou pseudo-allergiques, car indépendantes de la dose, imprévisibles et peu sévères (22)(23). De récentes études mettent en évidence un authentique mécanisme immunologique chez certains patients, notamment une implication des isotopes E des



immunoglobulines (IgE) en cas de réactions immédiates (20)(24)(25)(26) ou de lymphocytes T en cas de réactions retardées (27)(28). En cas de réexposition aux PCI, ces patients « allergiques » sont à risque de récurrence mettant en jeu le pronostic vital (17).

- L'anaphylaxie

L'anaphylaxie est une réaction d'HS sévère, généralisée, menaçant le pronostic vital. En 2001, un groupe d'experts européens différencie l'anaphylaxie « allergique » et « non allergique ». Le diagnostic d'anaphylaxie n'est pas physiopathologique, mais clinique. Le terme anaphylaxie « allergique » doit être utilisé quand un mécanisme immunologique a été prouvé. Dans les autres situations, il est préférable d'utiliser le terme anaphylaxie « non allergique » à la place de réaction « anaphylactoïde » (17).

***c) Les réactions sans lien avec les produits de contraste iodés***

Certaines réactions indésirables peuvent être concomitantes à l'administration de PCI sans qu'il n'y ait aucun lien (21). Lors de réactions immédiates où plusieurs molécules ont été administrées, le PCI n'est pas toujours en cause.

C'est le cas du syndrome de Tachon. Il s'agit d'une réaction causée par les corticoïdes locaux lors d'infiltrations intra-articulaires. Ce syndrome peut mimer une réaction d'HS aux PCI. Les symptômes se traduisent par un malaise intense survenant dans les 5 minutes après l'infiltration intra ou péri-articulaire de corticoïdes. Le syndrome associe de façon variable : des douleurs thoraciques, lombaires, abdominales, des troubles tensionnels, une polypnée avec une toux sèche, une pâleur intense, des sueurs diffuses, une agitation marquée, un flush facial et parfois un érythème de l'ensemble du corps. Toutes ces manifestations régressent sans séquelles en 15 minutes dans 85% des cas. Tous les sites d'injections intra-articulaires sont concernés : espace péri-dural, infiltration du membre supérieur, du membre inférieur, du tronc. Le mécanisme physiopathologique suspecté de ce syndrome serait une brèche vasculaire réalisée lors du geste

d'infiltration favorisant le passage des corticoïdes locaux en intravasculaire (29)(30)(31).

### **III. L'hypersensibilité IgE-médiée aux produits de contraste iodés**

#### **1. Définition**

Il s'agit d'une réaction immédiate aux PCI, c'est-à-dire survenant dans l'heure de l'administration du produit, avec un mécanisme immunologique prouvé, médié par les IgE. Le diagnostic d'hypersensibilité IgE-médiée est affirmé lorsque les tests cutanés sont positifs (détaillés pages 18-20).

#### **2. Épidémiologie des réactions d'hypersensibilité IgE-médiée**

La prévalence est un indice de morbidité qui concerne les malades présents dans une population à un moment ou durant une période donnée (32). L'étude CIRTACI est la plus récente étude prospective multicentrique avec pour objectif principal de déterminer la prévalence de l'hypersensibilité IgE-médiée parmi les patients ayant présenté une réaction immédiate après injection de PCI (20). Celle-ci était évaluée à 19,6% sur une population de 209 patients. D'après la revue de la littérature de Yoon et al (33), le taux de tests cutanés positifs chez ces patients peut cependant varier entre 4% et 100% selon les études (tableau 2).

Tableau 2. Taux de tests cutanés positifs chez les patients ayant une réaction immédiate après injection de produit de contraste iodé d'après Yoon et al.(33)

Etude, année	Taux de tests cutanés positifs % (n/N)	
	Prick tests	IDR
Dewachter et al., 2001 (34)	50 (2/4)	100 (4/4)
Trcka et al., 2008 (35)	Non réalisé	4 (4/96)
Brockow et al., 2009 (24)	3 (4/122)	26 (32/121)
Caimmi et al., 2010 (36)	0 (0/101)	15 (15/101)
Dewachter et al., 2011 (25)	4 (1/24)	46 (12/26)
Goksel et al., 2011 (10)	0 (0/14)	14 (2/14)
Pinnobphun et al., 2011 (37)	0 (0/ 63)	24 (15/63)
Kim et al., 2013 (8)	3 (1/32)	26 (12/46)
Kim et al., 2014 (38)	2 (1/51)	65 (33/51)
Renaudin et al., 2010 (39)	14 (1/7)	57 (4/7)
Prieto-Garcia et al., 2013 (40)	0 (0/106)	10 (11/106)
Salas et al., 2013 (41)	3 (3/90)	6 (5/90)

### 3. Facteurs de risque spécifiques aux réactions d'hypersensibilité IgE-médiée aux PCI

Des facteurs de risque associés aux réactions d'HS immédiate aux PCI (HS IgE-médiée ou non) ont été mis en évidence dans certaines études : le sexe féminin, les antécédents personnels de réactions aux PCI, d'atopie, d'asthme, d'allergie médicamenteuse ou encore de rhinite allergique (10) (42). Ces facteurs restent à confirmer.

Les facteurs de risque spécifiques aux réactions d'HS IgE-médiée aux PCI n'ont pas été étudiés.

### 4. Physiopathologie

L'HS IgE-médiée s'explique par 2 étapes : une phase de sensibilisation à l'allergène et une phase de réactivation du système immunitaire par ce même allergène (43).

**a) La phase de sensibilisation à l'allergène (figure 3)**

Une première rencontre entre un allergène et le système immunitaire occasionne la synthèse d'IgE spécifiques vis-à-vis de cet allergène.

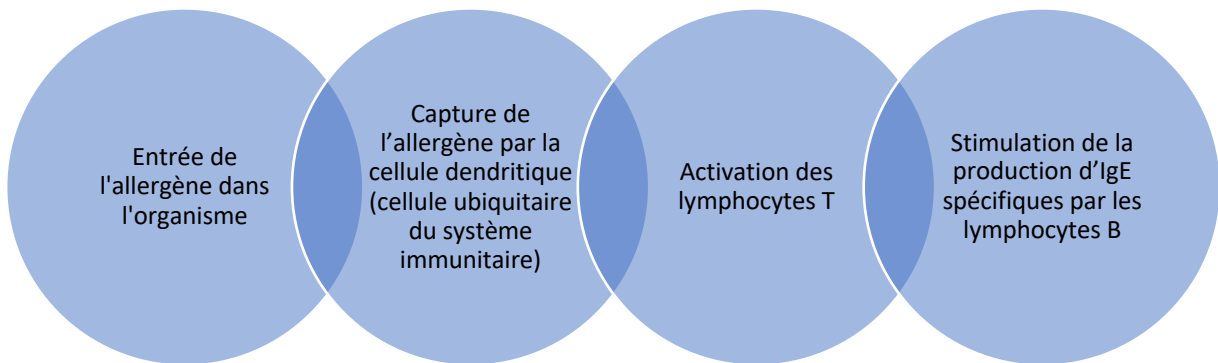


Figure 3. Phase de sensibilisation à l'allergène. Figure adaptée d'après un schéma de Valenta et al (43)

**b) La phase de réactivation du système immunitaire (figure 4)**

Une deuxième rencontre avec l'allergène réactive le système immunitaire et entraîne une réaction clinique.

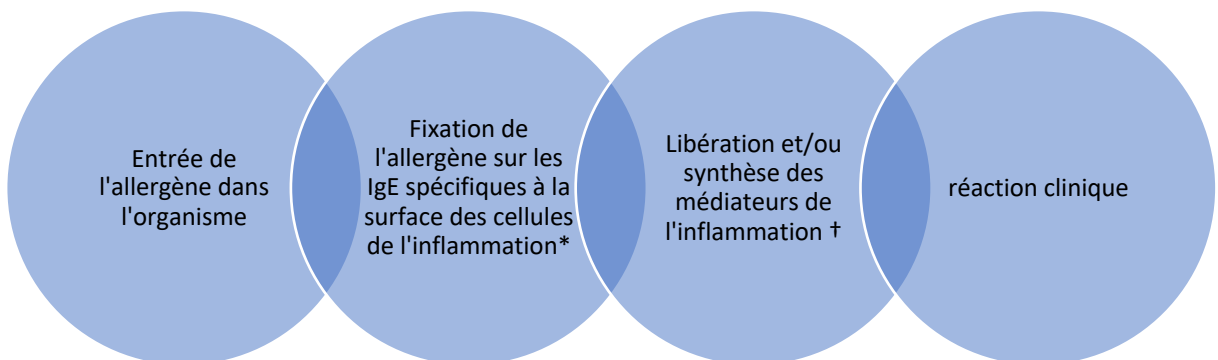


Figure 4. Phase de réactivation du système immunitaire et HS IgE-médiée. Figure adaptée au schéma de Valenta et al.(43)

\*mastocytes, polynucléaires basophiles, cellules dendritiques, monocytes, lymphocytes.  
† histamine, tryptase, prostaglandines, leucotriènes

5. Arguments en faveur d'une hypersensibilité IgE-médiée aux produits de contraste iodés

**a) Les tests cutanés**

Les tests cutanés positifs aux PCI réalisés dans les services d'allergologie (détaillés pages 18-20) affirment la présence d'un mécanisme IgE-médié, car ils sont la preuve in vivo de la capacité des mastocytes cutanés à réagir au contact de l'allergène (44).

**b) Élévation de la tryptase et de l'histamine plasmatiques**

Une libération brutale de tryptase et d'histamine dans le plasma au décours immédiat d'une réaction aux PCI est plus souvent constatée chez les patients ayant des tests cutanés positifs aux PCI que chez les patients ayant des tests cutanés négatifs. Par exemple, dans l'étude CIRTACI, l'élévation de la tryptase était observée de façon significative ( $p < 0,0001$ ) chez 75,6% des patients allergiques contre 12,6% des patients non allergiques, de même que l'élévation du taux d'histamine ( $p < 0,0001$ ) chez 73,8% des patients allergiques contre 24,1% des patients non allergiques (20).

**c) Test d'activation des basophiles**

Le test d'activation des basophiles est positif si une libération d'histamine in vitro par les polynucléaires basophiles est observée lors d'une exposition à un PCI. Dans une étude de 2013, ce test était négatif chez l'ensemble des cas témoins. Il était positif parmi 4 des 5 patients ayant des tests cutanés positifs (41)(45). Ce test n'est pas utilisé en routine clinique (46).

6. L'allergène en cause dans l'hypersensibilité IgE-médiée aux produits de contraste iodés

**a) Allergène non identifié**

Dans la majorité des cas d'HS IgE-médiée aux PCI, les patients réagissent à un seul et unique PCI lors des tests cutanés (26). Il semblerait donc qu'il y ait un allergène différent pour chaque PCI. Toutefois, aucun n'a clairement été identifié.

**b) Allergène et phase de sensibilisation**

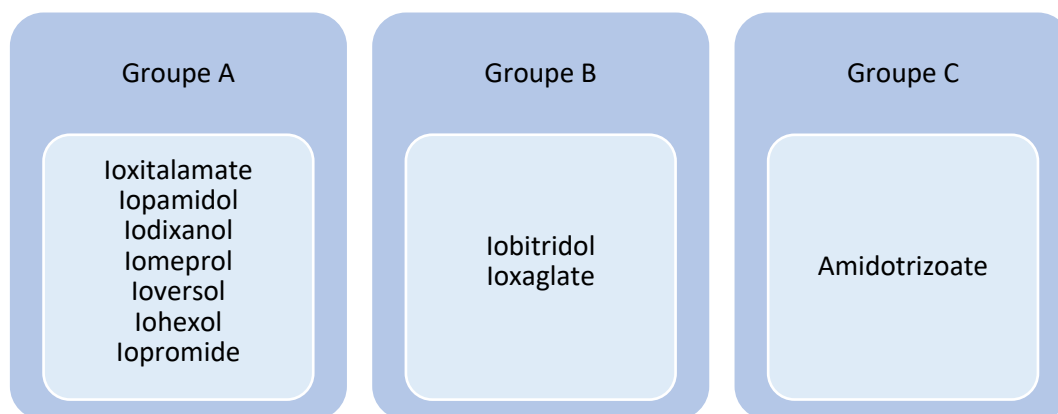
Certains patients font une réaction immédiate d'hypersensibilité IgE-médiée aux PCI dès leur toute première injection de PCI. C'est le cas de 39% des patients dans l'étude CIRTACI. Ces patients n'ont donc pas pu se sensibiliser antérieurement par un PCI, mais par un autre produit, non identifié à ce jour (20)(47).

**c) Allergène et réactions croisées**

Des réactions croisées entre PCI sont régulièrement observées. Une étude, publiée en 2006, a étudié 44 cas de réactions d'HS. Parmi les 10 patients avec des tests cutanés positifs, 5 avaient des tests cutanés positifs à 2 PCI ou plus (48). Dans une étude française plus récente, les PCI entre lesquels les réactions croisées étaient plus fréquemment observées lors de réactions immédiates étaient l'iopromide et l'iomeprol (41% des cas) (49).

Les réactions croisées ne respectent pas la classification chimique usuelle des PCI. Une nouvelle classification, regroupant les PCI pour lesquels les réactions croisées sont fréquentes, a été décrite en 2015 par Barbaud et al. Trois principaux groupes de PCI ont été mis en évidence (tableau 3).

Tableau 3. Classification des PCI selon leurs réactions croisées d'après Barbaud et al (47)



La chaîne carbamoyle pourrait être l'allergène en cause le groupe A. Cette classification reste, cependant, à confirmer par des études prospectives. Sa reproductibilité apparaît être moins fiable pour les réactions immédiates par rapport aux réactions retardées (47). Il n'existe pas d'étude publiée sur les réactions croisées et les excipients des PCI. Ces excipients sont variables selon le PCI. Les principaux sont les suivants : trométamol, EDTA di-sodique, édétate de calcium.

#### ***d) Allergène et iode***

Cette incertitude concernant l'allergène des PCI est source d'amalgames. Par exemple, l'allergie aux PCI est régulièrement décrite, à tort, comme une « allergie à l'iode ». L'allergie à tous les produits contenant de l'iode n'existe pas. Les allergènes responsables des allergies à la povidone iodée (BETADINE®), aux poissons, aux crustacés sont respectivement la macromolécule de povidone, la parvalbumine, la tropomyosine. Aucune de ces molécules n'est contenue dans les PCI ou ne croise avec ceux-ci (47). Elles ne croisent d'ailleurs pas non plus entre elles.

## 7. Diagnostic d'une hypersensibilité IgE-médiée aux produits de contraste iodés

### a) **Tests cutanés de référence : les prick-tests et les intradermoréactions**

En Europe, il est recommandé d'adresser en consultation d'allergologie tous les patients suspectés d'être allergiques aux PCI. Validés dans les années 2000, les tests allergologiques de référence pour diagnostiquer une HS IgE-médiée aux PCI sont les tests cutanés suivants : les prick-tests (PT) et les tests intradermiques (IDR) (24)(48)(50).

- Prick-tests purs

Pour les PCI, les PT sont réalisés purs, c'est-à-dire avec un PCI non dilué. Cela consiste à appliquer une goutte de PCI en peau saine au niveau de l'avant-bras et d'effectuer une petite brèche épidermique à l'aiguille à cet emplacement (figure 5). Le PT est considéré positif si une papule d'une taille  $\geq 3$  mm apparaît à la lecture à 20 minutes (51). Pour les PCI, les PT sont rarement positifs, mais permettent de dépister les patients à risque de réactions sévères.

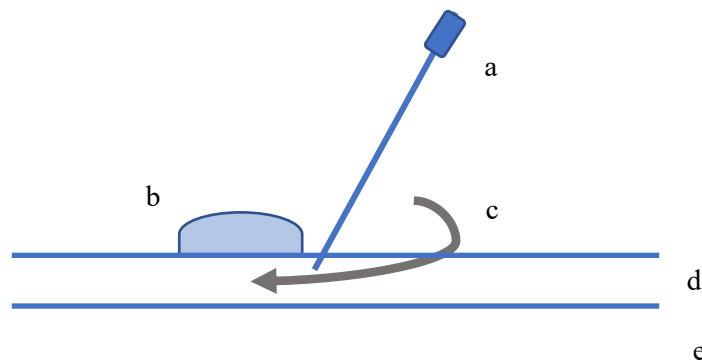


Figure 5. Schéma représentant la réalisation d'un prick-test ;  
a. aiguille ; b. goutte de PCI ; c. réalisation d'une brèche épidermique ; d. épiderme ; e. derme



- Intradermoréactions diluées

Si les PT sont négatifs, les patients sont soumis aux IDR (figure 6). Ces dernières doivent être diluées à cause de la propriété irritante des PCI (50). Les injections intradermiques de PCI se font à dilutions croissantes jusqu'à dilution  $10^{-1}$ . A la lecture à 20 minutes, elles sont positives si la papule augmente son diamètre de plus de 3 mm avec apparition d'un érythème.

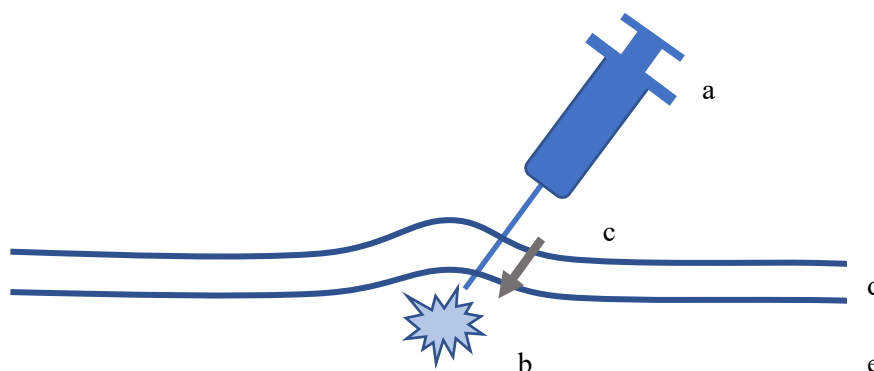


Figure 6. Schéma représentant la réalisation d'une intradermoréaction ; a. seringue ; b. PCI dilué ; c. injection intradermique ; d. épiderme ; e. derme

Plus la réaction clinique est sévère, plus les tests cutanés sont positifs (20)(49). Une positivité aux PT ou aux IDR est en faveur d'une HS IgE-médiée. Dans ce cas, la réintroduction du PCI en cause est contre-indiquée, même à faibles doses. L'allergologue a pour mission de trouver une alternative, en testant les autres PCI. A noter qu'aux Etats-Unis, les allergologues ne réalisent pas de façon systématique des tests cutanés aux patients ayant un antécédent de réaction aux PCI. Ils ne les réservent qu'aux patients ayant fait une réaction sévère (52).

- Valeur prédictive négative des tests cutanés de référence

Il existe très peu d'études sur la valeur prédictive négative (VPN) des tests cutanés, définie par le nombre de patients réexposés à un PCI (tests cutanés négatifs) sans réaction sur le nombre total de patients réexposés (36)(40)(49). Dans une récente étude, 10 patients sur 172 avec antécédent de réaction immédiate au PCI n'ont pas toléré la réexposition malgré des tests

cutanés négatifs. La VPN des tests cutanés était calculée à 94,2% (IC à 95% [89,6-97,2]) (49).

### ***b) Autres tests***

Les autres tests, en étude, pouvant être réalisés dans certains services d'allergologie sont les IDR pures et les tests de provocation par voie veineuse.

- Intradermoréactions pures aux produits de contraste iodés

Malgré le risque de faux positifs, certains auteurs suggèrent la réalisation d'IDR pures en cas de PT et IDR diluées négatifs, afin de confirmer l'absence d'HS IgE-médiée (20)(25)(53). D'après Dewachter et al, les IDR pures aux PCI ne seraient pas irritantes. Dans une étude publiée en 2011, seuls 9 patients sur 188 testés (4,8%) avaient au moins une IDR pure positive (25). Dans l'étude CIRTACI, la proportion de patients avec IDR pures positives était plus importante : 42 patients sur 254 testés (16,5%). Ces patients n'étaient pas considérés « allergiques » mais « potentiellement allergiques » (20).

D'autres auteurs recommandent la réalisation d'IDR pures dans certains cas particuliers. Par exemple, Trautmann et al conseillent leur réalisation en cas de doute concernant la positivité d'une IDR diluée. Si l'IDR pure est négative, cela signifie qu'il n'existe pas d'HS IgE-médiée (53).

- Test de provocation par voie veineuse

En général, les tests de provocation sont considérés comme le « gold standard » pour identifier un médicament responsable d'une hypersensibilité. Ils peuvent confirmer ou infirmer le diagnostic d'hypersensibilité ou démontrer la tolérance à un médicament (54)(55).

Certaines études sont en faveur d'une réintroduction intraveineuse de PCI lors de la journée de test dans les services d'allergologie (26)(41)(56). Ce test viendrait confirmer l'absence de réaction immédiate en cas de réexposition ultérieure au PCI. Certains proposent l'utilisation de

test de provocation par voie veineuse uniquement en cas d'antécédent de réaction antérieure sévère au PCI (57) ou afin de confirmer l'absence de réaction à un PCI alternatif (tests cutanés négatifs) en cas de test cutané positif à un produit (26).

A ce jour, il n'existe pas de protocole recommandé pour le test de provocation par voie intraveineuse aux PCI. Dans l'étude de Salas et al, le protocole utilisé était des injections intraveineuses de 5 ml, 15 ml, 30 ml puis 50 ml (dose totale cumulée : 100 ml) à 45 minutes d'intervalle en une journée (56). Dans celle de Morales et al, le test se déroulait sur 2 jours. Le premier jour, les patients recevaient des injections intraveineuses de 5 ml, 30 ml et 60 ml (dose totale cumulée : 95 ml) à 30 minutes d'intervalle. Le deuxième jour, une dose unique de 120 ml était injectée en l'absence de réaction après le premier jour de test (26). Cette pratique est controversée. Certains auteurs pensent que l'augmentation progressive de doses pourrait induire une désensibilisation et donc fausser les résultats du test (46).

- Dosage des IgE spécifiques vis-à-vis des produits de contraste iodés

Le dosage des IgE spécifiques vis-à-vis des PCI n'est pas réalisable à ce jour. Certains auteurs l'expliquent par les propriétés physico-chimiques des PCI incompatibles avec les techniques de laboratoire (58). Très peu d'études ont réussi à mettre en évidence des IgE spécifiques vis-à-vis des PCI. Une étude japonaise, publiée en 1998, a observé la présence d'IgE spécifiques vis-à-vis du ioxaglate chez certains patients ayant réagi à ce PCI (59).

***c) Quels sont les produits de contraste à tester ? (figure 7)***

D'après les recommandations 2019 issues d'un consensus d'experts (46), le PCI responsable de la réaction immédiate doit être d'abord testé. En cas de test cutané positif, il est important de dépister les éventuelles réactions croisées entre PCI (47). Les différents PCI à tester ne sont pas détaillés par ces experts.

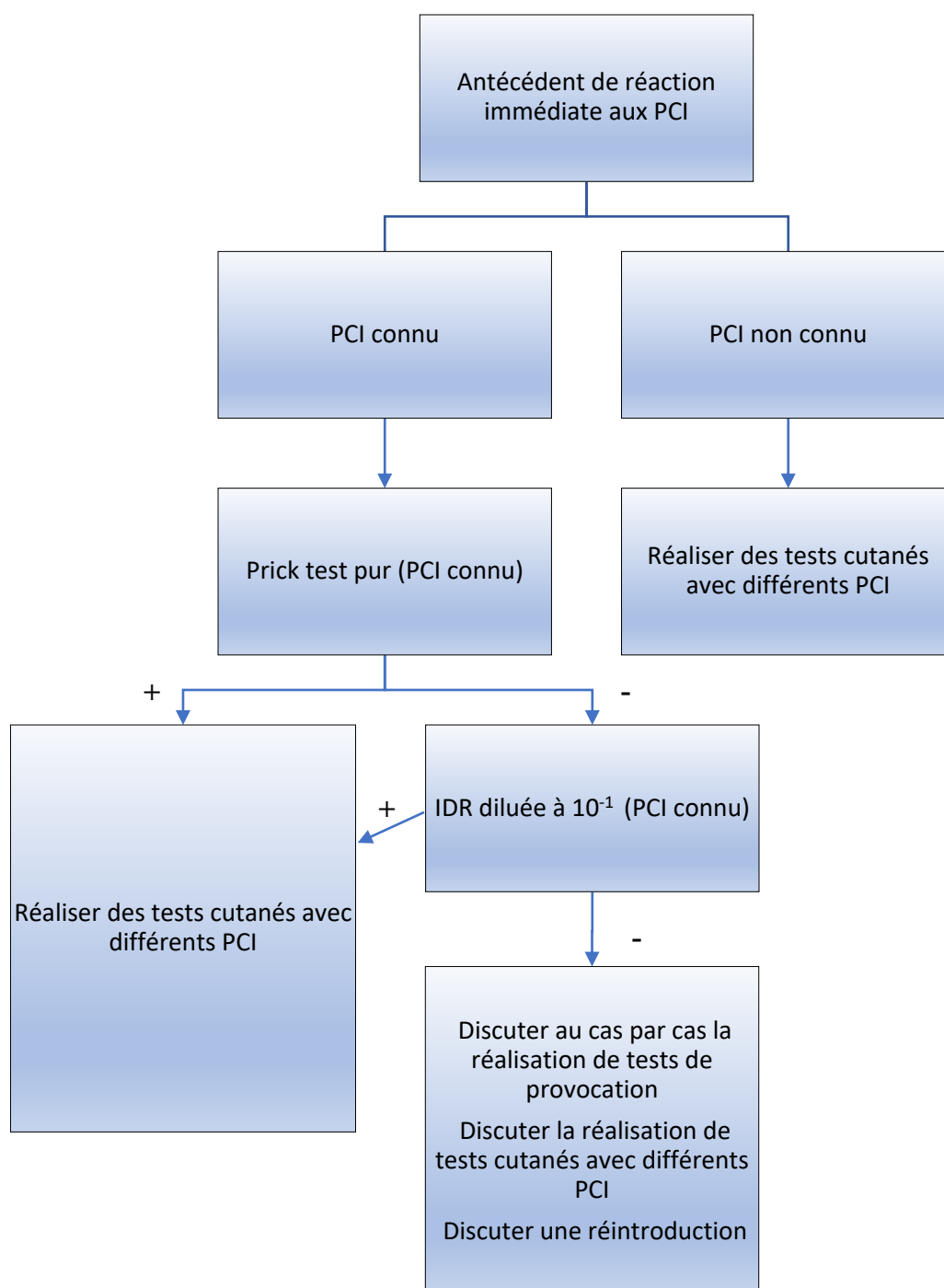


Figure 7. Algorithme des produits de contraste à tester dans le cadre d'un antécédent de réaction immédiate aux PCI selon les recommandations 2019 d'un groupe d'experts (46)

***d) Délai recommandé entre la réaction et la réalisation des tests cutanés***

Le délai recommandé entre la réaction et la réalisation des tests cutanés est de 2 à 6 mois. Tout d'abord, en raison d'une anergie cutanée qui succède à la réaction allergique immédiate, il n'est pas judicieux, d'après certains auteurs, de réaliser les tests cutanés avant 6 à 8 semaines après la réaction (6). Aussi, après 6 mois, certaines études affirment que les tests cutanés seraient moins sensibles (9) (24) (54). Dans l'étude de Brockow et al, 50% des patients ayant réalisés les tests cutanés les 6 premiers mois avaient des tests positifs contre seulement 22% des patients testés par la suite (24). Les tests cutanés sont réalisés sur une seule journée en cas de suspicion d'HS IgE-médiée aux PCI (54). Aucune étude n'a évalué l'intérêt de répéter les tests cutanés au PCI lors d'une deuxième journée de test en cas de réaction ancienne, afin d'augmenter leur sensibilité par une réactivation du système immunitaire.

## **IV. L'hypersensibilité immédiate non IgE-médiée**

### *1. Définition et diagnostic*

Ce sont les réactions d'HS immédiates aux PCI non expliquées par un mécanisme médié par les IgE (tests cutanés négatifs). Ces réactions sont considérées comme non allergiques.

### *2. Physiopathologie*

L'HS immédiate non IgE-médiée peut être expliquée par un phénomène d'histaminolibération non spécifique (55). Dans ce cas, la libération d'histamine n'est pas induite par une liaison spécifique antigène-IgE (comme détaillé figure 3), mais par une liaison entre n'importe quel ligand et récepteurs cellulaires de surface (60).

### *3. Clinique*

La sévérité des réactions immédiates d'HS non IgE-médiée est évaluée par l'échelle de Ring et Messmer (tableau 1). Ces réactions sont le plus souvent de grade I, mais peuvent être parfois plus sévères (60). Dans l'étude de Morales et al, les patients ayant des tests cutanés négatifs (181 patients) avaient présenté une réaction de grade I dans 73,6% des cas, de grade II dans 20,9% des cas et de grade III dans 5,46% des cas. Aucun patient de l'étude n'avait eu une réaction de grade IV (26).

## V. Prévention des réactions immédiates en radiologie

### 1. Indication des examens radiologiques

Toute injection de PCI doit être validée par le radiologue, en fonction de l'indication de l'examen, après évaluation du rapport bénéfice/risque.

En l'absence de prémédication efficace, l'éviction des PCI est la seule mesure préventive sûre (61). Cependant certaines pathologies engageant le pronostic vital (choc hémorragique ou encore dissection aortique), nécessitent une confirmation diagnostique immédiate. Dans ce contexte d'urgence vitale, certaines modalités d'imagerie n'apparaissent pas adaptées (IRM). Le rapport bénéfice/risque est le plus souvent en faveur d'un scanner injecté.

### 2. Le choix du produit de contraste iodé

En cas d'antécédent de réaction immédiate à un PCI, la fiche de recommandation émise par la société française de radiologie propose de choisir un produit de contraste en fonction des 2 situations cliniques suivantes (figure 8) (61):

- bilan allergologique réalisé
- bilan allergologique non réalisé

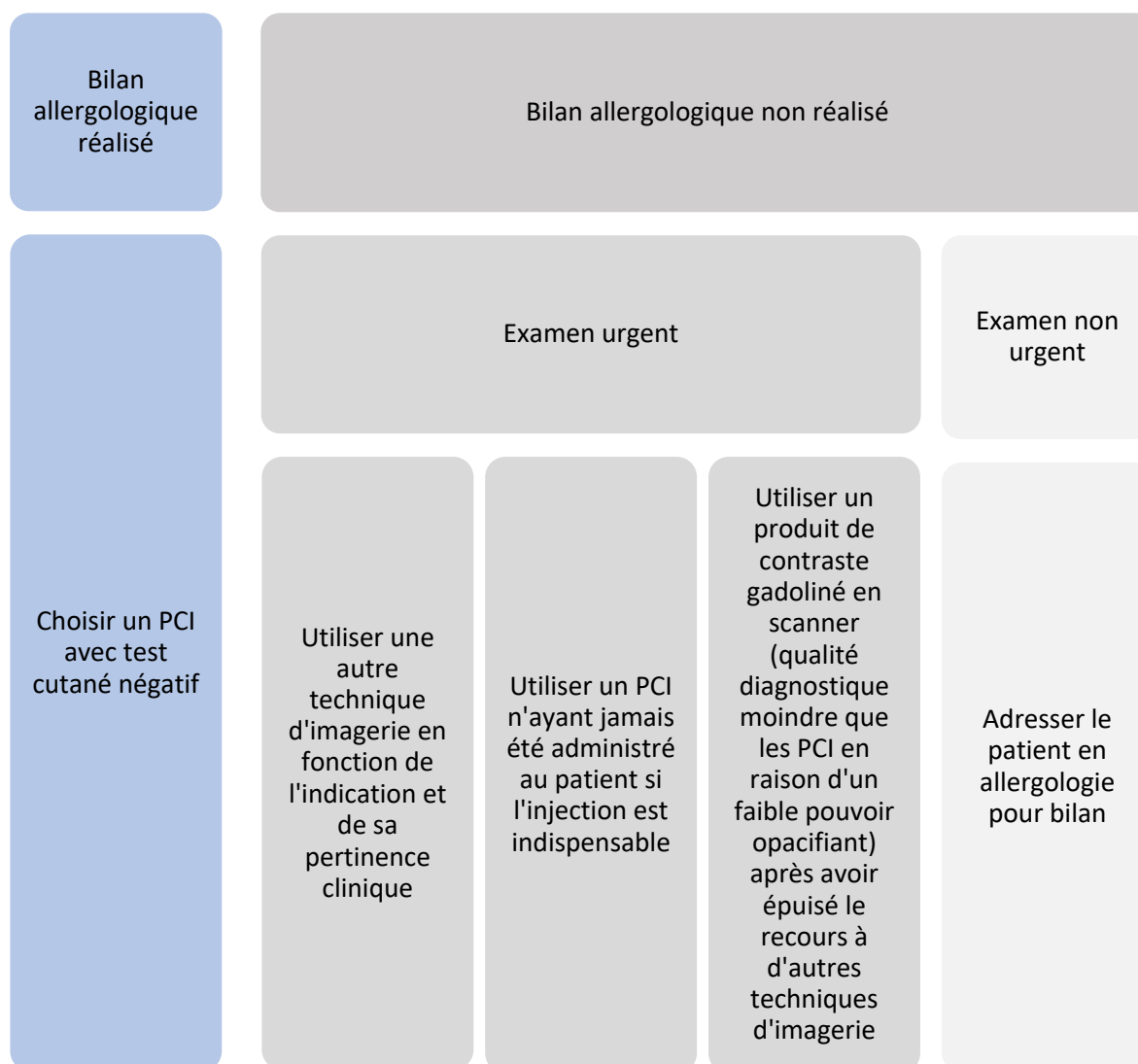


Figure 8. Recommandations de la société française de radiologie concernant le choix du produit à injecter lors d'un examen chez les patients aux antécédents de réactions immédiates aux PCI (61)

Certains experts conseillent de ne pas réexposer le patient au PCI ayant causé antérieurement une réaction, même en cas de tests cutanés négatifs. Ils recommandent également de changer de classe de molécules. Par exemple, en cas de réaction à un PCI dimérique, ils conseillent l'utilisation future de PCI monomériques et vice-versa (57).



3. Prémédication des patients aux antécédents de réaction immédiate aux produits de contraste iodés

**a) Réactions d'hypersensibilité immédiates allergiques (IgE-médiées)**

D'après une revue systématique de la littérature publiée en 2006, aucune étude scientifique n'a un niveau de preuve suffisant pour affirmer l'efficacité d'une prémédication en prévention des réactions d'HS immédiate allergique après injection de PCI (6)(62). C'est ce qu'affirme également la Société Française de Radiologie (SFR) dans la dernière fiche de recommandation émise sur le sujet (61).

**b) Réactions d'hypersensibilité immédiates non allergiques (non IgE-médiées)**

Une prémédication par antagonistes des récepteurs à l'histamine de type H1 (anti-H1) a démontré un intérêt dans la prévention du bronchospasme et des variations hémodynamiques secondaires à l'histaminolibération non spécifique. Cela permettrait de réduire l'intensité des réactions d'HS immédiate non allergique (63). La fiche de recommandation sur l'hypersensibilité de type immédiat aux PCI, émise par la SFR en 2009, ne donne pas de conseils concernant la prévention de ces réactions.

**c) Recommandations américaines**

Le collège américain de radiologie considère que tous les patients ayant un antécédent de réaction immédiate (IgE-médiée ou non IgE-médiée) à PCI sont à risque de récurrence en cas de réexposition à une molécule appartenant à la même classe physico-chimique (64).

- En cas d'antécédent de réaction immédiate non sévère

Même si la prémédication ne protège pas de toutes les réactions aux PCI, celle-ci est

recommandée en cas de réexposition à une molécule appartenant à la même classe physico-chimique.

Pour cette indication, deux protocoles sont conseillés (tableau 4).

Tableau 4. Protocoles américains de prémédication avant injection de produit de contraste iodé

<p><i>Protocole 1</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Administrer 50 mg de prednisone par voie orale 13 heures, 7 heures et 1 heure avant l'injection de PCI</li><li>- Administrer 50 mg de diphenhydramine par voie intraveineuse, intramusculaire ou orale 1 heure avant l'injection de PCI.</li></ul>
<p>ou</p>
<p><i>Protocole 2</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Administrer 50 mg de prednisone par voie orale 13 heures, 7 heures et 1 heure avant l'injection de PCI</li><li>- Administrer 50 mg de diphenhydramine par voie intraveineuse, intramusculaire ou orale 1 heure avant l'injection de PCI.</li></ul>

- En cas d'antécédent de réaction immédiate sévère

Aux États-Unis, un antécédent de réactions sévères à un PCI est une contre-indication relative à l'utilisation d'une molécule appartenant à la même classe physico-chimique. En l'absence de produit alternatif, une prémédication est à envisager en cas de nécessité d'injecter une telle molécule.

#### 4. Breakthrough reactions

Les « breakthrough reactions » désignent les réactions d'HS répétées aux PCI, malgré une prémédication par corticoïdes et anti-H1. Ces réactions concernent l'ensemble des réactions d'HS : immédiate, retardée, allergique, non allergique. Dans une série de 35 patients avec antécédent de « breakthrough reactions », il y avait 20 cas d'HS immédiate et 15 cas d'HS retardée. Parmi les patients avec « breakthrough reactions » de chronologie immédiate, seuls 6 avaient des tests cutanés positifs (65).

### VI. Objectifs de l'étude

#### 1. Objectif principal

- Déterminer la prévalence de l'HS IgE-médiée aux PCI chez les patients adressés en allergologie ayant présentés une réaction immédiate après administration. Il s'agit d'une étape fondamentale afin d'évaluer la nécessité de mesures et de soins préventifs.

#### 2. Objectifs secondaires

- Déterminer les facteurs de risques spécifiques associés à l'HS IgE-médiée aux PCI (comorbidités du patient, mode d'administration du PCI), afin de permettre une identification plus rapide des personnes à risque de reproduire une réaction plus sévère.
- Évaluer la VPN des tests cutanés de référence, PT pur et IDR diluées, réalisés en routine dans les services d'Allergologie. Ces tests cutanés sont actuellement controversés (cf pages 18-22). Nous aimerions connaître la fiabilité de ces tests chez les patients ayant bénéficié d'un bilan allergologique dans notre service.
- Évaluer l'intérêt d'une deuxième journée de tests cutanés chez les patients ayant un antécédent de réaction immédiate ancienne aux PCI.

## **Matériels et Méthodes**

### **I. Méthode**

Il s'agit d'une étude quantitative, observationnelle, rétrospective, monocentrique réalisée dans le service d'allergologie de l'Hôpital Saint Vincent de Paul à Lille appartenant au Groupement des Hôpitaux Catholiques de Lille (GHICL).

### **II. Technique de recueil des données**

#### *1. Population*

##### *a) Mode de recrutement des patients*

Tous les patients adressés de façon consécutive entre Janvier 2010 et Juin 2019 dans le service d'allergologie de l'Hôpital Saint Vincent de Paul à Lille pour suspicion d'allergie aux produits de contraste iodés ont été recrutés. La recherche des patients a été réalisée dans les agendas annuels du service.

##### *b) Critères d'inclusion*

- Patients adressés pour tests cutanés ayant eu une réaction immédiate (<1 heure) après injection de PCI.
- Patients adressés pour tests cutanés ayant eu une réaction après injection de PCI, dont la chronologie était imprécise. Une réaction immédiate au PCI pour ces patients ne pouvait être écartée.

**c) Critères d'exclusion**

- Patients n'ayant pas réalisé les tests cutanés dans le service d'allergologie. Ce sont des patients qui ont été réexposés aux PCI avant la réalisation des tests cutanés et qui n'ont pas eu de réaction lors de la réexposition.
- Patients ayant eu une réaction retardée après injection de PCI.
- Patients sans réaction certaine aux PCI (doute sur la présence d'une réaction ou doute concernant le produit utilisé lors de l'examen).
- Patients s'étant opposés à l'utilisation de leurs données.

**2. Données personnelles collectées**

**a) *Méthode de recueil des données***

Le dossier de chaque patient inclus a été recherché informatiquement sur le réseau informatisé de santé du GHICL. En cas d'informations manquantes, le dossier non informatisé du patient a été demandé aux archives. Le logiciel EXCEL® était utilisé pour recueillir les données.

**b) *Données personnelles collectées dans le dossier patient***

- Les données socio-démographiques

Le sexe et l'âge du patient étaient relevés.

- Les antécédents

Les comorbidités suivantes étaient recherchées dans le dossier : asthme, dermatite atopique, rhinite allergique, autres allergies médicamenteuses suspectées, maladie cardio-vasculaire ou facteur de risque cardio-vasculaire, cancer, BPCO, insuffisance rénale chronique, antécédents familiaux d'atopie, présence d'un tabagisme actif ou arrêté (< 3 ans).

- Les traitements

Les traitements susceptibles d'être des facteurs associés à l'hypersensibilité IgE-médiée étaient relevés : traitement par IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion), ARA II (antagoniste du système rénine-angiotensine de type II), bêtabloquant.

- L'anamnèse

Toutes les informations suivantes concernant l'histoire de la réaction initiale au PCI étaient recueillies :

- le PCI mis en cause dans la réaction
- l'administration concomitante de médicaments
- le type d'examen réalisé
- la voie d'administration du PCI (intraveineuse, intra-articulaire, intra-cavitaire, orale)
- la sévérité de la réaction, classée selon la classification de Ring et Messmer : grade I, grade II, grade III, grade IV
- le délai (en mois) entre la réaction et la réalisation de tests cutanés

- Les tests cutanés

Les tests cutanés réalisés pour chaque patient dans le service étaient des PT purs et IDR diluées ( $10^{-5}$  à  $10^{-1}$ ). Les PCI testés dans le service étaient : iobitridol 300 mg/ml, iohexol 350 mg/ml, iopamidol 370 mg/ml, iopromide 300 mg/ml, ioversol 350 mg/ml, iodixanol 320 mg/ml, ioxaglate 320 mg/ml, ioxitalamate 300 mg/ml.

Lorsque le PCI utilisé lors de la réaction initiale était connu, il était testé avec une gamme de PCI différents.

Lorsque le PCI utilisé lors de la réaction initiale n'était pas connu, les PCI testés étaient les PCI non ioniques : iobitridol, iohexol, iopamidol, iopromide, ioversol, iodixanol. Parfois, les PCI ioniques étaient également évalués.

Le diagnostic d'HS IgE-médiée à un PCI était posé lorsque les tests cutanés (PT purs ou IDR diluées qui concernaient ce produit) étaient positifs.

- Répétition des tests cutanés sur deux journées

Dans l'hypothèse d'améliorer la sensibilité des tests cutanés chez les patients ayant présenté une réaction immédiate ancienne au PCI, il a été proposé à certains patients, ayant des tests cutanés négatifs à l'issue d'une première journée de tests, de revenir dans le service pour effectuer à nouveau ces tests en hôpital de jour selon le même protocole.

*c) Données personnelles collectées auprès du patient ou du médecin traitant à distance des tests cutanés*

- La réexposition à un PCI après tests cutanés

Chaque patient inclus dans notre étude devait être recontacté par téléphone afin de savoir si une nouvelle injection de PCI avait été réalisée après les tests cutanés.

En cas de réexposition, le nom du PCI, le type d'examen et la voie d'administration ont été recueillis. En cas de réaction lors la réexposition au PCI, la chronologie et le grade de sévérité clinique (selon l'échelle de Ring et Messmer) étaient rapportés à partir des propos du patient.

Le questionnaire téléphonique standardisé est présenté en annexe de la thèse (annexe 1).

Lorsque le patient ne répondait pas au téléphone, le médecin traitant de celui-ci était appelé, afin de recueillir les informations.

En parallèle, la réexposition au PCI était recherchée dans le dossier patient.

### **III. Analyse statistique de l'étude**

#### *1. Réalisation de l'analyse statistique*

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel R (version 3.4.2) par le service de biostatistique de la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation du GHICL.

#### *2. Analyse statistique des objectifs de l'étude*

##### *a) Objectif principal : la prévalence de l'hypersensibilité IgE-médiée aux PCI*

Une analyse descriptive des données a permis de répondre à l'objectif principal de l'étude.

##### *b) Objectifs secondaires de l'étude*

- Déterminer les facteurs de risque associés à l'HS IgE-médiée aux PCI

Les facteurs de risque suspectés étaient : le sexe féminin, l'asthme, la dermatite atopique, la rhinite allergique, les autres allergies médicamenteuses suspectées, la présence d'une maladie cardio-vasculaire ou d'un facteur de risque cardio-vasculaire, un cancer, une BPCO, une insuffisance rénale chronique, des antécédents familiaux d'atopie, la présence d'un tabagisme actif ou arrêté (< 3 ans), un traitement par IEC, un traitement par ARA II, un traitement par bêtabloquants, la voie intraveineuse en tant que mode d'administration du PCI.

Une analyse bivariée à l'aide de tests exacts de Fisher a permis la comparaison des groupes de patients allergiques (HS IgE-médiée) et non allergiques (HS non IgE-médiée). Un seuil de significativité de 5% a été fixé pour l'ensemble des analyses.



- Calculer la VPN des tests cutanés

L'analyse descriptive des patients réexposés au PCI a permis de calculer la VPN des tests cutanés lors de la réexposition.

Si un patient avait reçu des injections de différents PCI, le résultat clinique (absence ou présence d'une réaction immédiate) lors de la réexposition à chacun des PCI (tests cutanés négatifs) a été pris en compte.

La VPN était donc calculée de la façon suivante :

$$\frac{\text{nombre de réintroductions sans réaction immédiate}}{\text{nombre total de réintroductions}}$$

L'intervalle de confiance à 95% a été calculé selon la méthode de Wilson.

- Évaluer l'intérêt d'une deuxième journée de tests cutanés chez les patients ayant un antécédent de réaction immédiate ancienne aux PCI

Une analyse descriptive des patients venus une deuxième journée de tests dans le service a été réalisée afin de répondre à cette question.

### 3. Gestion des données manquantes

Pour le traitement de chaque variable, l'analyse statistique a été restreinte aux individus pour lesquels la variable était renseignée.

## **IV. Éthique**

### 1. Accord du Comité Interne d'Éthique de la Recherche (CIER)

Le projet a obtenu l'accord du CIER du GHICL le vendredi 5 Juillet 2019 dont la référence est : CIER-2019-23.

2. Accord de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL)

Le protocole d'étude a été évalué conforme à la méthodologie de référence MR-004. Cette dernière encadre le traitement de données à caractère personnel à des fins d'étude n'impliquant pas la personne humaine. Le GHICL a réalisé son engagement de conformité auprès de la CNIL pour bénéficier de la MR. Ainsi, l'étude est inscrite sur le registre interne des activités de traitement conformément à l'article 30 du règlement européen sur la protection des données.

3. Information aux patients concernant l'utilisation de leurs données à des fins de recherche

Depuis 2014, chaque service du GHICL expose une affiche reprenant la mention CNIL et informant les patients sur l'utilisation de leurs données à des fins de recherche.

Les patients inclus dans l'étude n'ayant pas consulté au GHICL après 2013 ont reçu une lettre d'information et de consentement.

## Résultats

### I. Description de la population

Nous avons recruté 141 patients venus dans le service d'allergologie entre janvier 2010 et juin 2019 (figure 9). 56 patients ont été exclus (réactions retardées : 30 ; absence de réaction certaine après injection de PCI : 16 ; réactions sans lien avec l'injection d'un PCI : 5 ; tests cutanés non réalisés : 2 ; suspicion d'allergie aux PCI dans le cadre d'une réaction après injection de produits de contraste gadolinés : 3). A noter qu'aucun patient ne s'était opposé à l'utilisation de ses données.

Nous avons donc inclus 85 patients dans l'étude, dont 33 hommes et 52 femmes. L'âge moyen des patients était 58 ans, avec un écart-type de 13 ans.

La réaction initiale aux PCI était immédiate pour 74 patients. 11 patients avaient eu une réaction lors d'une injection de PCI, mais ne se souvenaient plus de la chronologie exacte.

La sévérité de la réaction initiale était de grade I pour 48 patients (56,5%), de grade II pour 28 patients (32,9%), de grade III pour 9 patients (10,6%). Aucun patient de l'étude n'a eu une réaction initiale de grade IV.

Le nom du produit de contraste administré lors de la réaction était connu pour 31 patients (36,5%) : iodixanol: 13; ioversol: 8; iobitridol: 4; iohexol: 4; iomeprol: 1; iopamidol: 1. Les principales voies d'administration du PCI étaient intravasculaire pour 52 patients (75,3%) et intra-articulaire pour 13 patients (18,9 %). Les autres voies étaient : intra-cavitaire : 3, orale et intraveineux : 1.

Le délai moyen entre la réaction et la réalisation de tests cutanés était de 111 mois  $\pm$  124 mois soit 9,3 ans  $\pm$  10,3 ans.

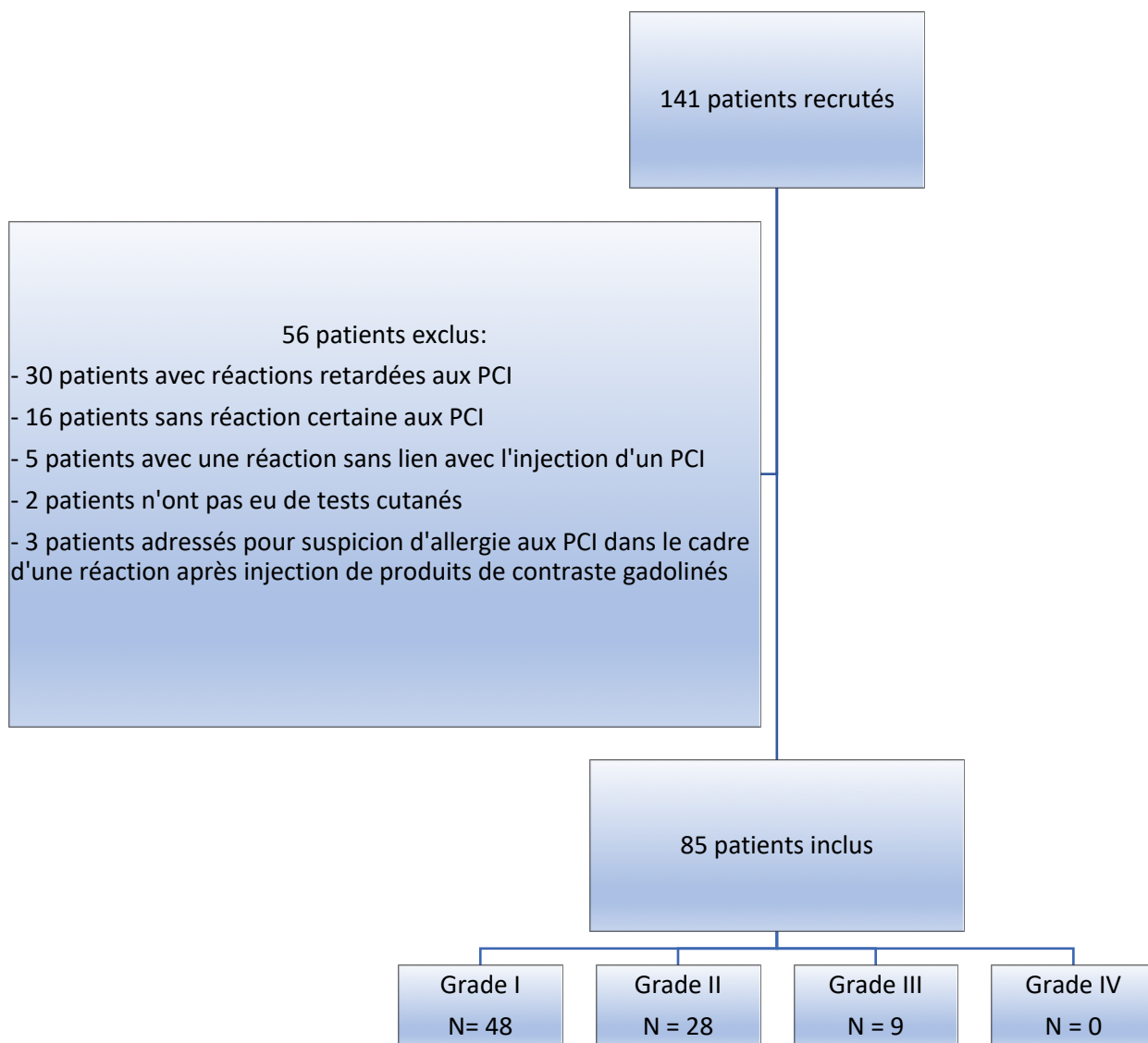


Figure 9. Diagramme de flux

## II. Objectif principal : la prévalence de l'HS IgE-médiée aux PCI

La prévalence de l'HS IgE-médiée aux PCI dans notre étude était de 8,2 % (7 cas sur 85 patients) (figure 10).

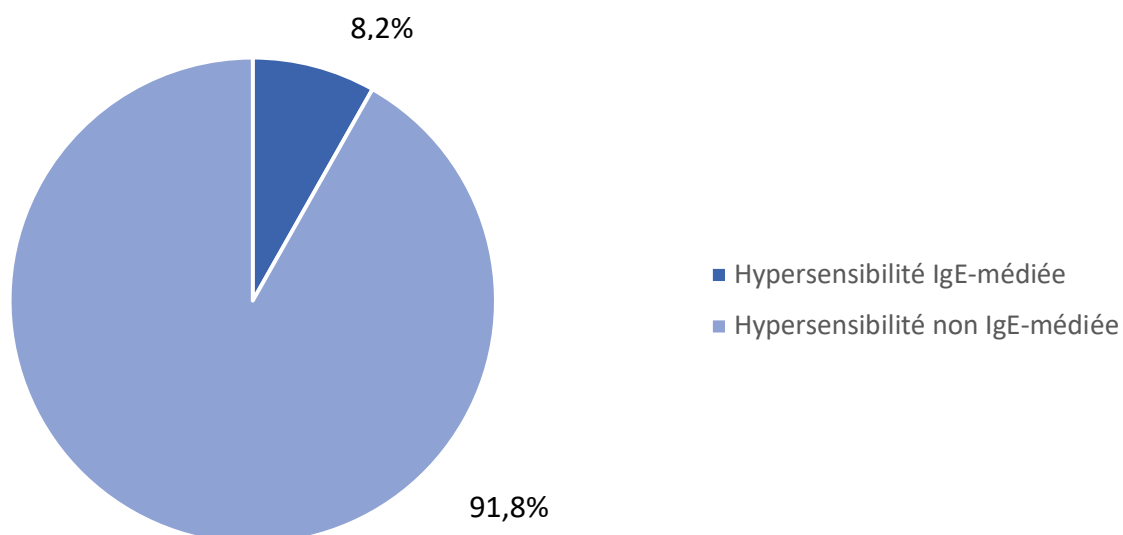


Figure 10. Prévalence de l'hypersensibilité IgE-médiée chez les patients ayant fait une réaction immédiate après injection de produit de contraste iodé

L'HS aux PCI a été diagnostiquée sur PT pour 1 patient, sur IDR diluées pour 6 patients (tableau 5). Parmi ces patients allergiques, 1 avait fait une réaction initiale au ioversol et avait un test cutané concordant (IDR positive au ioversol). Les 6 autres patients allergiques avaient fait une réaction initiale à un PCI inconnu.

Une allergie croisée a été mise en évidence chez 2 patients entre l'iodixanol, l'iohexol et l'ioversol et entre l'iodixanol et l'ioxitalamate.

Tableau 5. Description des résultats des tests cutanés du groupe allergique.

Numéro du patient	Sexe du patient	Âge (années)	Chronologie de la réaction initiale	PCI lors de la réaction initiale	Examen lors de la réaction initiale	Voie d'administration du PCI lors de la réaction initiale	Sévérité de la réaction initiale	Délai entre la réaction initiale et les tests cutanés (mois)	Test(s) cutané(s) positif(s)
12	Féminin	55	Immédiate	NR	Scanner	Intraveineuse	I	240	IDR 10 <sup>-5</sup> iobitridol
14	Masculin	60	Immédiate	NR	Scanner	Intraveineuse	II	60	IDR 10 <sup>-3</sup> iopromide
28	Féminin	51	Immédiate	Ioversol	Scanner	Intraveineuse	III	6	IDR 10 <sup>-1</sup> iodixanol iohexol ioversol
30	Féminin	49	Immédiate	NR	Scanner	Intraveineuse	III	360	PT pur iopamidol
69	Masculin	46	Immédiate	NR	NR	NR	II	252	IDR 10 <sup>-4</sup> iodixanol ioxitalamate
81	Masculin	57	Incertaine	NR	NR	NR	I	NR	IDR 10 <sup>-2</sup> iopromide
82	Féminin	66	Immédiate	NR	Cholecystographie	Intra-cavitaire	II	432	IDR 10 <sup>-1</sup> iohexol

NR = Non renseigné

En analysant la prévalence de l'HS IgE-médiée en fonction du grade de sévérité de la réaction initiale, celle-ci était de 4,2 % (2 cas sur 48) pour les réactions de grade I, de 10,7 % (3 cas sur 28) pour les réactions de grade II, de 22% (2 cas sur 9) pour les réactions de grade III (figure 11).

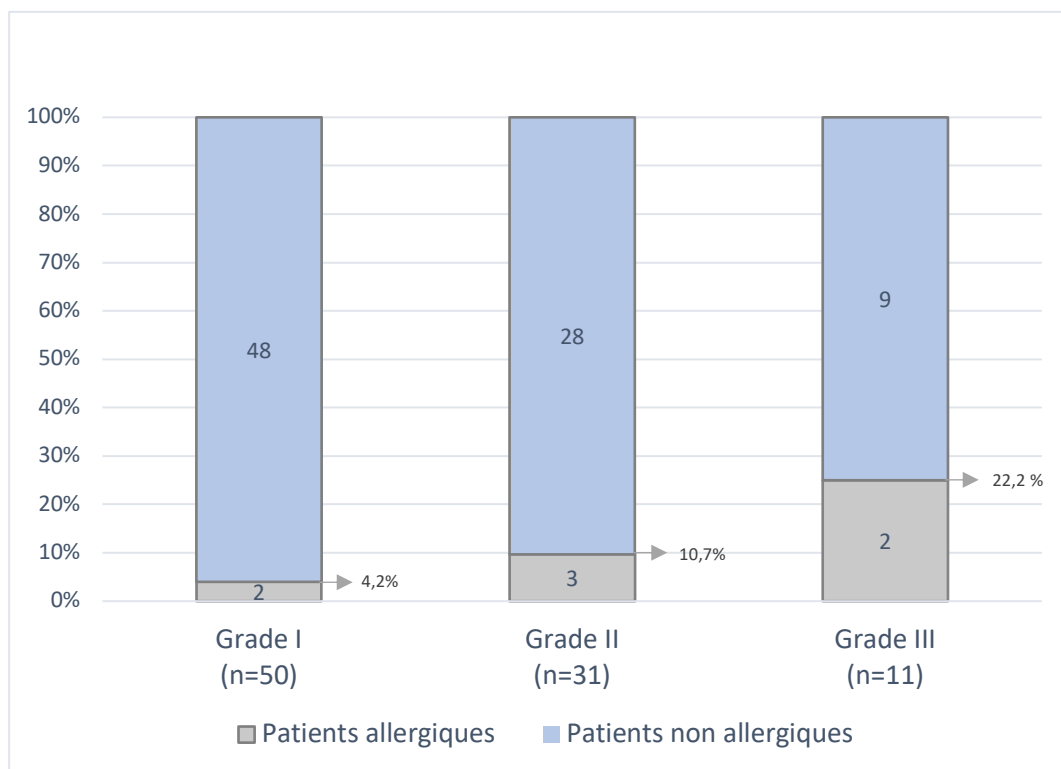


Figure 11. Prévalence de l'hypersensibilité IgE-médiée aux produits de contraste iodés en fonction du grade de sévérité de la réaction initiale (échelle de Ring et Messmer).

### III. Objectifs secondaires

#### 1. Facteurs de risque associés à l'hypersensibilité IgE-médiée aux produits de contraste iodés : comparaison des populations allergiques et non allergiques

Concernant l'ensemble des variables étudiées (tableau 6), il n'existait aucune différence significative entre les groupes allergiques et non allergiques (p-valeurs  $\geq 0.08$  avec intervalle de confiance à 95%). Par conséquent, aucun facteur de risque associé à l'HS IgE-médiée n'a pu être mis en évidence : sexe féminin (p=1), âge (p=0,17), asthme (p=1), dermatite atopique (p=1), rhinite allergique (p=0,49), autres allergies médicamenteuses suspectées (p=0,46), maladie cardio-vasculaire ou facteur de risque cardio-vasculaire (p= 0,23), cancer (p=0,67), BPCO (p=1), insuffisance rénale chronique (p=0,25), antécédents familiaux d'atopie (p=1), présence d'un tabagisme actif ou arrêté (< 3 ans) (p=1), traitement par IEC (p=0,34), traitement par ARA II (p=1), traitement par bêtabloquants (p=0,67), mode d'administration du PCI (p=0,28).



Tableau 6. Comparaison des populations allergiques et non allergiques

	Valeurs manquantes	Cohorte	Allergiques	Non allergiques	p-valeur
<b>Nombre (%)</b>		85	7 (8,2)	78 (91,8)	
<b>Femme</b>	0	52 (61,2)	4 (57,1)	48 (61,5)	1
<b>Age (années), moyenne ± écart-type</b>	0	58 ± 13	55 ± 7	59 ± 14	0,17
<b>ATCD d'asthme</b>	6	11 (13,9)	1 (14,3)	10 (13,9)	1
<b>ATCD de BPCO</b>	6	4 (5,1)	0 (0)	4 (5,6)	1
<b>ATCD de dermatite atopique</b>	6	6 (7,6)	0 (0)	6 (8,3)	1
<b>Suspicion d'allergie médicamenteuse</b>	3	36 (43,9)	2 (28,6)	34 (45,3)	0,46
<b>ATCD maladie CV (hors tabac)</b>	4	53 (65,4)	3 (42,9)	50 (67,6)	0,23
<b>Tabagisme actif ou arrêté il y a moins de 3 ans</b>	32	17 (32,1)	1 (25)	16 (32,7)	1
<b>ATCD cancer</b>	6	25 (31,6)	3 (42,9)	22 (30,6)	0,67
<b>ATCD insuffisance rénale chronique</b>	6	3 (3,8)	1 (14,3)	2 (2,8)	0,25
<b>ATCD atopie familiale</b>	52	2 (6,1)	0 (0)	2 (6,5)	1
<b>ATCD rhinite allergique</b>	5	7 (8,8)	1 (14,3)	6 (8,2)	0,49
<b>Traitement par IEC</b>	8	14 (18,2)	0 (0)	14 (20)	0,34
<b>Traitement par ARA II</b>	8	16 (20,8)	1 (14,3)	15 (21,4)	1
<b>Traitement par bêtabloquants</b>	7	23 (29,5)	1 (14,3)	22 (31)	0,67
<b>PCI mis en cause</b>	0				0,82
- Iobitridol		4 (4,7)	0 (0)	4 (5,1)	
- Iodixanol		13 (15,3)	0 (0)	13 (16,7)	
- Iohexol		4 (4,7)	0 (0)	4 (5,1)	
- Iomeprol		1 (1,2)	0 (0)	1 (1,3)	
- Iopamidol		1 (1,2)	0 (0)	1 (1,3)	
- Iopromide		0 (0)	0 (0)	0 (0)	
- Ioversol		8 (9,4)	1 (14,3)	7 (9)	
- Ioxaglate		0 (0)	0 (0)	0 (0)	
- Ioxitalamate		0 (0)	0 (0)	0 (0)	
- Inconnu		54 (63,5)	6 (85,7)	48 (61,5)	
<b>Type d'examen</b>	16				0,45
- Arthroscanner		4 (5,8)	0 (0)	4 (6,2)	
- Cholécystographie		1 (1,5)	1 (20)	0 (0)	
- Coloscanner		2 (2,9)	0 (0)	2 (3,1)	
- Coronarographie		4 (5,8)	0 (0)	4 (6,2)	
- Coroscanner		1 (1,5)	0 (0)	1 (1,6)	
- Hystérogographie		2 (2,9)	0 (0)	2 (3,1)	
- Infiltration rachis/genou		9 (13)	0 (0)	9 (14,1)	
- Scanner C/T/A/P		40 (60)	4 (80)	36 (56,2)	
- Scanner du rachis		2 (2,9)	0 (0)	2 (3,1)	
- Urographie		4 (5,8)	0 (0)	4 (6,2)	
<b>Mode d'administration</b>	16				0,28
- Intravasculaire		52 (75,4)	4 (80)	48 (75)	
- Intra-articulaire		13 (18,8)	0 (0)	13 (20,3)	
- Intracavitaire		3 (4,3)	1 (20)	2 (3,1)	
- Orale		0 (0)	0 (0)	0 (0)	
- Intraveineux + orale		1 (1,5)	0 (0)	1 (1,6)	
<b>Grade de sévérité</b>	0				0,14
- Grade I		48 (56,5)	2 (28,6)	46 (59)	
- Grade II		28 (32,9)	3 (42,9)	25 (32,1)	
- Grade III		9 (10,6)	2 (28,6)	7 (9)	
- Grade IV		0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<b>Chronologie de la réaction initiale</b>	0				
- Incertaine		11 (12,9)	1 (14,3)	10 (12,8)	1
<b>Délai entre réaction et tests (mois), moyenne ± ET</b>	14	111 ± 124	225 ± 166	100 ± 116	0,08

## 2. Valeur prédictive négative des tests cutanés

### a) *Patients réexposés aux PCI (figure 12)*

L'information concernant la réexposition des patients au PCI après les tests cutanés dans notre service a été obtenue pour 79 patients soit 92,9% de notre population.

Sur les 85 patients de l'étude, 4 patients n'ont pas été contactés, car ils étaient déclarés décédés dans leur dossier médical informatisé. D'après celui-ci, 3 d'entre eux ont été réexposés aux PCI après les tests cutanés. A noter que leur décès n'a pas été causé par une réaction d'hypersensibilité IgE-médiée aux PCI.

Parmi les 81 patients appelés, 55 patients et 4 aidants principaux ont répondu (participation de 72,8 %). 33 de ces patients ont bénéficié d'une réintroduction de PCI après les tests.

Concernant les 22 patients n'ayant pas répondu à notre appel, 17 patients ont bénéficié d'une réintroduction d'après le dossier médical informatisé ou le médecin traitant.

Parmi les 85 patients de l'étude, 49 patients (57,6 %) ont donc bénéficié d'au moins une injection de PCI après leur passage dans le service (entre 2016 et 2018). Un PCI a été réintroduit chez 28 patients ayant présenté une réaction initiale de grade I (58,3 %), chez 16 patients ayant présenté une réaction initiale de grade II (57,1%) et chez 5 patients ayant présenté une réaction initiale de grade III (55,6 %).

Parmi les 49 patients réexposés, 5 ont bénéficié d'une réexposition à 2 PCI différents. 54 réexpositions à un PCI ont donc été observées.

4 patients (sur 7) ayant une HS IgE-médiée à au moins 1 PCI lors du bilan allergologique ont été réexposés à un PCI alternatif (tests cutanés négatifs).

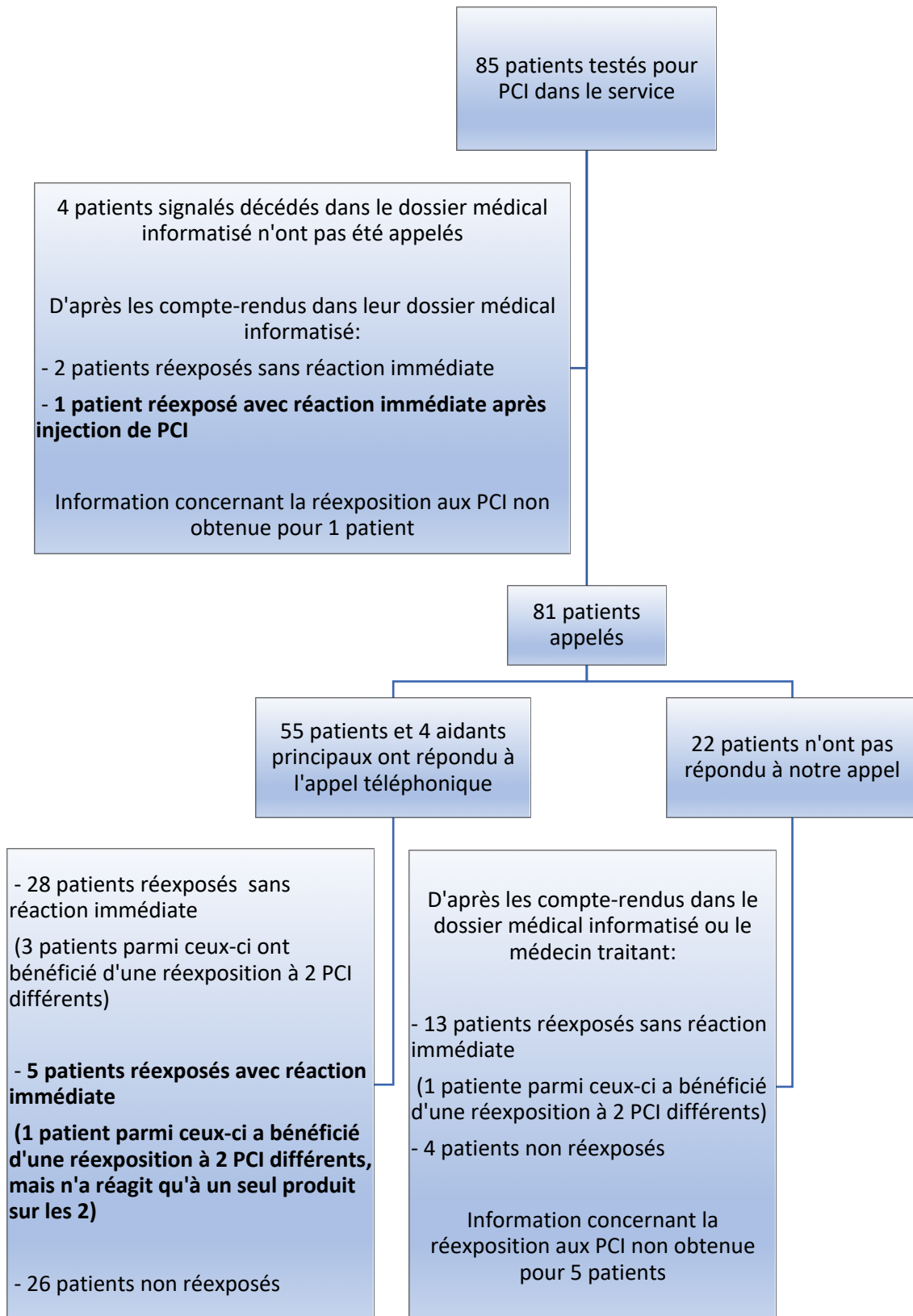


Figure 12. Diagramme de flux des patients réexposés aux produits de contraste iodés

### **b) Patients réexposés aux PCI avec réaction immédiate**

Une réaction immédiate après réexposition à un PCI a été constatée chez 6 patients (12,2 %) (tableau 7).

La réaction lors de la réexposition était de grade I pour 1 patient (16,7 %), de grade II pour 4 patients (66,7 %), de grade IV pour 1 patient (16,7 %).

5 réactions sur 6 (83,3 %) étaient de sévérité inférieure ou égale à la réaction initiale. 1 seule réaction (16,7 %) était donc plus grave que celle initiale : grade IV versus grade III. Le PCI utilisé chez cette patiente était l'iodixanol lors de la réaction initiale et lors de la réexposition.

Aucun des patients ayant réagi lors de la réexposition au PCI n'a bénéficié de dosage d'histamine ou de tryptase à cette occasion.

*Tableau 7. Description des patients ayant présenté une réaction immédiate lors d'une réexposition aux PCI après tests cutanés*

Numéro du patient	Sexe du patient	Âge au moment des tests cutanés (années)	PCI (voie d'administration) lors de la réaction initiale	Sévérité de la réaction initiale	Délai entre la réaction initiale et les tests cutanés (mois)	Tests cutanés	Année de réalisation des tests cutanés	PCI (voie d'administration) réintroduit	Sévérité de la réaction lors de la réexposition
10	Féminin	66	NR (intra-articulaire)	II	NR	Négatifs	2016	Iodixanol (intra-articulaire)	II
28	Féminin	51	Ioversol (IV)	III	6	Positifs IDR iodixanol iohexol ioversol	2017	Iopamidol (IV)	II
33	Masculin	72	Ioversol (IV)	II	5	Négatifs	2017	Iohexol (IV)	II
39	Féminin	69	Iodixanol (IV)	III	11	Négatifs	2018	Iodixanol (IV)	IV
42	Masculin	58	Iodixanol (IV)	I	72	Négatifs	2018	Iohexol (IV)	I
67	Féminin	52	Iopamidol (intra-articulaire)	II	132	Négatifs	2016	NR (IV)	II

NR = Non renseigné ; IV = Intraveineux

### c) Calcul de la valeur prédictive négative

La VPN des tests cutanés était estimée à 88,2 % [76,1% ; 95,6%] (tableau 8).

54 réexpositions à un PCI ont été observées dans notre étude (figure 12). Cependant, 3 réexpositions n'ont pas été incluses dans notre analyse, car 3 patients ont été réexposés à un PCI non testé dans le service. 51 réexpositions à un PCI ont donc été analysées chez 47 patients.

Tableau 8. Valeur prédictive négative des tests cutanés pour les patients réexposés aux PCI

n=51 réexpositions	Réaction immédiate lors de la réexposition (a)	Absence de réaction immédiate lors de la réexposition (b)	VPN $\left(\frac{b}{n}\right)$
Test cutané négatif pour le PCI réintroduit	6	45	0,882

### 3. Résultats des tests cutanés répétés sur une deuxième journée chez certains patients avec un antécédent de réaction immédiate ancienne aux produits de contraste iodés

2 patients (2,4 %) de notre étude ont bénéficié de tests cutanés identiques sur les 2 journées (tableau 9). Les résultats des tests cutanés étaient semblables (tests cutanés négatifs) lors des 2 jours de test.

Tableau 9. Description des résultats des tests cutanés répétés sur 2 jours

Numéro du patient	Sexe du patient	Âge au moment des tests cutanés (années)	PCI (voie d'administration) lors de la réaction initiale	Sévérité de la réaction initiale	Délai entre la réaction et les tests cutanés (mois)	Tests cutanés 1 <sup>er</sup> jour de test	Tests cutanés 2 <sup>ème</sup> jour de test
44	Féminin	55	NR	II	276	Négatifs	Négatifs
						PT Iobitridol Iodixanol Iohexol	PT Iobitridol Iodixanol Iohexol
59	Féminin	82	NR	II	420	IDR Iobitridol Iodixanol Iohexol	IDR Iobitridol Iodixanol Iohexol
						Négatifs	Négatifs
						PT Iobitridol Iodixanol Iohexol Ioversol	PT Iobitridol Iodixanol Iohexol Ioversol

NR = Non renseigné

## Discussion

### I. Discussion autour des principaux résultats de l'étude

#### 1. Objectif principal : Prévalence de l'hypersensibilité IgE-médiée

Dans l'étude CIRTACI (étude française prospective multicentrique), la prévalence de l'HS IgE-médiée aux PCI était de 19,6% chez les patients avec réactions immédiates, contre 8,2% dans notre étude (20). Le mode de recrutement des patients, distinct dans chaque étude, pouvait expliquer cette différence de résultat ( $\Delta$ 11,4%). Dans notre étude, le recrutement des patients a été réalisé de façon rétrospective dans le service d'allergologie. Alors que dans l'étude CIRTACI, les patients ont été recrutés prospectivement dans les services de radiologie au moment de la réaction immédiate aux PCI.

Une faible prévalence de cas d'HS IgE-médiée a été constatée dans notre population (1 cas sur 10). Ce résultat est concordant avec celui de l'étude prospective monocentrique de Prieto-Garcia et al., qui retrouvait une prévalence d'HS IgE-médiée aux PCI de 10,4% (11 cas sur 106 patients) (40). Le recrutement de leur population, bien que prospectif, était comparable au nôtre, car il concernait l'ensemble des patients adressés dans leur service d'allergologie pour réaction immédiate aux PCI entre mai 2008 et août 2011.

Comme dans l'étude CIRTACI, nous avons observé que plus la réaction clinique initiale aux PCI était sévère, plus la fréquence de l'hypersensibilité IgE-médiée augmentait dans notre population (20).

## 2. Objectifs secondaires :

### **a) Facteurs de risque associés à l'hypersensibilité IgE-médiée aux produits de contraste iodés**

Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence de facteurs de risque associés spécifiquement à l'HS IgE-médiée aux PCI. A ce jour, nous ne connaissons pas dans la littérature ces facteurs de risque. L'étude CIRTACI ne montrait pas de différence significative ( $p > 0,05$ ) entre les groupes allergiques, potentiellement allergiques (IDR pures positives) et non allergiques aux PCI concernant les variables suivantes étudiées dans notre étude : sexe, âge, antécédent d'allergie, antécédent d'asthme, traitement habituel (20).

Ce résultat peut s'interpréter de deux façons. Soit le nombre de sujets était, dans chaque étude, trop faible pour mettre en évidence d'éventuels facteurs de risque spécifiques. Soit il n'existe effectivement aucun facteur de risque spécifique à l'HS IgE-médiée aux PCI.

Une étude prospective multicentrique, avec plus de puissance, pourrait permettre pour la première fois dans la littérature de confirmer ou d'infirmer l'absence de facteur de risque spécifique pour ce type d'HS.

### **b) Valeur prédictive négative des tests cutanés**

La VPN des tests cutanés estimée à 88,2 % [76,1% ; 95,6%] dans notre étude était inférieure à celle décrite par Schrivvers et al. à 94,2 % [89,6%-97,2%] (49).

Nous n'avons pas utilisé exactement la même formule de calcul de la VPN que ces derniers, afin de tenir compte des réintroductions des différents PCI pour chaque patient. Par exemple, cela nous a permis de prendre en compte qu'un patient avait réagi lors de la réexposition à l'iobitridol, mais pas à l'iodixanol. Cela a permis également d'exclure 3 réintroductions dont le PCI n'avait pas été testé dans notre service.



Nous avons calculé a posteriori la VPN de notre étude selon le calcul de Schrivvers et al.. Le nombre de patients n'ayant pas réagi lors de la réexposition aux PCI divisé par le nombre de patients réexposés était de 43 patients sur 49 soit 87,8%. Ce résultat était comparable à notre VPN.

Il existait donc, malgré tout, un écart de résultats entre les deux études que nous avons voulu expliquer davantage en étudiant plus précisément chaque cas de réaction immédiate lors de la réexposition de notre étude. La symptomatologie des patients a été analysée a posteriori à l'aide du dossier médical. Pour chaque patient, l'imputabilité de la réaction immédiate à une HS IgE-médiée au PCI pouvait être discutée (annexe 2).

Il serait intéressant de proposer à ces patients « réactifs » un nouveau bilan allergologique, afin de déterminer une nouvelle VPN des tests cutanés. Celle-ci pourrait être supérieure à celle retrouvée initialement.

Toutefois, la VPN des tests cutanés aux PCI reste très satisfaisante. Les tests cutanés de référence garantissent l'absence de réaction immédiate aux PCI dans 9 réexpositions sur 10.

### *c) Intérêt de réaliser une deuxième journée de tests cutanés*

Le nombre de patients ayant réalisé une deuxième journée de tests cutanés était trop faible dans notre étude pour conclure à l'intérêt d'une deuxième journée de test, afin d'augmenter la sensibilité des tests cutanés.

Contrairement à l'étude de Brockow et al (24), le délai tardif de la réalisation du bilan allergologique dans notre étude ne semblait pas diminuer la sensibilité des tests cutanés réalisés sur une seule journée. En effet, le délai entre la réaction initiale et la réalisation des tests cutanés était supérieur (sans significativité,  $p = 0,08$ ) dans le groupe de patients allergiques par rapport au groupe de patients non allergiques :  $225 \pm 166$  mois (soit 19 ans  $\pm$  14 ans) contre  $100 \pm 116$  mois (soit 8 ans  $\pm$  10 ans) (tableau 6).

## II. Validité de l'étude

### 1. Forces de l'étude

- Généralités

A notre connaissance, il s'agit de la première étude rétrospective à avoir étudié la prévalence de l'HS IgE-médiée aux PCI sur une longue période de 10 ans chez un ensemble de patients adressés dans un service d'allergologie après réaction immédiate.

- Un biais d'information limité

Le dossier médical informatisé a permis de recueillir précisément l'ensemble des informations recherchées sur l'ensemble des patients. Cela renforce la validité interne de notre étude.

- Un biais de sélection limité

Les auteurs de l'étude CIRTACI pensaient que les patients ayant fait une réaction immédiate sévère après injection de PCI, plus inquiets concernant leur état de santé, se présentaient davantage en consultation dans les services d'allergologie que les patients qui avaient fait une réaction modérée (grades I-II). Le mode de recrutement rétrospectif des patients dans les services d'allergologie pouvait donc, dans ce cas, occasionner un biais de sélection (20). Ce constat n'a pas été observé dans notre étude. En effet, les patients avec une réaction initiale sévère (grades III-IV) ne représentaient que 10,6% de notre population, contre 13,4 % de la population de l'étude CIRTACI.

Il serait intéressant de comparer, dans une prochaine étude, les différentes caractéristiques anamnestiques et cliniques de ces deux populations, afin de confirmer ou d'infirmier l'absence de biais de sélection. Ces populations ont des similitudes en ce qui concerne la répartition, en proportion, de la population selon les grades de sévérité de la réaction initiale au PCI. En effet, nous avons observé, dans notre étude et dans l'étude CIRTACI, respectivement : 56,6% et

57,4% de réactions de grade I, 32,9% et 28,2% de réactions de grade II, 10,6% et 13,4% de réactions de grade III, 0% et 0,01% de réactions de grade IV.

11 patients ont été inclus dans l'étude, alors qu'il existait une incertitude concernant la chronologie de leur réaction initiale aux PCI. Cela pouvait également représenter un biais de sélection. Finalement, 1 patient parmi ceux-ci avait un diagnostic d'hypersensibilité IgE-médiée. La prévalence de l'hypersensibilité IgE-médiée dans ce groupe de patients était donc de 9%. Ceci était cohérent avec le résultat de l'objectif principal de l'étude.

- Absence de perdus de vue

Par rapport aux études prospectives (20), le mode de recrutement rétrospectif de la population a permis de réaliser le calcul de la prévalence sur la totalité de la population étudiée, sans patients « perdus de vue ».

- Bonne reproductibilité

Nous avons utilisé les tests cutanés de référence dans notre étude pour affirmer ou non l'existence d'une HS IgE-médiée (50). Cela permet une bonne reproductibilité du schéma d'étude.

- Absence de lien ou de conflit d'intérêt

L'auteur de la thèse, investigateur de l'étude, ne déclarait pas de lien ni de conflit d'intérêt.

L'étude n'a d'ailleurs pas nécessité de financement.

## 2. Faiblesses de l'étude

Cette étude présente des limites :

- Manque de puissance

Cette étude manque de puissance statistique en raison d'un faible nombre d'individus (N=85)

inclus. Ceci peut expliquer l'absence de mise en évidence de facteurs de risque associés à l'hypersensibilité IgE-médiée aux PCI.

- Biais effet-centre

Le recueil des données a été réalisé dans un seul centre, ce qui peut induire un biais effet-centre. Cela limite la validité externe de l'étude.

- Biais d'information

Même si limité, un biais d'information reste possible dans cette étude en raison du mode de recueil des données centré sur les propos des patients. Ces derniers pouvaient, par exemple, exagérer ou sous-estimer les symptômes ressentis lors de l'injection de PCI.

- Biais de confusion

13 patients (15,3%) avaient bénéficié d'injection de corticoïdes locaux et/ou d'anesthésiques locaux en plus de l'injection de PCI à l'occasion de la réaction immédiate initiale. Il s'agit d'un biais de confusion possible. La réaction n'avait peut-être pas de lien avec l'injection de PCI.

- Biais d'attrition

Pour le traitement de chaque variable, l'analyse statistique a été restreinte aux individus pour lesquels la variable était renseignée.

En ce qui concerne la réexposition aux PCI, aucune information n'a été retrouvée pour 6 patients (7,1%) parmi les 85 inclus. Ces patients n'ont donc pas fait partie des analyses statistiques concernant la réintroduction de PCI.

3 patients ont été réexposés à un PCI non testé dans le service. Ces réintroductions n'ont pas fait partie de l'analyse. Nous avons émis les hypothèses suivantes : soit les patients n'avaient pas transmis l'information concernant leur antécédent de réaction immédiate aux PCI, soit les radiologues avaient considéré la balance bénéfique/risque en faveur d'une injection de PCI en

connaissance des résultats du bilan allergologique (négatif). Sachant qu'ils n'ont pas réagi lors de la réintroduction, nous pensons que les tests cutanés auraient été négatifs pour le PCI réintroduit. Cela aurait pu augmenter la valeur de la VPN des tests cutanés de notre étude.

### **III. Conclusion et perspectives de l'étude**

La faible prévalence de l'HS IgE-médiée chez les patients avec réactions immédiates aux PCI (1 cas sur 10 environ) ne doit pas être un frein à la réalisation du bilan allergologique. Celui-ci ne permet pas uniquement de déterminer le statut « allergique » / « non allergique » du patient : il indique la conduite à tenir en cas de nouvelle injection de PCI.

Tous les auteurs s'accordent à dire qu'une HS immédiate IgE-médiée à un PCI représente une contre-indication formelle à la réutilisation de ce produit (20).

Concernant la réexposition aux PCI des patients avec une HS immédiate non IgE-médiée, les recommandations françaises ne prennent pas en compte le grade de sévérité de la réaction initiale (61). D'ailleurs, le grade de sévérité de la réaction initiale ne semblait pas être un obstacle à la réexposition aux PCI des patients de notre étude. Pour information, un PCI avait été réintroduit chez 58,3 % des patients ayant présenté une réaction initiale de grade I, chez 57,1% des patients ayant présenté une réaction initiale de grade II et chez 55,6 % des patients ayant présenté une réaction initiale de grade III.

Notre étude a mis en évidence des réactions immédiates récidivantes aux PCI malgré un bilan allergologique négatif dans 1 réintroduction sur 10 (environ). Cela nous a fait réfléchir sur la conduite à tenir concernant les patients non allergiques. Dans notre étude, une patiente avec une HS non IgE-médiée a reçu de l'iodixanol lors de la réaction initiale et lors de la réexposition et une réaction sévère (grade III-IV) a été observée à chaque fois. En cas de réaction initiale sévère chez les patients non allergiques, nous sommes en faveur d'une contre-indication formelle à la réutilisation du PCI en cause. Après une réaction initiale modérée chez les patients

non allergiques, une contre-indication relative à l'utilisation du produit en cause dans la réaction initiale est à discuter.

Lors de la recherche d'un PCI alternatif pour l'ensemble des patients, un test de provocation par voie intraveineuse dans les services d'allergologie pourrait être intéressant après la réalisation des tests cutanés de référence (négatifs). Cela permettrait de dépister les patients « réactifs non allergiques ».

A l'issue de ce travail, la prise en charge proposée dans notre service d'allergologie en cas d'antécédent de réaction immédiate aux PCI est résumée en annexe (annexes 3 et 4).

## 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.* avr 2012;87(4):390-402.
2. Bonnemain B. L'huile iodée (lipiodol) en radiologie. Les premières années d'expérience : 1921-1931. *Rev Hist Pharm.* 2000;88(328):493-508.
3. Aronson JK. Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. Elsevier; 2015. 7629 p.
4. Madani, Michils, Duchateau, Struyven, Gevenois. Produits de contraste iodés. *Feuill Radiol.* mars 1997;37(1):44.
5. Bonnemain B, Guerbet M. La découverte du Ténébryl, premier produit uro-angiographique hydrosoluble français. *Rev Hist Pharm.* 1995;83(306):279-84.
6. Dewachter P. Allergie immédiate aux produits de contraste iodés et prévention des réactions. *Rev Médecine Interne.* 2009;(30):872-81.
7. Lavigne T, Imhoff O, Roedlich MN, Meziani F, Castelain V, Schneider F. Utilisation des produits de contraste au cours des examens radiologiques réalisés en urgence : risques et précautions à prendre. In 2003.
8. Kim S-H, Jo E-J, Kim M-Y, Lee S-E, Kim M-H, Yang M-S, et al. Clinical value of radiocontrast media skin tests as a prescreening and diagnostic tool in hypersensitivity reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* avr 2013;110(4):258-62.
9. Greenberger PA. Hypersensitivity Reactions to Iodinated Radiocontrast Media: To Skin Test or Not to Skin Test. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 1 juill 2018;6(4):1255-6.
10. Goksel O, Aydın O, Atasoy C, Akyar S, Demirel YS, Misirligil Z, et al. Hypersensitivity reactions to contrast media: prevalence, risk factors and the role of skin tests in diagnosis--a

cross-sectional survey. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;155(3):297-305.

11. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology.* juin 1990;175(3):621-8.
12. An J, Jung H, Kwon OY, Kang Y, Lee J-H, Won H-K, et al. Differences in Adverse Reactions Among Iodinated Contrast Media: Analysis of the KAERS Database. *J Allergy Clin Immunol Pract.* mars 2019;0(0).
13. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, Clément O, Barbaud A, Bircher A, et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy.* févr 2005;60(2):150-8.
14. Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, Davidson CJ, Morris KG, Skelton TN, et al. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med.* 19 janv 1989;320(3):149-53.
15. Delesalle M-A, Pontana F, Duhamel A, Faivre J-B, Flohr T, Tacelli N, et al. Spectral Optimization of Chest CT Angiography with Reduced Iodine Load: Experience in 80 Patients Evaluated with Dual-Source, Dual-Energy CT. *Radiology.* avr 2013;267(1):256-66.
16. Yuan R, Shuman WP, Earls JP, Hague CJ, Mumtaz HA, Scott-Moncrieff A, et al. Reduced Iodine Load at CT Pulmonary Angiography with Dual-Energy Monochromatic Imaging: Comparison with Standard CT Pulmonary Angiography—A Prospective Randomized Trial. *Radiology.* janv 2012;262(1):290-7.
17. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* sept 2001;56(9):813-24.
18. HAS. Conduite à tenir après le traitement d'urgence d'une suspicion d'anaphylaxie. 2013 oct.



19. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet Lond Engl.* 26 févr 1977;1(8009):466-9.
20. Clement O, Dewachter P, Mouton-Faivre C, Nevoret C, Guilloux L, Morot EB, et al. Immediate Hypersensitivity to Contrast Agents: The French 5-year CIRTACI Study. *EClinicalMedicine.* 1 juill 2018;1:51-61.
21. Brockow K. Immediate and delayed cutaneous reactions to radiocontrast media. *Chem Immunol Allergy.* 2012;97:180-90.
22. Namasivayam S, Kalra MK, Torres WE, Small WC. Adverse reactions to intravenous iodinated contrast media: a primer for radiologists. *Emerg Radiol.* 1 juill 2006;12(5):210-5.
23. Brockow K. Contrast media hypersensitivity--scope of the problem. *Toxicology.* 15 avr 2005;209(2):189-92.
24. Brockow K, Romano A, Aberer W, Bircher AJ, Barbaud A, Bonadonna P, et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media - a European multicenter study. *Allergy.* févr 2009;64(2):234-41.
25. Dewachter P, Laroche D, Mouton-Faivre C, Bloch-Morot E, Cercueil J-P, Metge L, et al. Immediate reactions following iodinated contrast media injection: a study of 38 cases. *Eur J Radiol.* mars 2011;77(3):495-501.
26. Morales-Cabeza C, Roa-Medellín D, Torrado I, De Barrio M, Fernández-Álvarez C, Montes-Aceñero JF, et al. Immediate reactions to iodinated contrast media. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(6):553-7.
27. Christiansen C, Pichler WJ, Skotland T. Delayed allergy-like reactions to X-ray contrast media: mechanistic considerations. *Eur Radiol.* 2000;10(12):1965-75.
28. Torres MJ, Gomez F, Doña I, Rosado A, Mayorga C, Garcia I, et al. Diagnostic evaluation of patients with nonimmediate cutaneous hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy.* juill 2012;67(7):929-35.

29. Berthelot J-M, Le Goff B, Maugars Y. Nouveautés concernant les effets secondaires des injections locales de corticoïdes. *Rev Rhum.* 1 juill 2013;80(4):345-9.
30. Hajjioui A, Nys A, Poiraudeau S, Revel M. Complication inhabituelle des infiltrations de corticostéroïdes: le syndrome de Tachon. À propos de deux cas cliniques. *Ann Réadapt Médecine Phys.* 1 déc 2007;50(9):718-20.
31. Rekik S, Boussaid S, Ablal HB, Cheour I, Ben Amor M, Elleuch M. Tachon Syndrome: Rare Side Effect of Articular Injections of Corticosteroids. A Report of Two Cases. *Drug Saf - Case Rep.* 24 nov 2017;4(1):20.
32. Leclerc A, éditeur. *Dictionnaire d'épidémiologie.* Paris: Frison-Roche; 1990. 143 p.
33. Yoon SH, Lee S-Y, Kang H-R, Kim J-Y, Hahn S, Park CM, et al. Skin tests in patients with hypersensitivity reaction to iodinated contrast media: a meta-analysis. *Allergy.* juin 2015;70(6):625-37.
34. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Felden F. Allergy and contrast media. *Allergy.* mars 2001;56(3):250-1.
35. Trcka J, Schmidt C, Seitz CS, Bröcker E-B, Gross GE, Trautmann A. Anaphylaxis to iodinated contrast material: nonallergic hypersensitivity or IgE-mediated allergy? *AJR Am J Roentgenol.* mars 2008;190(3):666-70.
36. Caimmi S, Benyahia B, Suau D, Bousquet-Rouanet L, Caimmi D, Bousquet P-J, et al. Clinical value of negative skin tests to iodinated contrast media. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* mai 2010;40(5):805-10.
37. Pinnobphun P, Buranapraditkun S, Kampitak T, Hirankarn N, Klaewsongkram J. The diagnostic value of basophil activation test in patients with an immediate hypersensitivity reaction to radiocontrast media. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* mai 2011;106(5):387-93.
38. Kim M-H, Lee S-Y, Lee S-E, Yang M-S, Jung J-W, Park CM, et al. Anaphylaxis to

Iodinated Contrast Media: Clinical Characteristics Related with Development of Anaphylactic Shock. PLoS ONE. 16 juin 2014;9(6).

39. Renaudin J-M, Beaudouin E, Ponvert C, Demoly P, Moneret-Vautrin D-A. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy*. juill 2013;68(7):929-37.

40. Prieto-García A, Tomás M, Pineda R, Tornero P, Herrero T, Fuentes V, et al. Skin test-positive immediate hypersensitivity reaction to iodinated contrast media: the role of controlled challenge testing. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(3):183-9.

41. Salas M, Gomez F, Fernandez TD, Doña I, Aranda A, Ariza A, et al. Diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to radiocontrast media. *Allergy*. sept 2013;68(9):1203-6.

42. Iordache AM, Docea AO, Buga AM, Mitrut R, Albulescu D, Zlatian O, et al. The incidence of skin lesions in contrast media-induced chemical hypersensitivity. *Exp Ther Med*. 1 févr 2019;17(2):1113-24.

43. Valenta R. The future of antigen-specific immunotherapy of allergy. *Nat Rev Immunol*. juin 2002;2(6):446-53.

44. Deruaz C-A, Von Feilitzen A, Leimgruber A, Bart P-A, Spertini F. Tests cutanés en allergologie : si simple en apparence. *Rev Médicale Suisse*. 2005;1.

45. Torres MJ. Basophil activation test (BAT) in the diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to radiocontrast media--reply. *Allergy*. déc 2013;68(12):1628-9.

46. Sánchez-Borges M, Aberer W, Brockow K, Celik GE, Cernadas J, Greenberger PA, et al. Controversies in Drug Allergy: Radiographic Contrast Media. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 1 janv 2019;7(1):61-5.

47. Barbaud A, Lerondeau B, Trechot P, Paris C. Réactions croisées et produits de contraste iodés. *Rev Fr Allergol*. 1 avr 2015;55(3):153-6.

48. Kvedariene V, Martins P, Rouanet L, Demoly P. Diagnosis of iodinated contrast media

hypersensitivity: results of a 6-year period. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* août 2006;36(8):1072-7.

49. Schrijvers R, Breynaert C, Ahmedali Y, Bourrain J-L, Demoly P, Chiriac AM. Skin Testing for Suspected Iodinated Contrast Media Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 1 juill 2018;6(4):1246-54.

50. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* juin 2013;68(6):702-12.

51. Heinzerling L, Mari A, Bergmann K-C, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test – European standards. *Clin Transl Allergy.* 1 févr 2013;3:3.

52. Blatman KSH, Hepner DL. Current Knowledge and Management of Hypersensitivity to Perioperative Drugs and Radiocontrast Media. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 1 mai 2017;5(3):587-92.

53. Trautmann A, Brockow K, Behle V, Stoevesandt J. Radiocontrast Media Hypersensitivity: Skin Testing Differentiates Allergy From Nonallergic Reactions and Identifies a Safe Alternative as Proven by Intravenous Provocation. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 10 avr 2019;

54. Rosado Ingelmo A, Doña Diaz I, Cabañas Moreno R, Moya Quesada MC, García-Avilés C, García Nuñez I, et al. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to Contrast Media. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26(3):144-55.

55. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy.* avr 2014;69(4):420-37.

56. Masson N, Vial-Dupuy A, Autegarden JE, Gaouar H, Amsler E, Barbaud A, et al. Étude prospective de l'exploration allergologique des réactions d'hypersensibilité aux produits de

contraste iodés. 1 avr 2018;58.

57. Della-Torre E, Berti A, Yacoub MR, Guglielmi B, Tombetti E, Sabbadini MG, et al. Proposal of a skin tests based approach for the prevention of recurrent hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* mai 2015;47(3):77-85.

58. Vionnet J, Petitpierre Stéphanie, Fumeaux A, Meuli R, Spertini F, Comte D. Allergies aux produits de contraste radiologiques. *Rev Médicale Suisse.* 2013;9:812-8.

59. Mita H, Tadokoro K, Akiyama K. Detection of IgE antibody to a radiocontrast medium. *Allergy.* déc 1998;53(12):1133-40.

60. Lorenz W, Doenicke A. Histaminolibération induite par les produits anesthésiques ou leurs solvants : spécifique ou non spécifique ? *Ann Fr Anesth Réanimation.* 1 janv 1985;4(2):115-23.

61. Comité Interdisciplinaire de Recherche et de Travail sur les Agents de Contraste en Imagerie. Fiche de recommandation pour la pratique clinique. Produits de contraste et Allergie: Hypersensibilité de type immédiat. Société Française de Radiologie; 2009.

62. Tramèr MR, von Elm E, Loubeyre P, Hauser C. Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review. *BMJ.* 30 sept 2006;333(7570):675.

63. Dewachter P, Tréchet P, Mouton-Faivre C. « Allergie à l'iode » : le point sur la question. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 1 janv 2005;24(1):40-52.

64. American College of Radiology, Committee on Drugs and Contrast Media. ACR manual on contrast media. 2015.

65. Berti A, Della-Torre E, Yacoub M, Tombetti E, Canti V, Sabbadini MG, et al. Patients with breakthrough reactions to iodinated contrast media have low incidence of positive skin tests. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* juill 2016;48(4):137-44.

## Annexe 1: Questionnaire téléphonique standardisé

Bonjour M. ou Mme X, je suis interne en médecine générale en thèse dans le service d'allergologie de l'hôpital Saint Vincent. Vous êtes venus effectuer un bilan allergologique pour les PCI au mois de X de l'année X.
- Accepteriez-vous de répondre à mes questions ? (oui/non)
- Avez-vous bénéficié d'une réinjection de PCI après ce bilan allergologique ? (oui/non)
- En cas de réexposition, quel était le type d'examen ? et la voie d'administration ? Pouvez-vous me donner le nom du PCI sur le compte-rendu? (si le compte-rendu de l'examen n'était pas disponible sur le dossier informatisé de l'hôpital)
- Avez-vous eu une réaction dans l'heure suivant la réexposition ? (oui/ non)
- En cas de réaction, pouvez-vous me décrire précisément vos symptômes ?

## **Annexe 2: Analyse rétrospective des cas de réactions immédiates lors de la réexposition aux PCI**

### ***a) Patiente n°10***

Lors de la réexposition, la patiente n°10 s'était plainte d'une sensation de malaise avec apparition d'un érythème cutané diffus et fugace à l'occasion de la réalisation d'une infiltration intra-articulaire utilisant de l'iodixanol, mais également un corticoïde local. Suite à une première réaction similaire lors d'une infiltration rachidienne, cette patiente avait bénéficié dans le service d'un bilan allergologique concernant les PCI (dont l'iodixanol), les corticoïdes et les anesthésiques locaux. Ces tests s'étaient avérés négatifs. Concernant ce cas, une HS non IgE-médiée ou un syndrome de Tachon (30) (31) paraissent être des diagnostics plus probables qu'une HS IgE-médiée non dépistée à l'iodixanol ou aux corticoïdes locaux.

### ***b) Patiente n°28***

Lors de la réexposition, la patiente n°28 a présenté un bronchospasme bref et isolé immédiatement après l'administration intraveineuse de l'iopamidol lors d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien. Cette patiente est suivie pour un adénocarcinome pulmonaire lobaire inférieur droit, traité par lobectomie et chimiothérapie adjuvante. Lors du bilan allergologique antérieur, les tests cutanés étaient positifs pour l'iodixanol, l'iohexol, l'ioversol et négatif pour l'iopamidol. Concernant ce cas, une HS non IgE-médiée et IgE-médiée à l'iopamidol peuvent être évoquées.

### ***c) Patient n°33***

Lors de la réexposition, le patient n°33 a présenté un malaise d'allure vagale après l'injection intraveineuse de l'iohexol (tests cutanés négatifs). Il avait présenté les mêmes symptômes lors de 2 injections antérieures de PCI. Chez ce patient, une origine vagale paraît plus probable qu'une HS d'après la symptomatologie décrite par le patient.

**d) Patiente n°39**

Lors de la réexposition, la patiente n°39 a présenté un arrêt cardiaque en fin de procédure d'une coronarographie. Elle est décédée après 1 heure de réanimation. Cette patiente, atteinte d'une cardiopathie ischémique, avait bénéficié d'un choc électrique externe la veille de son décès dans un contexte de fibrillation atriale persistante. Au décours de cet examen, elle avait ressenti une douleur épigastrique intense. Devant une hypotension, une douleur épigastrique persistante et une élévation du taux de troponine, un geste de coronarographie avait été décidé afin d'éliminer un syndrome coronarien aigu (sans sus-décalage du segment ST). Aucune occlusion coronarienne n'avait été retrouvée lors de l'angiographie, utilisant l'iodixanol (tests cutanés négatifs). La principale hypothèse étiologique retenue par l'équipe de cardiologie était une ischémie mésentérique sur une embolisation secondaire à la cardioversion, malgré une anticoagulation efficace.

**e) Patient n°42**

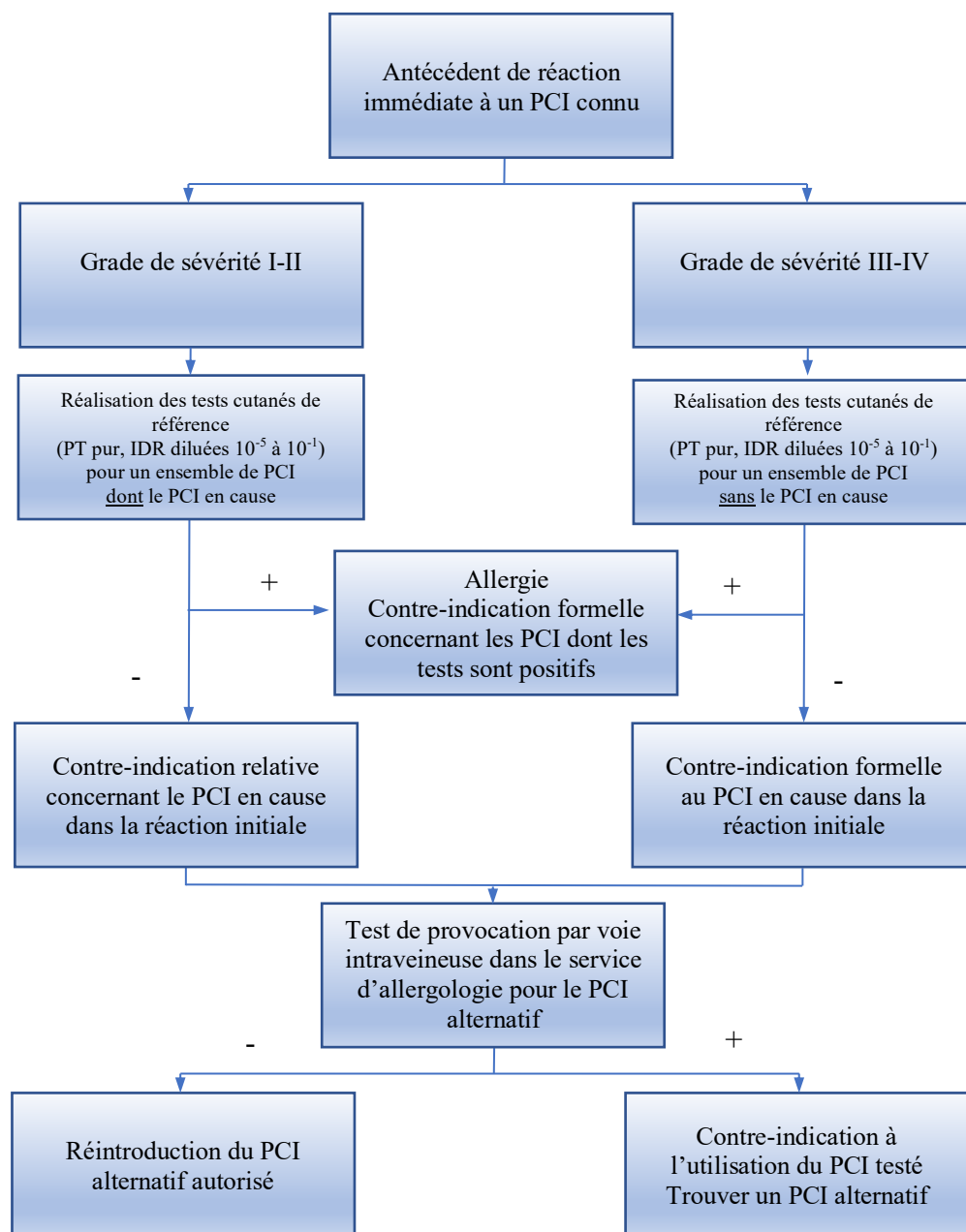
Lors de la réexposition, le patient n°42 a ressenti la même symptomatologie qu'aux injections antérieures : une sensation de brûlures diffuses dans l'ensemble du corps (sans signe cutané) lors de l'injection de l'iohexol (tests cutanés négatifs). Ce symptôme correspond davantage à une réaction d'HS non IgE-médiée qu'à une HS IgE-médiée à l'iohexol.

**f) Patiente n°67**

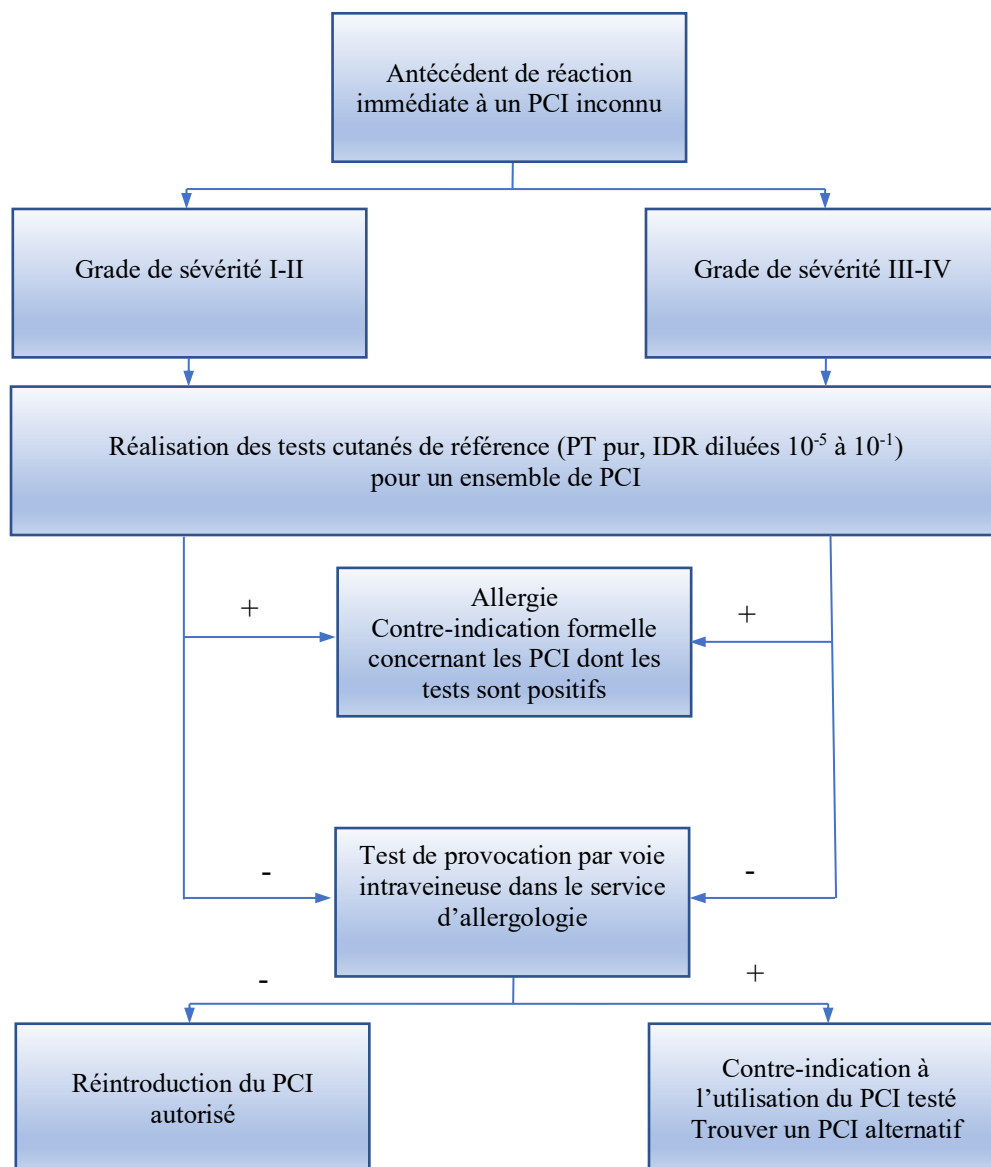
Lors de la réexposition, la patiente n°67 a présenté une gêne laryngée pendant quelques minutes, spontanément résolutive, après l'injection intraveineuse du PCI. Cette réaction peut être aussi bien liée à une HS non IgE-médiée qu'à une HS IgE-médiée au PCI. A noter qu'il s'agit d'une patiente avec un tabagisme actif estimé à 10 paquets-année. Elle n'a pas d'antécédent particulier.



### Annexe 3: Conduite à tenir proposée en cas d'antécédent de réaction immédiate à un PCI connu.



## Annexe 4: Conduite à tenir proposée en cas d'antécédent de réaction immédiate à un PCI inconnu.



**AUTEUR : CARON Juliette**

**Date de soutenance : mardi 22 octobre 2019**

**Titre de la thèse : Réactions immédiates aux produits de contraste iodés : prévalence de l'hypersensibilité IgE-médiée**

**Thèse - Médecine - Lille 2019**

**Cadre de classement : Allergologie**

**DES + spécialité : Médecine Générale**

**Mots-clés : hypersensibilité immédiate, allergie, produits de contraste**

**Résumé :**

**Introduction** — Les produits de contraste iodés (PCI) peuvent occasionner des réactions immédiates après leur injection. Un mécanisme immunologique d'hypersensibilité (HS) IgE-médiée, dit « allergique », en est parfois la cause. Nous avons étudié la prévalence de cette HS parmi les patients ayant présenté une réaction immédiate après injection de PCI.

**Matériels et Méthodes** — Étude observationnelle, rétrospective, monocentrique. Tous les patients adressés consécutivement entre Janvier 2010 et Juin 2019 dans notre service d'allergologie pour suspicion d'allergie aux PCI ont été recrutés. Nous avons inclus les patients ayant réalisé des tests cutanés après une réaction immédiate au PCI. L'anamnèse, les antécédents médicaux, les résultats des tests cutanés ont été collectés dans le dossier patient. Une HS IgE-médiée au PCI était diagnostiquée lorsque le prick-test pur ou les intradermoréactions diluées ( $10^{-5}$  à  $10^{-1}$ ) étaient positives.

**Résultats** — Parmi les 85 patients inclus, une HS IgE-médiée a été diagnostiquée chez 7 patients (8,2%). Une allergie croisée a été mise en évidence chez 2 patients entre l'iodixanol, l'iohexol et l'ioversol et entre l'iodixanol et l'ioxitalamate. En analysant la prévalence de l'HS IgE-médiée en fonction du grade de sévérité de la réaction initiale, celle-ci était de 4,2 % (2 cas sur 48) pour les réactions de grade I, de 10,7 % (3 cas sur 28) pour les réactions de grade II, de 22% (2 cas sur 9) pour les réactions de grade III. Aucune différence significative ( $p > 0,17$ ) n'a été observée entre les groupes de patients allergiques et non allergiques concernant le sexe, l'âge, les antécédents médicaux, le mode d'administration du PCI lors de la réaction immédiate initiale.

**Discussion** — La faible prévalence de l'HS IgE-médiée chez les patients avec réactions immédiates aux PCI, soit 1 cas sur 10, ne doit pas être un frein à la réalisation du bilan allergologique. Celui-ci permet de conseiller les patients sur la conduite à tenir en cas de nouvelle injection de PCI.

**Composition du Jury :**

**Président : Madame le Professeur Cécile CHENIVESSE**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Luc DEFEBVRE**

**Monsieur le Docteur François PONTANA**

**Monsieur le Docteur Tomas MORALY**

**Directeur de thèse : Madame le Docteur Christine DELEBARRE**