





Drs Jeanne Berner et Mathieu Nendaz Service de médecine interne générale Drs Pierre-Alexandre Poletti et Christoph D. Becker Service de radiologie HUG. 1211 Genève 14

# Adverse reactions to iodinated contrast media: how to prevent them?

The incidence of acute iodine contrast media reactions, appearing within the first hour after the procedure, is low but clinically important due to their daily use. Previous adverse reactions to iodinated contrast media, asthma and a history of allergic reaction are the most recognized risk factors, but the identification of patients at risk remains difficult. The efficacy of preventive measures such as corticosteroid and/or antihistaminic administration rests on low-level evidence. Practical recommendations are presented in this article. Rather than relying on the sole administration of a premedication, the importance of other measures must be stressed: assessing the relevance of the indication to the radiologic exam, use of low osmolarity contrast media, and ensuring a proper monitoring of the patient during and after the procedure.

Les réactions aiguës aux produits de contraste iodés sont rares mais importantes en clinique au vu de leur utilisation quotidienne. Une réaction est définie comme aiguë lorsqu'elle survient dans l'heure suivant l'injection. Un antécédent de réaction au produit de contraste et un terrain allergique semblent accroître le risque mais l'identification des patients à risque reste difficile. L'efficacité des mesures préventives (notamment l'administration de stéroïdes et/ou d'antihistaminiques) doit être encore mieux démontrée. Des guidelines sont proposées dans cet article. En plus de l'administration d'une prémédication, il faut également s'assurer du bien-fondé de l'indication à l'examen radiologique, utiliser un produit de contraste à faible osmolarité, et assurer la surveillance et la sécurité du patient pendant et après la procédure.

#### **INTRODUCTION**

La majorité des produits de contraste (PC) utilisés aujourd'hui sont des PC iodés classés de manière simplifiée selon leur charge et leur osmolarité. Les produits utilisés actuellement sont essentiellement les agents non ioniques, pour la plupart hypo-osmolaires. Leur emploi est très courant dans les cadres diagnostique (par exemple tomodensitométrie) et thérapeuti-

que (par exemple angioplastie percutanée), mais cependant non dénué de risque. Nous tentons dans cet article de définir les facteurs de risque d'une réaction au PC et passons en revue les études sur les stratégies de prévention utilisées avant de proposer des recommandations pratiques telles qu'introduites dans notre institution.

# RÉACTIONS AUX PRODUITS DE CONTRASTE: CLASSIFICATION ET INCIDENCE

Dans la plupart des études, les effets secondaires sont classés selon l'organe atteint (systèmes cutané, respiratoire, digestif, cardiovasculaire), ou selon leur degré de gravité. De manière générale, les manifestations cutanées locales (urticaire, érythème, prurit), digestives (nausées, vomissements), respiratoires transitoires et ne nécessitant pas de traitement particulier (dyspnée, wheezing), sont considérées comme de gravité légère à modérée. Cependant, leur définition exacte et leur gradation varient grandement selon les études, et comprennent encore d'autres symptômes tels que malaise, sensation de chaleur, éternuements, toux ou douleur thoracique. Les effets secondaires considérés comme graves sont des manifestations plus sévères, en général respiratoires et/ou hémodynamiques et nécessitant habituellement une intervention médicale: dyspnée, bronchospasme, hypotension, perte de connaissance et arrêt cardiorespiratoire. Les réactions cutanées telles que l'urticaire généralisée ou l'angio-œdème sont parfois classées comme graves. Le manque d'homogénéité dans l'évaluation et la classification des différents effets secondaires explique en partie la variation de leur incidence d'une étude à l'autre.

Dans une étude observationnelle comprenant 300 000 patients, la prévalence des réactions, toutes confondues, est de 3,1% à 12,7% selon le PC utilisé, non ionique et ionique respectivement. Les cinq symptômes les plus fréquents dans cette étude sont les nausées, la sensation de chaleur, l'urticaire, le prurit et les vomissements. La prévalence des symptômes sévères nécessitant une intervention médicale (hypotension, dyspnée, perte de connaissance ou arrêt cardiorespiratoire) n'est que de 0,04% (PC non ioniques) à 0,22% (PC ioniques). On retrouve dans d'autres travaux des valeurs similaires.<sup>2,3</sup>

Les chiffres concernant la mortalité sont également variables selon les sources et vont de 0,9/100000¹ à 3/100000,².4 sans qu'un lien sûr ait pu être établi entre l'utilisation du PC et le décès. Ainsi, le taux de survenue des réactions indésirables au PC est non négligeable, mais les complications sévères sont rares.

#### **PHYSIOPATHOLOGIE**

Certaines réactions au PC sont d'origine allergique vraie avec identification d'IgE spécifiques,<sup>5</sup> mais les plus nombreuses paraissent pseudo-allergiques, secondaires à une libération non spécifique de médiateurs activant les mastocytes et les basophiles avec libération secondaire d'histamine.<sup>6</sup> Parfois, il est d'ailleurs difficile de distinguer une réaction allergique ou pseudo-allergique d'une réaction vagale, elle-même plutôt liée aux caractéristiques propres au PC (osmolarité, viscosité, charge). Un autre mécanisme potentiellement incriminé pourrait être la chélation du calcium par une substance contenue dans le PC entraînant une dépression myocardique.<sup>7</sup> La diversité des mécanismes incriminés rend imprévisibles l'apparition d'une réaction et sa gravité, de même que le risque de récidive.<sup>8</sup>

# FACTEURS DE RISQUE DE RÉACTION IDENTIFIÉS

On distingue les facteurs de risque liés au produit de contraste et ceux liés au patient. Les taux de complications selon la présence de ces facteurs de risque sont résumés dans le tableau 1.

### Facteurs liés au produit de contraste

Une étude japonaise publiée en 1991 évaluant 300 000

Tableau I. Taux de complications (%) dues aux produits de contraste selon la présence ou l'absence de certains facteurs de risque

	Facteur présent	Facteur absent
Type de PC (ionique versus non ionique) <sup>1</sup>	12	3
<b>Atopie</b> (toute réaction aux PC) <sup>1,3</sup>	3-7,2	1,2-3
Atopie (réactions sévères*)	0,11	0,04
<b>Asthme</b> (toute réaction aux PC) <sup>1,3</sup>	6-7,7	1,2-3,1
Asthme (réactions sévères*)	0,23	0,04

PC: produit de contraste radiologique.

\*Réactions sévères définies comme: dyspnée, hypotension, arrêt cardiorespiratoire ou perte de connaissance.

En raison de l'absence d'analyses dans la majorité de ces études descriptives, la signification statistique de ces différences ne peut être fournie.

patients met en évidence une diminution significative (12% contre 3%) des effets secondaires suite à l'utilisation des PC non ioniques en comparaison avec les PC ioniques. L'incidence des réactions sévères est également diminuée d'un facteur 6 à 10, sans effet visible sur la mortalité, probablement en raison de son faible taux de base. Ceci explique le remplacement des produits ioniques par les PC non ioniques hypoosmolaires, utilisés principalement aujourd'hui.

# Facteurs liés au patient

#### Antécédent de réaction au PC

Le fait d'avoir déjà présenté une réaction au PC semble être le facteur de risque le mieux identifié, avec un taux de récidive variant entre 11% à 45% selon les études (tableau 2). Par ailleurs, il est possible que l'administration d'une molécule de contraste différente que celle reçue antérieurement par le même patient puisse réduire encore le risque de réaction.

## Terrain d'atopie ou d'allergie

Une étude évaluant 9934 patients met en évidence une incidence plus élevée d'effets secondaires d'un facteur 2,5 chez des patients connus pour un antécédent d'allergie quel qu'il soit (3% contre 1,2%).<sup>3</sup> Dans cette étude, les patients connus pour un asthme, une allergie alimentaire ou une allergie aux crustacés ont un risque de 6% de présenter une

Tableau 2. Taux de complications chez des patients avec ou sans antécédent de réactions au PC

\* Réaction sévère: hypotension, dyspnée, arrêt cardio-respiratoire, perte de connaissance; \*\* Réactions mineures pour la plupart (par exemple urticaire); PC: produit de contraste.

Etude	Patients avec antécédent de réactions N	Récidive réactions N (%)	Réactions dans la population générale (%)	Réactions sévères* N (%)	Réactions sévères dans la population générale (%)
Katayama, 1990	9667 (PC non ionique) 5785 (PC ionique)	1087 (11) 2548 (44)	3,1 12,6	17 (0,18) 42 (0,73)	0,04 0,22
Witten, 19758	150	26 (17)**	_	-	_
Witten, 1973 <sup>3</sup>	66	23 (35)**	6,8	-	-

réaction au PC. Il n'y a cependant apparemment pas de lien entre la sévérité des réactions et les antécédents allergiques. Le fait que la présence d'une allergie antérieure se base uniquement sur l'anamnèse auprès du patient est néanmoins une limite importante dans ce travail. Ces notions semblent confirmées par Katayama, qui démontre une incidence plus élevée de réactions au PC d'un facteur 2 à 3 chez des patients avec un antécédent allergique (6,9% contre 2,8%). La prédisposition aux réactions plus sévères semble également plus élevée dans ce travail (0,10% contre 0,03% dans la population générale). L'association entre un terrain allergique et le risque de réaction au PC est cependant fragile. En effet, la notion d'atopie ou d'allergie repose sur la seule perception du patient, ce qui tend à surestimer sa prévalence puisqu'une intolérance alimentaire ou médicamenteuse peut être rapportée comme «allergie» par certains patients. Par ailleurs, ces études présentent encore d'autres limitations méthodologiques, outre celles citées ci-dessus.

#### **Asthme**

Dans les deux études citées ci-dessus, l'asthme paraît également associé à un risque majoré de 5 à 6 fois de présenter une réaction (tableau 1). De même, une étude cascontrôle² rapporte une prévalence significativement augmentée de l'asthme dans un groupe de 49 patients ayant présenté une réaction après exposition au PC par rapport à celle d'un groupe contrôle de 83 patients n'ayant pas présenté de réaction : 12% contre 4% (OR 4,54; IC 95% 1,03-20,05; p=0,046).

#### «Allergie à l'iode»: une conception erronée

L'existence d'une allergie aux poissons ou aux crustacés est fréquemment considérée comme un facteur de risque de réaction au PC, y compris par des médecins radiologues.9 Cette association est infondée. En effet, si l'allergie aux crustacés est réelle et représente une réaction médiée par les IgE contre des antigènes bien connus, elle n'est pas en soi un facteur de risque aux réactions aux PC, dont l'antigène est par ailleurs inconnu. Tout au plus, la présence d'une telle allergie augmente le risque de réaction au même titre que la présence de toute autre allergie. Concernant l'«allergie à l'iode» fréquemment rapportée, il faut bien admettre qu'il s'agit là d'un abus de langage puisque cette allergie contre un élément endogène de notre organisme et indispensable à la vie ne semble tout simplement pas exister. 6 Une réaction à un produit de contraste est donc liée à son substrat et non à l'atome d'iode le composant.

# STRATÉGIES DE PRÉVENTION

Dans les années 80, l'utilisation empirique de divers traitements préventifs tels que stéroïdes ou antihistaminiques a été évaluée, par analogie aux traitements utilisés dans les réactions allergiques. Entre 1981 et 1991, le même groupe de recherche dirigé par Greenberger réalise une série d'études visant à évaluer l'efficacité de différents protocoles médicamenteux sur la survenue d'effets indésirables chez des patients ayant déjà présenté une réaction au PC iodé. Les protocoles étudiés associent prednisone orale

(50 mg 13 heures, 7 heures et 1 heure avant l'examen) et antihistaminique (diphénhydramine 50 mg), avec ou sans ajout d'éphédrine orale (25 mg 1 heure avant l'examen). Ces études suggèrent un certain degré de protection, mais il faut souligner qu'elles ne sont ni randomisées ni contrôlées. Par ailleurs, au sein de ces mêmes études, la définition des complications pouvait varier, et certaines d'entre elles mélangeaient les types de PC utilisés (ioniques ou non ioniques). C'est sur la base de ces travaux de qualité très discutable que plusieurs centres ont édicté des protocoles de prévention, incluant stéroïdes et antihistaminiques. 10-14

Une des premières études randomisée et contrôlée date de 1987 et compare chez 6763 patients un schéma, respectivement de deux doses de méthylprednisolone (32 mg, 12 h et 2 h avant l'exposition au PC), d'une seule dose 2 h avant le PC, et de placebo. Les patients ayant déjà présenté une réaction au PC jugée comme sévère sont exclus de l'étude. Cette étude démontre l'efficacité de la double dose de stéroïdes en comparaison avec la dose unique et le groupe placebo sur l'incidence des manifestations sévères (0,2% versus 0,7%, p=0,04, NNT=200).7 Par la suite, une série d'études randomisées ont été publiées, associant des prémédications diverses, et dont les résultats individuels sont variés. En 2006, 15 une méta-analyse de neuf études ayant inclus au total 10000 patients évalue l'efficacité de différents protocoles médicamenteux sur l'incidence des réactions aux PC iodés dans la population générale. La plupart des études évaluent l'effet d'une prémédication de stéroïdes ou d'antihistaminiques (anti-H1 et H2), mais aucune n'inclut l'évaluation de l'association d'anti-H1 et de stéroïdes

L'efficacité de la prémédication sur les taux de réaction aux PC selon le degré de gravité est résumée dans le tableau 3. On note un effet bénéfique des stéroïdes pour les réactions sévères, avec un nombre de patients à traiter (NNT) se confirmant à 100-150. Il faut cependant noter que pour les antihistaminiques, le degré de sévérité des réactions n'était pas rapporté et n'est donc pas analysé. L'efficacité de la prémédication sur les taux de réaction aux PC classés selon le système atteint est résumée dans le tableau 4. Les symptômes cutanés sont moins fréquents après l'utilisation d'anti-H<sub>1</sub> ou de stéroïdes, et la prévalence des symptômes respiratoires est diminuée par l'emploi de sté-

Tableau 3. Résumé des résultats de la méta-analyse: taux de réaction aux produits de contraste (PC) (%) selon le degré de gravité et la prémédication utilisée (D'après Tramèr et coll. 15).

Gravité	Prémédication N=3093	Contrôle N=2178	OR	IC 95%
Faible MP 2×32 mg	2,8	4,1	0,62	0,46-0,98*
Moyenne MP 2×32 mg	2,6	2,9	0,80	0,61-1,04
<b>Sévère</b> MP 2×32 mg	0,2	0,9	0,28	0,13-0,60*

MP 2x32 mg = méthylprednisolone 32 mg p.o. 12 h et 2 h avant l'exposition au PC.

<sup>\*</sup> Résultat statistiquement significatif.



Tableau 4. Résumé des résultats de la méta-analyse: taux de réaction aux produits de contraste (PC) (%) selon le système atteint et la prémédication utilisée (D'après Tramèr et coll. 15).

\* Résultat statistiquement significatif.

	Prémédication	Contrôle	OR	IC 95%
<b>Hémodynamique</b> Tout stéroïde	0,0 (N=689)	0,4 (N=687)	0,14	0,01-1,3
Respiratoire Tout anti-H <sub>1</sub> Tout stéroïde	I,0 (N=39I) 0,4 (N=778)	2,3 (N = 394) 1,4 (N = 769)	0,46 0,31	0,15-1,39 0,11-0,88*
<b>Cutané</b> Tout anti-H <sub>1</sub> Tout stéroïde	2,0 (N=711) 0,6 (N=778)	6,1 (N=801) 2,0 (N=769)	0,36 0,36	0,22-0,60* 0,15-0,87*

roïdes. Aucune mortalité n'est rapportée dans ces études. Ainsi, malgré un effet positif des stéroïdes ou des anti-H<sub>1</sub> utilisés seuls, leur association n'a pas été étudiée. Par ailleurs, leur efficacité est globalement modérée et se manifeste surtout pour des réactions moins menaçantes (réactions cutanées), à l'exception des stéroïdes seuls à doses répétées qui semblent agir également sur les réactions plus sévères, respiratoires notamment (tableaux 3 et 4). A noter que, ces travaux ayant inclus des patients non sélectionnés, l'extrapolation de ces résultats à des patients à risque est problématique. D'autre part, dans six des neuf études retenues dans cette méta-analyse, le PC utilisé était ionique et l'extrapolation de ces résultats aux produits non ioniques actuels doit donc rester prudente. Finalement, on relève une grande hétérogénéité des études effectuées et une qualité méthodologique variable.

#### **RECOMMANDATIONS**

La production de recommandations strictement basées sur l'évidence n'est pas aisée, et comporte le risque de surprescription. En effet, une simple atopie, par exemple,

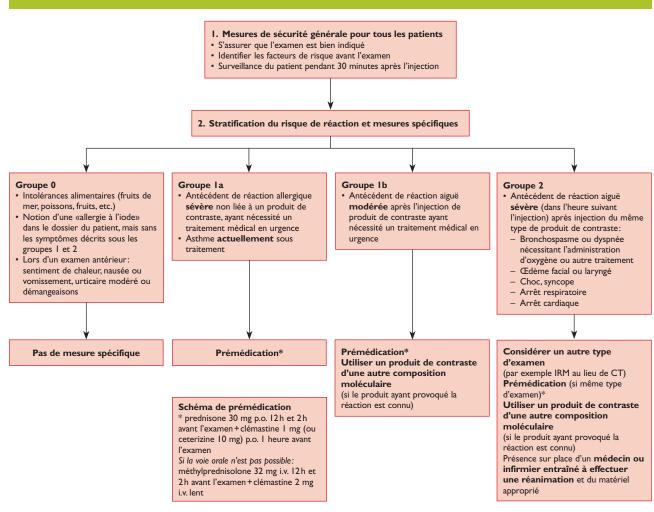


Figure 1. Directives du service de radiologie des HUG concernant la prévention des réactions aux produits de contraste intraveineux

- Ces recommandations sont basées sur la littérature concernant les produits de contraste iodés. Néanmoins, des réactions sont aussi décrites après administration de produits de contraste contenant du gadolinium, et ces recommandations s'appliquent par extension également à ce type de produits.
- Elles concernent principalement les examens électifs. En cas d'urgence, la décision de donner ou non une prémédication repose sur une évaluation au cas par cas des risques respectifs de réaction au produit de contraste et de délai de réalisation de l'examen radiologique.



existe chez 25 à 30% de la population, et est considérée à tort comme facteur de risque important. <sup>16</sup> Diverses recommandations pragmatiques relatives à la prévention des réactions aux produits de contraste iodés intraveineux ont été élaborées. Notamment, le service de radiologie des HUG a établi une procédure (figure 1), adaptée des directives de la Société européenne de radiologie urogénitale <sup>17</sup> (ESUR, version 7), disponibles sur le site www.ESUR.org, et résumées sur la figure 1.

#### **CONCLUSION**

Si le taux de réactions sévères aux PC intraveineux est faible, leur nombre absolu représente néanmoins un problème de santé important. Les facteurs de risque principaux sont l'utilisation d'un PC ionique, un antécédent de réaction aux PC et un terrain allergique. La notion d'allergie aux fruits de mer ne constitue pas un facteur de risque différent d'autres allergies, et le concept d'«allergie à l'iode», souvent perpétué par le corps médical lui-même, est erroné. Au moment de la prescription d'un examen radiologique, il convient de s'assurer de sa bonne indication en intégrant les autres complications du PC intraveineux, rénales notamment. Après évaluation du risque de réaction basé essentiellement sur les antécédents du patient, une prémédication peut être envisagée, mais elle ne devrait pas induire un excès de confiance occultant la nécessité de mettre en place les mesures adéquates de surveillance et de traitement.

#### **Implications pratiques**

- > Les réactions sévères aux produits de contraste iodés intraveineux sont rares et difficiles à prévoir. Les facteurs de risque les mieux identifiés liés au patient sont un antécédent de réaction au produit de contraste, un terrain allergique et l'asthme
- L'utilisation de produits de contraste plus récents, de moindre osmolarité, a permis de réduire l'incidence des effets secondaires
- Il n'y a pas de lien spécifique prouvé entre l'allergie à des produits alimentaires (y compris aux fruits de mer) et les réactions au produit de contraste
- Une prémédication par stéroïdes, avec ou sans antihistaminiques, paraît efficace pour diminuer les réactions sévères
- Dans tous les cas, il est recommandé de s'assurer de l'indication justifiée à un examen avec produit de contraste intraveineux et de garantir la surveillance du patient pendant et après l'examen
- Pour les patients qui ont un antécédent de réaction sévère (cardio-respiratoire, angiœdème ou perte de connaissance), il faut considérer un autre type d'examen, ou, à défaut, changer si possible de produit de contraste et prévoir une équipe de réanimation sur place

### **Bibliographie**

- I Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, et al. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. Radiology 1990;175:621-8.
- 2 Lang DM, Alpern MB, Visintainer PF, Smith ST. Increased risk for anaphylactoid reaction from contrast media in patients on beta-adrenergic blockers or with asthma. Ann Intern Med 1991;115:270-6.
- 3 Witten DM, Hirsch FD, Hartman GW. Acute reactions to urographic contrast medium: Incidence, clinical characteristics and relationship to history of hypersensitivity states. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1973;119:832-40.
- 4 Fischer HW, Doust VL. An evaluation of pretesting in the problem of serious and fatal reactions to excretory urography. Radiology 1972;103:497-501.
- 5 Laroche D, Aimone-Gastin I, Dubois F, et al. Mechanisms of severe, immediate reactions to iodinated contrast material. Radiology 1998;209:183-90.
- 6 Mouton-Faivre C. Hypersensibilité aux produits de contraste iodés: prise en charge diagnostique. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 2007; 47:186-9.

- 7 Lasser EC, Berry CC, Talner LB, et al. Pretreatment with corticosteroids to alleviate reactions to intravenous contrast material. N Engl J Med 1987;317: 845-9.
- **8** Witten DM. Reactions to urographic contrast media. JAMA 1975;231:974-7.
- 9 \*\* Beaty AD, Lieberman PL, Slavin RG. Seafood allergy and radiocontrast media: Are physicians propagating a myth? Am J Med 2008;121:158 e1-4.
- 10 Greenberger PA, Patterson R. Adverse reactions to radiocontrast media. Prog Cardiovasc Dis 1988;31: 239-48.
- II Greenberger PA, Patterson R. The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high-risk patients. J Allergy Clin Immunol 1991;87: 867-72.
- 12 Greenberger PA, Patterson R, Radin RC. Two pretreatment regimens for high-risk patients receiving radiographic contrast media. J Allergy Clin Immunol 1984; 74:540-3.
- 13 Greenberger PA, Patterson R, Simon R, Lieberman P, Wallace W. Pretreatment of high-risk patients requiring radiographic contrast media studies. J Allergy Clin

- Immunol 1981;67:185-7.
- 14 Greenberger PA, Patterson R, Tapio CM. Prophylaxis against repeated radiocontrast media reactions in 857 cases. Adverse experience with cimetidine and safety of beta-adrenergic antagonists. Arch Intern Med 1985:145:2197-200.
- 15 \*\* Tramer MR, von Elm E, Loubeyre P, Hauser C. Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: Systematic review. BMJ 2006;333:675.
- 16 Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Morisset M, Beaudouin E, Renaudin JM. Anaphylactoid reactions and late skin reactions to iodinated contrast media: Present state of the question idea development. Rev Med Interne 2001;22:969-77.
- 17 Morcos SK. Review article: Acute serious and fatal reactions to contrast media: Our current understanding. Br J Radiol 2005;78:686-93.
- \* à lire
- \*\* à lire absolument