

PRODUITS IODES ET ALLERGIE

Pascale Dewachter et Claudie Mouton-Faivre

Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, CHRU-hôpital central, Nancy

Résumé

Les différentes entités cliniques qui concourent en pratique médicale quotidienne à qualifier un patient "d'allergique à l'iode" doivent être clairement individualisées. En effet, cette qualification et ses modes de prévention restent flous. Le but de cette présentation, fondée sur les données de la littérature, est d'identifier les mécanismes physiopathologiques des réactions allergiques impliquant un médicament iodé. Nous proposons de rapporter les données épidémiologiques existantes, de préciser les séquences allergéniques connues responsables de la sensibilisation du patient et de rappeler la structure physico-chimique des 2 classes de médicaments iodés (produits de contraste iodés et polyvinylpyrrolidone iodée) pour lesquels, la question sur l'allergie à l'iode est posée de façon récurrente sans qu'aucune attitude consensuelle ne soit définie. L'argumentation développée à l'aide de ces différents éléments permet d'infirmer la réalité de l'allergie à l'iode mais d'identifier des réactions allergiques de type immédiat et retardé avec les différents médicaments iodés. La séquence allergénique parfois identifiée ne correspond pas à l'iode. Une attitude diagnostique, thérapeutique et préventive en fonction des différentes situations cliniques rencontrées est proposée.

Introduction

L'allergie à l'iode est une terminologie utilisée quotidiennement en pratique médicale bien qu'aucune définition ne lui corresponde clairement. L'absence de consensus sur la question induit parfois des décisions médicales arbitraires, variables et variées lors de la prise en charge d'un patient étiqueté "allergique à l'iode" lorsqu'il s'agit de lui prescrire un médicament iodé. Le but de cette présentation est en se fondant sur les données de la littérature de rapporter les mécanismes des réactions allergiques impliquant un médicament iodé et les données épidémiologiques publiées, de préciser la séquence allergénique impliquée lorsque celle-ci est connue mais également de proposer à la faveur de l'ensemble des arguments développés une prise en charge de ces patients en fonction des différentes situations cliniques rencontrées.

Les médicaments iodés pour lesquels la question sur "l'allergie à l'iode" est posée de façon récurrente sont les produits de contraste iodés et la polyvinylpyrrolidone iodée. Ils peuvent induire des réactions de type I et IV selon la classification de Gell et Coombs.

I. Produits de contraste iodés

1.1. Propriétés physico-chimiques des produits de contraste iodés

Les premiers produits de contraste iodés (PCI) conventionnels synthétisés à partir des années 1950 étaient monomériques (un cycle benzénique) tri-iodés (3 atomes d'iode fixés sur le cycle

benzénique) et ioniques (dissociation dans l'organisme en 2 ions osmotiquement actifs) d'où leur nom de monomère ionique tri-iodé. La présence de 3 atomes d'iode greffés sur le cycle benzénique et le fait que ces PCI se dissociaient en 2 ions osmotiquement actifs (un cation et un anion) leur conféraient une osmolalité de 5 à 8 fois celle du plasma (1710 à 2150 mOsm.Kg-1 H2O). A partir des années 1970, la diminution de l'osmolalité a été obtenue de 2 façons: 1. par synthèse d'un dimère monoacide contenant 6 atomes d'iode en dupliquant le monomère ionique (dimérisation) en obtenant ainsi un dimère ionique hexa-iodé qui permettait d'une part d'augmenter la concentration en iode et d'autre part de réduire l'osmolalité de la solution; 2. ou en conservant la structure monomérique des premiers PCI en substituant la fonction acide du cycle benzénique par une fonction amide. Cette substitution avait pour conséquence une non dissociation de la molécule qui devenait non ionique créant ainsi des monomères non ioniques tri-iodés. Ces modifications de la structure chimique des PCI permettaient de diminuer l'osmolalité des PCI à ≈ 600 mOsm. Kg-1. H2O. Les PCI les plus récemment introduits sur le marché (1980) sont des dimères non ioniques hexa-iodés qui ne se dissocient pas dans l'organisme et qui ont une osmolalité proche de celle du plasma ≈ 290 mOsm. Kg-1. H2O. Quatre familles de PCI sont actuellement commercialisées: les monomères et les dimères ioniques, les monomères et les dimères non ioniques (Tableau I).

1.2 Réactions de type immédiat avec les produits de contraste iodés

Epidémiologie des réactions de type immédiat avec les produits de contraste iodés

Les effets indésirables graves après injection de PCI colligés par le travail prospectif de Katayama ont été évalués à une fréquence de 0,22% avec les PCI ioniques et à 0,04% avec les non ioniques. Un décès a été rapporté dans chaque groupe (PCI ionique et non ionique). Cependant, la fréquence la plus élevée des effets indésirables a été observée chez les patients ayant des antécédents d'effets indésirables après exposition à des PCI (1). En France, il n'existe pas de recueil de données épidémiologiques des réactions immédiates et retardées survenant après administration de PCI. Leur incidence et leur prévalence ainsi que la morbidité et/ou la mortalité ne sont donc pas connues.

Physiopathologie des réactions de type immédiat avec les produits de contraste iodés

L'hypothèse d'un mécanisme allergique/anaphylactique à l'origine des réactions sévères immédiates est de nouveau proposée depuis une dizaine d'années avec la publication de plusieurs cas cliniques documentés (2-9). Le décès du patient est parfois rapporté (2, 3, 9, 10). Parmi ces cas cliniques, les arguments hautement contributifs d'un diagnostic d'anaphylaxie aux PCI sont: 1. cliniques comme le délai de survenue, la sévérité de la symptomatologie selon la classification de Ring et Messmer, la sensibilisation antérieure probable du patient avec le PCI incriminé (contact préparant), 2. biologiques: dégranulation des basophiles et des mastocytes (histamine plasmatique et tryptase sérique) et/ou mise en évidence d'IgE spécifiques par un dosage sérique, 3. la positivité des tests cutanés. En effet, les tests cutanés sont, à l'heure actuelle la méthode de référence, car ils permettent d'explorer in vivo la fixation des IgE spécifiques à la surface des mastocytes et leur activation au niveau cutané par l'allergène reconnu.

L'allergène impliqué est inconnu

L'allergène n'est pas identifié pour les PCI, cependant il ne correspond pas à l'atome d'iode (2, 6, 11-13). Si c'était le cas, il existerait une sensibilisation croisée entre tous les PCI

ioniques et les PCI non ioniques puisqu'il contiennent tous des atomes d'iode (2). Deux autres éléments semblent conforter cette assertion: **1.** les intradermoréactions (IDR) réalisées lors du bilan allergologique avec d'autres PCI que celui qui avait déclenché la réaction initiale semblent prédire leur bonne tolérance clinique. En effet, quelques patients ont bénéficié d'une ré-injection sans incident clinique à l'aide d'un PCI non réactif en test cutané (2, 3, 5, 6) **2.** une réactivité croisée entre les PCI et les antiseptiques iodés (5) comme la povidone iodée (4) n'a pas été retrouvée chez des patients qui avaient présenté une réaction anaphylactique avec un PCI.

Conduite à tenir pratique devant une réaction de type immédiat avec les produits de contraste iodés

- **Tout patient ayant présenté une réaction anaphylactoïde après injection de PCI** doit bénéficier d'un **bilan biologique immédiat** (histamine plasmatique, tryptase sérique) et d'un **bilan cutané à distance** (prick-tests et intradermoréactions) afin de confirmer le mécanisme immunologique de la réaction et la responsabilité du PCI incriminé.
- **Si les tests cutanés à lecture immédiate sont positifs pour le PCI incriminé**, la prévention d'une réaction allergique ultérieure correspond à l'éviction définitive de celui-ci et vraisemblablement des produits structurellement proches sur le plan chimique (14).
- **La recherche d'une réactivité croisée entre les PCI** au cours du bilan cutané semble prédire la bonne tolérance clinique des PCI négatifs en tests cutanés lors d'une éventuelle injection ultérieure.
- **Si les tests cutanés à lecture immédiate sont négatifs avec le PCI incriminé**, les différents diagnostics différentiels doivent être discutés.
- **Dans le cadre de l'urgence**, si le patient allègue une réaction anaphylactoïde antérieure lors de l'injection d'un PCI et si le bilan allergologique n'a pas été réalisé, l'indication formelle d'injection d'un PCI doit être évaluée par le radiologue. L'administration de sels gadolinés en remplacement des PCI a été parfois proposée (15), aucune publication n'ayant démontré une réactivité croisée entre PCI et sels gadolinés. Si cette alternative n'est pas envisageable, il faut proscrire le PCI incriminé et probablement les PCI structurellement proches de celui-ci.
- **Aucune publication n'a établi une relation** entre une allergie avec un PCI et les autres médicaments iodés, les antiseptiques iodés et une allergie aux produits de la mer liée à l'iode.
- **Une allergie aux produits de la mer** ne contre-indique pas la prise d'un médicament iodé (16)

1.3 Réactions de type retardé avec les produits de contraste iodés

Epidémiologie des réactions de type retardé avec les produits de contraste iodés

Le premier cas de réaction de type retardé avec un PCI a été décrit en 1966 (17). Puis plusieurs cas cliniques avec les produits de contraste ioniques et non ioniques ont été rapportés. Leur fréquence est estimée de 0,4 à 8%.

Clinique des réactions de type retardé avec les produits de contraste iodés

Le délai d'apparition de la symptomatologie clinique est en moyenne de 4 à 7 jours après l'injection du PCI mais ce délai devient inférieur à 24 heures lorsque le PCI responsable d'une manifestation clinique antérieure est ré-administré (18-21). Les manifestations cliniques observées sont essentiellement cutanéomuqueuses, localisées ou généralisées. L'expression clinique cutanée peut se manifester par une urticaire, un érythème, un exanthème maculopapuleux ou papulo-vésiculeux, un érythème pigmenté fixe parfois accompagné d'une fièvre qui peut être élevée. Mais l'expression clinique peut être plus sévère: syndrome de Stevens-Johnson voire syndrome de Lyell.

Lorsqu'il s'agit de formes cliniques ne mettant pas en jeu le pronostic vital du patient, le diagnostic d'hypersensibilité retardée avec les PCI peut être prouvé par la positivité des tests cutanés à lecture retardée (48 à 96 heures) (18, 20-25). En revanche, lors d'une manifestation clinique grave, le diagnostic ne peut être avancé que sur une présomption d'imputabilité (26) et sur les arguments anatomo-pathologiques des biopsies réalisées en zone pathologique (27).

L'allergène impliqué est inconnu

La sensibilisation du patient avec d'autres PCI paraît fréquente. En revanche, aucune réactivité croisée n'a été démontrée avec les antiseptiques iodés infirmant une sensibilisation liée à l'iode (13, 18, 21). Ainsi, la réintroduction d'un PCI non réactif en test cutané chez des patients qui avaient présenté une réaction retardée avec un PCI a été réalisée sans incident clinique (21, 25). Toutefois, le mécanisme de sensibilisation des patients est inconnu.

Conduite à tenir pratique devant une réaction de type retardé avec les produits de contraste iodés

La prévention de ces réactions passe par l'éviction du PCI en cause identifié par le bilan cutané et probablement du/des PCI avec lequel/lesquels le patient présenterait une réactivité croisée. L'application de povidone iodée n'est pas contre-indiquée chez ces patients (21).

II Antiseptiques iodés

Les principaux produits iodés antiseptiques comprennent les iodophores dont le plus connu est la polyvinylpyrrolidone iodée, les solutions alcooliques (teinture d'iode ou alcool iodé ou solution alcoolique d'iode officinal) et les solutions aqueuses (solution de Lugol et solution de Tarnier).

2.1 Polyvinylpyrrolidone iodée

Propriétés physico-chimiques de la polyvinylpyrrolidone iodée

La polyvinylpyrrolidone iodée ou polyvidone iodée (PVP-I) est un complexe de polyvinylpyrrolidone et de molécules d'iode. Ce polymère de synthèse est le iodophore le plus utilisé. Un iodophore est un complexe formé d'atomes d'iode et d'une molécule

transporteuse qui augmente la solubilité des atomes d'iode en permettant leur libération lente et en prolongeant leur effet antiseptique. Le transporteur ne possède aucune activité antibactérienne intrinsèque, en revanche de par sa bonne affinité vis à vis des membranes cellulaires il libère directement l'iode libre au niveau de la surface bactérienne. La majeure partie des molécules d'iode (99,96%) est liée à la polyvinylpyrrolidone et seule une faible quantité d'iode est constamment présente sous forme libre (0,04%). Plusieurs présentations galéniques de PVP-I sont commercialisées en France (Tableau II).

Epidémiologie des réactions de type immédiat avec la polyvinylpyrrolidone iodée

Les réactions de type immédiat décrites avec la povidone iodée sont rares au contraire de celles décrites avec la chlorhexidine (28). Au total, seuls 4 cas documentés d'anaphylaxie avec la povidone iodée ont été rapportés. Le premier cas clinique fut publié en 1995 (29).

L'allergène impliqué est connu

Trois cas cliniques ont été décrits où la sensibilisation de ces patients à la povidone a été confirmée pour les deux premiers par les tests cutanés (30) et pour le dernier par les tests cutanés et la positivité des IgE spécifiques dépistées par une technique ELISA (31). Une réactivité cutanée croisée avec les PCI, la solution de Lugol, un iodure de potassium n'a pas été retrouvée (30, 31) infirmant la responsabilité de l'iode. Par ailleurs, quelques réactions anaphylactiques ont été décrites et imputées à la povidone utilisée comme excipient dans plusieurs médicaments. Enfin, la povidone a été rendue responsable d'un choc anaphylactique au cours d'une hystérogographie réalisée avec du Télébrix[®] Hystéro, seul PCI à en contenir (32). Les patients peuvent se sensibiliser vis à vis de la povidone par l'application topique de povidone iodée et par le PVP présent dans de nombreux médicaments (31). Le PVP est également largement utilisé en cosmétologie, pour la fabrication de sprays pour cheveux, savons, crèmes hydratantes, écrans totaux, pesticides, antihistaminiques....

Conduite à tenir pratique devant une réaction de type immédiat avec la polyvinylpyrrolidone iodée

- Tout patient ayant présenté une réaction anaphylactoïde après application de povidone iodée doit bénéficier d'un bilan biologique immédiat (histamine plasmatique, tryptase sérique) et d'un bilan cutané à distance afin de confirmer le mécanisme immunologique de la réaction et la responsabilité de la povidone.
- la prévention de la récurrence d'une réaction immédiate avec la povidone iodée chez un patient ayant présenté une réaction documentée avec cet antiseptique passe par son éviction définitive et probablement par l'éviction des médicaments et/ou produits qui contiennent de la povidone.
- Il n'y a pas lieu de contre-indiquer un médicament iodé d'une autre classe thérapeutique chez un patient ayant présenté une hypersensibilité de type immédiat avec la povidone iodée. Aucune publication n'a démontré de réactivité croisée entre la povidone iodée et l'amiodarone, une solution de Lugol, un produit de contraste iodé (hormis le Télébrix Hystéro[®] qui contient de la povidone).
- Aucune publication n'a établi une relation entre une allergie à la povidone iodée et une allergie aux produits de la mer.

- une allergie aux produits de la mer ne contre-indique pas la prise d'un médicament iodé (16)

Clinique des réactions de type retardé avec la polyvinylpyrrolidone iodée

L'allergie de contact avec la povidone iodée a été rapportée à la fin des années 1970 par l'armée américaine (33). Onze patients ont présenté un érythème cutané, une induration et des papules qui reproduisaient la forme du pansement imprégné de Bétadine® 10% appliqué sur leur peau. D'autres publications ont ensuite rapporté des lésions cutanées comme un érythème, une éruption papulo-vésiculeuse, un eczéma, une éruption prurigineuse voire une ulcération cutanée avec un retard de cicatrisation après application par voie topique de povidone iodée (34-37). Le diagnostic a été posé après réalisation de tests épicutanés à lecture retardée (48 à 96 heures) avec la povidone iodée.

Les allergènes impliqués sont connus

Deux allergènes ont été identifiés, la povidone (34) et surtout le nonoxynol 9 qui est un agent tensioactif (38). Le nonoxynol 9 est présent dans plusieurs préparations galéniques de povidone iodée (Bétadine® 350 mg, Bétadine® dermique 10%, Bétadine® 5% oculaire, Bétadine® 10% vaginale, poliodine dermique 10%). Un des modes de sensibilisation des patients est probablement lié à la répétition des applications de povidone iodée notamment sur peau lésée (37, 39).

Conduite à tenir pratique devant une réaction de type retardé avec la polyvinylpyrrolidone iodée

- **la prévention de la récurrence** d'une réaction retardée avec la povidone iodée chez un patient ayant présenté une réaction documentée avec cet antiseptique passe par l'éviction définitive de celui-ci et probablement par l'éviction des médicaments et/ou produits qui contiennent du nonoxynol et/ou de la povidone.
- **il n'y a pas lieu de contre-indiquer** un médicament iodé d'une autre classe thérapeutique chez un patient ayant présenté une hypersensibilité de type retardé avec la povidone iodée.

2.2 Iode en solution

Aucune publication n'a fait état d'une réaction d'hypersensibilité de type immédiat ou retardé avec une de ces solutions d'iode.

III Amiodarone

Réaction de type immédiat: aucune publication

Réaction de type retardé: Plusieurs cas cliniques de réaction retardée ont été décrits avec l'amiodarone. La symptomatologie décrite était une toxidermie, une thrombocytopenie, une pneumopathie, un syndrome de Lyell. Le diagnostic était fondé sur une présomption d'imputabilité ou la réalisation de tests cutanés. L'allergène impliqué n'a pas été identifié cependant la responsabilité de ces réactions n'a pas été attribuée à l'iode (40-41).

IV. Iode radioactif

Aucune réaction de type immédiat ou retardé n'a été décrite avec l'élément iode radioactif.

Conclusion

"L'allergie à l'iode" fait partie de la sémantique médicale quotidienne mais ne correspond à aucune entité clinique identifiée. Il s'agit d'une expression à bannir parce qu'elle ne signifie rien. Seul un diagnostic formel d'allergie médicamenteuse essentiellement fondé sur la réalisation de tests cutanés permet de mettre en place les mesures adaptées de prévention comme l'éviction du médicament responsable mais permet aussi de suggérer la prescription d'autres médicaments auxquels le patient n'est pas sensibilisé lorsqu'une administration ultérieure s'avère nécessaire.

Tableau I: Produits de contraste iodés

	DCI	Nom commercial	Osmolalité (mOsm.kg ⁻¹ H ₂ O)	Viscosité à 37°C (mPa.s)
Monomères ioniques tri-iodés de haute osmolalité	amidotrizoate	Radiosélectan [®]	2100	8,9
	ioxitalamate	Télébrix [®]	1710	5,2
Dimères ioniques hexa-iodés de basse osmolalité	Ioxaglate	Hexabrix [®]	600	7,5
Monomères non ioniques tri-iodés de basse osmolalité	iopamidol	Iopamiron [®]	616	4,7
	iohexol	Omnipaque [®]	640	6,1
	ioméprol	Ioméron [®]	521	4,5
	iopentol	Ivépaque [®]	640	6,5
	ioversol	Optiray [®]	630	5
	ioversol	Optiject [®]	630	5,5
	iopromide	Ultravist [®]	607	4,6
	iobitridol	Xenetix [®]	695	6
Dimères non ioniques hexa-iodés iso- osmolaires	Iodixanol	Visipaque [®]	290	11,4

Tableau II: Présentations galéniques de povidone iodée disponibles en France

Bétadine alcoolique 5 % solution pour application cutanée

Bétadine dermique 10 % solution pour application locale

Bétadine Scrub 4 % solution pour application cutanée

Bétadine tulle pansement médicamenteux

Bétadine 10 % gel pour application cutanée

Bétadine 10 % solution pour bain de bouche

Bétadine 10 % solution vaginale

Bétadine 250 mg cp vaginal

Bétadine 250 mg ovule

Bétadine 350 mg compresse imprégnée

Bétadine 5 % solution pour irrigation oculaire

Betaseptic dermique 10 % pour application cutanée

Betaseptic Scrub 4 % solution pour application cutanée

Betaseptic 10 % solution vaginale

Poliodine dermique 10 % solution pour application cutanée

Poliodine solution dermique 10 % pour application cutanée

Povidone iodée Merck 10 % solution pour application cutanée

Povidone iodée Merck 10 % solution vaginale

Povidone iodée Merck 4 % solution pour application cutanée

Références

1. Katayama H, Yamaguchi K, Kozucka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. *Radiology* 1990; 175: 621-8.
2. Dewachter P, Mouton-Faivre C. Réactions sévères avec les produits de contraste iodés: l'anaphylaxie est-elle responsable? *J Radiol* 2001; 82: 973-7.

3. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Felden F. Allergy and contrast media. *Allergy* 2001;56:250-1.
4. Alvarez-Fernandez JA, Valero AM, Pulido Z, De La Hoz B, Cuevas M, Sanchez-Cano M. Hypersensitivity reaction to ioversol. *Allergy* 2000; 55: 581-2.
5. Kanny G, Maria Y, Mentre B, Moneret-Vautrin DA. Case report: recurrent anaphylactic shock to radiographic contrast media. Evidence supporting an exceptional IgE-mediated reaction. *Allergol Immunol* 1993; 25: 425-30.
6. Valfrey J, Newinger G, Arbogast R, Pauli G. Choc à l'ioxaglate (Hexabrix 320) lors de coronarographies. A propos de deux cas. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002; 42: 157-62.
7. Laroche D, Aimone-Gastin I, Dubois F, Huet H, Gérard P, Vergnaud MC, et al. Mechanisms of severe immediate reactions to iodinated contrast material. *Radiology* 1998; 209: 183-90.
8. Mita H, Tadokoro K, Akiyama K. Detection of IgE antibody to a radiocontrast medium. *Allergy* 1998; 53: 1133-40.
9. Brockow K, Vieluf D, Püschel K, Grosch J, Ring J. Increased post-mortem serum mast cell tryptase in a fatal anaphylactoid reaction to nonionic radiocontrast medium. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 237-8.
10. Laxenaire MC, Torrens J, Moneret-Vautrin DA. Choc anaphylactoïde mortel chez un malade traité par β -bloquants. *Ann Fr Anesth Reanim* 1984; 3: 453-55.
11. Coakley F, Panicek D. Iodine allergy: An oyster without a pearl? *Am J Roentgenol* 1997; 169: 951-2.
12. Leynadier F. L'allergie à l'iode existe-t-elle? In: MAPAR éditions. Communications scientifiques 2001, p 259-265.
13. Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Morisset M, Beaudoin E, Renaudin JM. Réactions anaphylactoides et cutanées tardives aux produits de contraste iodés: état actuel de la question-évolution des idées. *Rev Med Interne* 2001; 22: 969-77.
14. Dewachter P, Mouton-Faivre C. Prévention des réactions sévères après injection de produits de contraste iodés: Revue de la littérature. *J Radiol* 2003, 84: 535-44.
15. Falco FE, Moran JG. Lumbar discography using gadolinium in patients with iodine contrast allergy followed by postdiscography computed tomography scan. *Spine* 2003; 28: E1-E4.
16. Daunt N. Iodine allergy [letter]. *Am J Roentgenol* 1998; 171: 518-9.
17. Redman HC. Dermatitis as a complication of lymphangiography. *Radiology* 1966;86:323-6.

18. Courvoisier S, Bircher AJ. Delayed-type hypersensitivity to a nonionic radioopaque contrast medium. *Allergy* 1998; 53: 1221-4.
19. Watanabe H, Sueki H, Nakada T, Akiyama M, Tijima M. Multiple fixed drug eruption caused by iomeprol, a non ionic contrast medium. *Dermatology* 1999; 198: 291-4.
20. Schick E, Weber L, Gall H. Delayed hypersensitivity reaction to the non-ionic contrast medium iopromid. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 312.
21. Gall H, Pillekamp H, Peter RU. Late-type allergy to the X-ray contrast medium Solustrast (iopamidol). *Contact Dermatitis* 1999; 40: 248-50.
22. Kanny G, Marie B, Hoen B, Trechot P, Moneret-Vautrin DA. Delayed adverse reaction to sodium ioxaglic acid-meglumine. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 134-7.
23. Sedano E, Vega JM, Rebollo S, Callejo A, Asensio T, Almendros R. Delayed exanthema to nonionic contrast medium. *Allergy* 2001; 56: 1015.
24. Brockow K, Becker W, Worret WI, Ring J. Late skin test reactions to radiocontrast medium. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1107-8.
25. Brockow K, Kiehn M, Kleinheinz A, Vieluf D, Ring J. Positive skin tests in late reactions to radiographic contrast media. *Allergol Immunol* 1999; 31: 49-51.
26. Lee ML, Chiu IS. Toxic epidermal necrolysis incriminating iopamidol in a child after cardiac catheterization. *Int J Cardiol* 2002; 82: 95-7.
27. Savill JS, Barrie R, Ghosh S, Muhlemann M, Dawson P, Pusey CD. Fatal Stevens-Johnson syndrome following urography with iopamidol in systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J* 1988; 64: 392-4.
28. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Mertes PM. *N Engl J Med* 2003; letter [sous presse].
29. Waran KD, Munsick RA. Anaphylaxis from povidone iodine. *Lancet* 1995; 345: 1506.
30. Blanco R, Quirce S, Sanchez-Fernandez C, Baz G, de la Hoz B. Sensitization to iodinated polyvinylpyrrolidone [abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: S138.
31. Lopez Saez MP, de Barrio M, Zubeldia JM, Prieto A, Olalde S, Baeza ML. Acute IgE-mediated generalized urticaria-angioedema after topical application of povidone-iodine. *Allergol Immunopathol* 1998; 26: 23-6.
32. Moneret-Vautrin DA, Mata E, Gérard H, Tréchet P. Allergie probable à la polyvidone, responsable d'un accident à un produit iodé de contraste: à propos d'un cas d'asthme après hystérosalpingographie. *Allergol Immunol* 1989; 21: 196-199.
33. Feldtman RW, Andrassy RJ, Page CP. Povidone iodine skin sensitivity observed with possibly altered immune status. *JAMA* 1979; 242: 239-40.

34. Marks JGJ. Allergic contact dermatitis to povidone iodine preparations. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 473-5.
35. Mochida K, Hisa T, Yasunaga C, Nishimura T, Nakagawa K, Hamada T. Skin ulceration due to povidone-iodine. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 61.
36. Erdmann S, Hertl M, Merk HF. Allergic contact dermatitis from povidone-iodine. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 331-2.
37. van Ketel WG, van den Berg WH. Sensitization to povidone-iodine. *Contact Dermatitis* 1990; 8: 107-9.
38. Dooms-Goossens A, Deveyllder H, Gidi de Alam A, Lachapelle JM, Tennstedt D, Degreef H. Contact sensitivity to nonoxynols as a cause of intolerance to antiseptic preparations. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 723-7.
39. Kudo H, Takahashi K, Suzuki Y, Tanaka T, Miyachi Y, Imamura S. Contact dermatitis from a compound mixture of sugar and povidone iodine. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 155-7.
40. Burches E, Garcia-Verdegay F, Ferrer M, Pelaez A. Amiodarone-induced angioedema. *Allergy* 2000; 55: 1199-200.
41. Yung A, Agnew K, Snow J, Oliver F. Two unusual cases of toxic epidermal necrolysis. *Austr J Dermatol* 2002; 43: 35-8.