



HAL
open science

Évaluation de l'impact du bilan allergologique dans l'hypersensibilité aux produits de contraste iodés chez l'adulte

Inès Tejedor

► **To cite this version:**

Inès Tejedor. Évaluation de l'impact du bilan allergologique dans l'hypersensibilité aux produits de contraste iodés chez l'adulte. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03035148

HAL Id: dumas-03035148

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03035148>

Submitted on 2 Dec 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'état)

Par

Ines TEJEDOR

Née le 24 mai 1991 à Paris 11^e

Présentée et soutenue publiquement le 7 octobre 2020

**EVALUATION DE L'IMPACT DU BILAN
ALLERGOLOGIQUE DANS L'HYPERSENSIBILITE AUX
PRODUITS DE CONTRASTE IODES CHEZ L'ADULTE**

Président de Jury

Monsieur le Professeur Pascal JOLY

Directrice de Thèse

Madame le Docteur Florence TETART

Membres du Jury

Monsieur le Professeur Christophe MARGUET

Madame le Professeur Céline SAVOYE COLLET

Madame le Docteur Claire BOULARD

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique

M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation

Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE** UFR Communication

Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL** UFR Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB économie de la santé	Législation pharmaceutique et
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie

Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel MOUHAJIR	Parasitologie
M. Maxime GRAND	Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
------------------------	----------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbations.

Remerciements

A Mr le **Professeur Joly**,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger cette thèse. Je vous remercie pour votre confiance et votre soutien tout le long de mon internat. Merci pour votre implication et votre investissement dans l'enseignement et la pédagogie. Recevez ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A ma directrice de thèse le **Docteur Florence Tétart**,

Merci d'avoir dirigé ce travail, de m'avoir corrigée avec tant de rigueur et de bienveillance. Merci pour tout ce que tu m'as apporté à la fois en allergologie mais aussi sur la relation avec les patients par ton écoute et ta patience. Travailler avec toi et ton équipe a été un réel plaisir.

A Mr le **Professeur Christophe Marguet**,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Mme le **Professeur Céline Savoye-Collet**,

Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Veuillez accepter l'expression de ma sincère gratitude. La présence d'une radiologue était très importante pour moi. J'espère que ce travail permettra un travail d'équipe entre nos deux spécialités. Veuillez trouver ici l'expression de tout mon respect et de ma profonde estime.

Au **Docteur Claire Boulard**,

Merci d'avoir accepté de participer à ce travail et de m'avoir aidé avec tant d'implication et de gentillesse. C'est un honneur que les patients trouvent que l'on se ressemble, j'espère un jour pouvoir te ressembler également en tant que médecin.

A mes maitres de stage et de formation

A **Anne-Bénédicte Duval Modeste** : Ma première chef d'internat ☺ Merci de m'avoir guidée dans mes débuts, merci pour ta disponibilité et ta bienveillance envers tes internes. Et un grand merci également à **Aurelie Deschamps** et **Emilie Andrieux** d'avoir été des chefs si présentes, patientes et attentives à nous lors de ce premier semestre.

A **Priscille Carvalho** : Merci pour tout ce que tu m'as appris, pour ta gentillesse et ton écoute et pour ces visites dans la bonne humeur ponctuées de ta sonnerie de téléphone que l'on aime tant.

A **Vivien Hebert** : Merci pour tout ce que tu m'as appris, pour ta disponibilité et ton aide tout au cours de notre formation.

A **Olivia Bauvin** : Merci pour ta rigueur que j'admire, tes précieux conseils et ton soutien tout au long de mon internat.

A **Lamia Jelti** : Ce fut un plaisir de travailler et d'apprendre avec toi, merci pour ta gentillesse. A **Claire Mignard** et **Camille Picard**, merci pour tout ce que vous m'avez apporté pendant mon internat.

A mes chefs de LH : **Noemie, Claire, Delphine, Marine et Mohammed** pour votre gentillesse, votre savoir et votre patience. Merci de m'avoir permis de tant progresser en dermatologie dans une ambiance si apaisante.

A **Dima** pour ton humour et ta rigueur et **Laure** pour toutes les fois où tu nous as fait rire à être tête en l'air, merci à vous deux d'avoir été des chefs en or à Caen.

A **Lucie** et **Philippe Courville** de m'avoir appris l'anapath avec tant de gentillesse, de patience et de passion.

A mes chefs de chirurgie : **Pr Auquit, Marcello, Dorothée, Albane, Bénédicte, Ludivine et Alice** merci de m'avoir appris la chirurgie avec tant de bienveillance et merci pour ce stage qui m'a beaucoup apporté.

A toutes les équipes paramédicales avec qui j'ai eu le plaisir de travailler.

Et à ces médecins incroyables que j'ai eu la chance de croiser et qui m'ont donné le goût de la dermato Dr Francois Chasset, Dr Monfort, Dr Angèle Soria, Pr Barbaud, Dr Henri Pawin et Dr Pfister.

A la dermatoteam

Aux plus jeunes **Alexis, Illana, Karen** que je n'ai pas eu encore beaucoup l'occasion de côtoyer bon courage pour la suite et bravo d'avoir choisi la plus belle spécialité, au quatuor un peu moins jeune **Emma, SamideParis, Audrey, Mohammed** vous êtes au top, aux plus vieilles **Wafou** merci pour ta bienveillance, notre maman dermato, **Marine** cointerne puis chef merci pour tout ce que tu m'as appris, **Marion** et **Caro** merci pour toutes ces soirées de folies LRP, à **Clalcla** notre infirmière/interne que l'on aime.

A mes cointernes dermato qui ont rendu mes stages plus doux

Ma **Jajou** merci pour ton humeur si pétillante et ta bienveillance, **Bastolo** merci pour ton amitié et tes expressions des enfers ;), **Billal** pour tes conseils et ta gentillesse, **Aziz** pour ton humour, **Raphou**, mon papa de dermato qui sait toujours trouver les mots pour me rassurer et me faire rire, **Boutju** ma petite rouspeteuse, merci pour ta gentillesse et ton amitié.

A ma team de Caen

Mathou bestohdeCaen merci d'avoir rendu le semestre si drôle avec ton art de rendre tout sale, à ma **Popo** pour tous nos trajets jusqu'au CHU que j'aimais tant, à **tangtang** mon voisin de folie, à **Adrien** pour ta personnalité si unique, à **Lucie** et **Marie** pour tous les moments passés ensemble à Caen et of course casededi à ma coupe de cheveux de Caen qui a permis d'alimenter tant de blagues. ;)

Et à mes autres cointernes mémorables

Justine pour ta gentillesse et ton amitié, **Elaine** pour tous ces cafés crousti que j'aimais tant à LH, **Nicolas** pour ta personnalité unique, **Paupau** pour ta gentillesse, **Pierre-Alain** pour ta patience et disponibilité durant ce stage en anapath, et la grosse team de chir : **Juju, Elise, Francis, Soso, Marin** et **Florian** pour la bonne ambiance de ce stage et pour m'avoir permis d'être une demi-chir (et surtout d'avoir admis que la dermato est une spé médico-chir.. ^^)

A mes amis rouennais

A ma **Naolo**, ma pépite de Rouen. Merci pour ton amitié et d'avoir été là quand j'en avais le plus besoin, merci pour ta bonne humeur et ta simplicité et à **Kov** merci de m'avoir appris ce qu'était « un petit jaune » et surtout, merci de rendre ma Nao si heureuse.

A mes colocs du Havre : ma **Jeanette**, sans qui LH n'aurait jamais eu la même saveur, à tous nos innombrables debriefs tisanes et fous rire. A **Doudou**, coloc en or, pour tous ces litres de bière bus et pour ta psychologie féminine si particulière. A toute la team LH, **Thibs, Evelynou**

et Amandinou, Kenza, RaphaelJolyDJdesenfers, Liane, Justine, Jules, Gwen, Aubé, Sarouch, Etienne, Clemence, Raphaël, Gwen.. merci pour toutes ces soirées macumba et ce semestre inoubliable.

A **Claire, Alicia et Marie** pour votre gentillesse et de m'avoir permis de faire partie de votre team rourou. A **Nico** pour ta bonne humeur constante, à **Alexandra** pour nos aprem discussions crousti, et enfin au plus beau couple de Rouen : **Alex** et **Gomar** pour votre gentillesse et votre humour.

A mes amis de Parix VI

A ma **Jen**, mon binôme de médecine, pour ce soutien sans faille pendant l'année de l'ECN et pour toutes nos futures années médecin,

A ma **Shashou** pour le plus beau voyage de ma vie, pour ta bonne humeur constante que j'aime tant,

A ma **Gagou**, longtemps ma jumelle, je suis si fière de ton envol post ECN, vous allez être des parents exceptionnels !

A mes 2 partenaires de kholles virtuelles : mon **Zamp** et **Bledou** pour ce groupe whatsapp qui a alimenté notre D4 et continue à me faire rire,

A ma **Sihou** et **Anne-ce** et nos petits messages vocs qui me remontent souvent le moral,

A ma team d'externat que l'internat a séparé mais dont les nouvelles me font toujours autant plaisir : mon **fifi**, ma **sabou**, ma **Noémie**.

A ma fac d'externat, tous les profs et médecins exceptionnels que j'ai eu la chance d'avoir en stage sans qui je n'aurais pas été le médecin que je suis.

A tous mes amis parisiens

A la bande (je vous cite par ordre alphabétique, ce n'est pas mon genre de faire des classements ;)) :

A **Brioch** et toutes tes cartes de crédits/passeports perdus depuis que je te connais, ne perd pas cette page de remerciement qu'on la relise tous ensemble encore dans 10 ans,

Fabou et nos jeux «si je n'avais pas pris cette décision», ce qui est sûr c'est que si nos parents n'avaient pas choisi l'allée Vivaldi quand on est nés, ma vie n'aurait pas été la même ;),

Jojo pour ta tendresse, ton écoute et ton amitié,

mon **Lolo** et nos 25 ans d'amitié, merci pour tous ces moments passés ensemble et ces soirées improbables,

Pollux pour ton humour, ta folie et ta sensibilité,

Toto notre sage du groupe pour tous tes conseils toujours si justes,

mon **Timou** que l'on voit moins mais qui pour moi fera toujours parti de cette si belle bande,

Willax pour ta folie et ton style bien à toi.

Et bien sûr à ma **Rom**, mon coup de foudre amical, loin mais toujours si présente dans ma vie.

A ma **maudounette**, pour tous nos verres debriefs croustillants et tous ceux à venir.

A ma belle **Lola** et ma douce **Coline** pour nos moments ensemble que j'apprécie tant,

A ma **Gagou**, pour ta douceur et ta si belle voix qui raisonnera toujours dans mes souvenirs de Crête, A ma **Sionsion** pour ton amitié depuis des années et à **Marion** pour ta si belle énergie et ton amitié,

A ma **Lexoo** pour toutes ces années d'amitié, tant de phases différentes de nos vies et pourtant toujours le même lien et A ma belle **Linou**, Alines ☺ pour toutes tes aventures romanesques que j'aime tant écouter,

A **Badou**, mon modèle de travail et de sagesse.

A **Grolive** pour être toi, si unique et pour permettre le beau concept d'OFH, à **Sophie**, pour ta gentillesse et à vous deux pour nous avoir accueillis en Martinique, « voyage of 2019 »! Au reste de l'OFH pour leur personnalité unique que j'apprécie tant **Camille**, **Thibault**, **Davignon** et évidemment à **Raphael** pour la suite des belles aventures qu'il nous reste à vivre avec le GDP.

A ma famille

A **mes parents** que j'aime fort et à leur soutien sans faille pendant toutes ses années, qui ont supporté mes humeurs et sans qui je ne serais jamais arrivée au bout.

A **mon frère** et **ma sœur**, mes piliers de vie, mes modèles que j'aime plus que tout et à leur moitié **Nico** et **Carlita**.

A mes tontons qui ont toujours été présents pour moi, **Miguel**, **Loulou**, **Jean**, **Carlos** et mon **Jojo**. Et à mon **avo** et **avô** qui ont toujours su me montrer qu'ils étaient fiers de moi.

« Le monde existe ! Le Soleil brille ! Et il y a aussi des oiseaux ! Ah ! La vie est belle ! Nous verrons tout cela un jour ! En avant la musique ! »

Le roi et l'oiseau

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION	21
1.1 L'HYPERSENSIBILITE MEDICAMENTEUSE	21
1.1.1 <i>L'hypersensibilité immédiate</i>	21
1.1.1.1 L'hypersensibilité immédiate non allergique	22
1.1.1.2 L'hypersensibilité immédiate allergique IgE médiée	24
1.1.1.3 Exploration allergologique de l'hypersensibilité immédiate	24
1.1.2 <i>L'hypersensibilité retardée</i>	26
1.2 GENERALITES SUR LES PRODUITS DE CONTRASTE IODES (PCI)	31
1.2.1 <i>Les différents types de PCI</i>	32
1.2.2 <i>L'hypersensibilité aux PCI</i>	34
1.2.2.1 Incidence des réactions d'hypersensibilité aux PCI	35
1.2.2.1 Réactivité croisée entre PCI	36
1.2.2.1 Rentabilité des tests allergologiques	37
1.2.2.1 L'exploration allergologique aux PCI dans notre étude	38
1.3 OBJECTIFS DE L'ETUDE	42
1.3.1 <i>Objectif principal</i>	42
1.3.2 <i>Objectifs secondaires</i>	42
2. PATIENTS ET METHODE	43
2.1 POPULATION	43
2.1.1 <i>Recrutement</i>	43
2.1.2 <i>Critères d'inclusion et d'exclusion</i>	43
2.1.2.1 Critères d'inclusion	43
2.1.2.2 Critères d'exclusion	44
2.2 DESIGN DE L'ETUDE	45
2.3 CADRE LEGAL ET ETHIQUE	45
2.4 ANALYSE STATISTIQUE	46
3 RESULTATS	46
3.1 DESCRIPTION DE LA POPULATION INITIALE	46
3.2 DESCRIPTION DE L'HYPERSENSIBILITE INITIALE	47
3.3 DESCRIPTION DE L'EXPLORATION ALLERGOLOGIQUE	49
3.4 EVALUATION TELEPHONIQUE A DISTANCE DES TESTS ALLERGOLOGIQUES	51
3.5 ANALYSE EN SOUS-GROUPE	55
3.5.1 <i>Comparaison entre patients ayant présenté une hypersensibilité immédiate (HSI) et ceux ayant présenté une hypersensibilité retardée (HSR) au PCI.</i>	55
3.5.2 <i>Parmi les patients ayant présenté une HSI, comparaison des résultats entre ceux ayant eu une réaction de grade I et ceux ayant eu une réaction de grade II, III, IV selon la classification modifiée de Ring et Messmer (Tableau 1).</i>	59
3.5.3 <i>Comparaison entre les patients ayant bénéficié uniquement de tests cutanés sans réintroduction de PCI (sans TPiV) et ceux ayant bénéficiés de tests cutanés suivis d'une réintroduction de PCI (avec TPiV).</i>	61
3.6 ENQUETE AUPRES DES RADIOLOGUES DU CHU SUR LEUR EXPERIENCE VIS-A-VIS DES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITES AUX PCI.	64
4. DISCUSSION	65
5. CONCLUSION	73
6. REFERENCES	74
7. ANNEXES	78
ANNEXE 1 : TABLEAU N°1 : COMPARAISON DE LA POPULATION HSI VERSUS LA POPULATION HSR	78

ANNEXE 2 : TABLEAU N°2 : COMPARAISON DE LA POPULATION AYANT PRESENTE UNE HSI GRADE I VERSUS LA POPULATION AYANT PRESENTE UNE HSI GRADE II, III, IV	80
ANNEXE 3 : TABLEAU N° 3 : COMPARAISON DE LA POPULATION N'AYANT PAS EU DE TPIV VERSUS LA POPULATION AYANT EU UN TPIV.....	82
ANNEXE 4 : ENQUETE AUPRES DES RADIOLOGUES DU CHU SUR LEUR EXPERIENCE VIS-A-VIS DES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITES AUX PCI	84

TABLE DES ABREVIATIONS

Ac : Anticorps

AOMI : Artériopathie des membres inférieurs

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DI : Données Inconnues

DRESS : Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

EI : Evènement indésirable

EP : Embolie pulmonaire

EMP : Exanthème maculo-papuleux

EPF : Erythème pigmenté fixe

HDJ : Hôpital de jour

GHH : Groupe Hospitalier du Havre

HSI : Hypersensibilité immédiate

HSR : Hypersensibilité retardée

IDR : Intradermoréaction

IV : Intra-veineux

NR : Non réalisé

PCI : Produit de contraste iodé

PEAG : Pustulose exanthématique aiguë généralisée

TIPS : Anastomose portocave par voie transjugulaire

TPIV : Test de provocation par voie intra-veineuse

1. INTRODUCTION

1.1 L'hypersensibilité médicamenteuse

L'hypersensibilité médicamenteuse est un terme général qui regroupe l'ensemble des réactions inattendues et objectives déclenchées par l'exposition à un médicament défini [1]. Elle est fréquente et représente une part non négligeable des effets secondaires des médicaments. Elle est rarement sévère et n'est allergique que dans 10% des cas [1]. Le terme «allergie» est souvent employé abusivement pour tout symptôme survenant au cours d'un traitement [2]. Par exemple dans le cas des PCI, une sensation de bouffée de chaleur ou de nausées sont des évènements indésirables fréquemment observés mais ils ne relèvent pas d'une hypersensibilité [3]. Un diagnostic d'hypersensibilité médicamenteuse porté par excès peut avoir de lourdes conséquences : il peut conduire à une perte de chance pour le patient dans sa prise en charge avec l'utilisation d'une autre famille médicamenteuse moins efficace, plus dangereuse ou plus coûteuse.

Dans l'exploration allergologique médicamenteuse, on distingue **l'hypersensibilité immédiate** (survenant dans les minutes-heures après l'administration du produit) qui peut être **allergique** ou **non allergique** et **l'hypersensibilité retardée** (à médiation lymphocytaire, survenant plusieurs heures à plusieurs semaines après l'administration du produit).

1.1.1 L'hypersensibilité immédiate

La symptomatologie apparaît très rapidement après l'injection du produit avec un délai souvent inférieur à 10 minutes [4]. Elle peut être **allergique**, déclenchée par des immunoglobulines spécifiques de type E (IgE) ou **non allergique**. La classification dite de **Ring**

et Messmer (Tableau 1) est utilisée en France afin de décrire la sémiologie de ce type de réaction [4]. Cette classification ne préjuge pas du mécanisme physiopathologique impliqué (allergique ou non allergique) mais permet de hiérarchiser les signes cliniques en quatre grades de gravité croissante (de I à IV) et de guider le traitement [5].

Grades	Signes cliniques
I	Signes cutanéomuqueux Érythème généralisé, urticaire étendue avec ou sans angioedème
II	Atteinte multiviscérale modérée Signes cutanéomuqueux ± hypotension artérielle ± tachycardie ± signes respiratoires ± signes digestifs
III	Atteinte mono- ou multiviscérale grave Collapsus cardiovasculaire, tachycardie ou bradycardie ± troubles du rythme cardiaque ± signes cutanéomuqueux ± bronchospasme ± signes digestifs
IV	Arrêt cardiaque

Tableau 1 : Classification modifiée de Ring et Messmer d'après Ring et coll. [4]

1.1.1.1 L'hypersensibilité immédiate non allergique

Elle peut être due à différents mécanismes :

- L'un des mécanismes implique l'immunité innée via un phénomène d'**histamino-libération non-spécifique**. Ce mécanisme ne nécessite pas de sensibilisation préalable avec l'allergène. L'histamino-libération non-spécifique résulte d'une propriété pharmacologique du médicament : le médicament agit sur la membrane des mastocytes et des basophiles qui libèrent l'histamine qu'ils contiennent [6]. L'intensité des manifestations cliniques est variable, elle est proportionnelle à la quantité d'histamine libérée. Concernant les PCI, ce phénomène d'histamino-libération dépend notamment de leur hyperosmolalité. Les

réactions liées à l'hyperosmolalité des PCI sont connues dans la littérature et sont d'autant plus importantes que l'osmolalité du PCI est élevée et que la quantité d'iode injectée est importante [7]. Ce phénomène d'histamino-libération dépend également d'autres paramètres : la vitesse d'injection, la concentration du produit administré mais également de l'aptitude du patient à libérer de l'histamine (terrain atopique, urticaire chronique, désordres mastocytaires...). Ces terrains histamino-libérateurs sont fréquents dans la population. Ces patients présentent des mastocytes cutanés fragiles qui dégranulent et libèrent de l'histamine pour des stimuli plus faibles qu'un patient ordinaire. Lors de la prise de certains médicaments et notamment certains PCI, ces patients peuvent présenter plus volontiers une urticaire ou un angioœdème. Ces terrains sont recherchés à chaque consultation d'allergologie. Le stress peut également jouer un rôle dans ce type d'hypersensibilité [8,9].

L'hypersensibilité de type histamino-libération est non spécifique : l'injection ultérieure d'un même PCI n'entraînera pas systématiquement de nouvelle réaction chez un patient aux antécédents d'hypersensibilité si les paramètres sont différents (vitesse d'injection moins rapide, concentration du PCI plus faible...). L'utilisation d'une prémédication chez ces patients est recommandée. A ce jour il n'y a pas de consensus sur la durée et la dose des antihistaminiques à prescrire. Ce sont les antihistaminiques de nouvelle génération qui sont le plus utilisés. Certains prescrivent aussi des corticoïdes en association aux antihistaminiques. Néanmoins, ils ne sont actuellement plus recommandés du fait de leurs effets secondaires délétères [10].

- **L'effet toxique ou enzymatique d'un médicament et l'activation du complément** sont deux autres mécanismes de l'hypersensibilité non allergique [11,12].

1.1.1.2 L'hypersensibilité immédiate allergique IgE médiée

La réaction d'hypersensibilité allergique relève de mécanismes immunologiques : le patient s'est sensibilisé au médicament avec création d'IgE spécifique. Cependant pour certains PCI une réaction allergique peut survenir sans contact préparant. Elle se manifeste par des réactions à type d'urticaire, d'angio-œdème et à l'extrême par un choc anaphylactique. Les PCI sont l'une des premières cause de chocs anaphylactiques mortels avec les antibiotiques [13]. L'incidence de l'hypersensibilité allergique IgE médiée varie selon le PCI employé entre 1% et 6% [14].

1.1.1.3 Exploration allergologique de l'hypersensibilité immédiate

Lors de la première consultation en allergologie, plusieurs éléments sont relevés mais ne suffisent pas à différencier le caractère allergique ou non allergique d'une hypersensibilité immédiate [15,16] :

1- la description clinique

2- le délai de survenue de la réaction [4] : il permet de distinguer son caractère immédiat (<1h) ou retardé (>24h). Les réactions survenant entre 1h et 24h restent difficiles à classer.

3- la notion d'une sensibilisation antérieure au médicament suspecté (contact préparant). Par exemple, pour les PCI, le risque de récurrence lorsque le patient a déjà présenté une réaction est estimé entre 16 et 35% [15,17] voire 60% dans certaines études [18]. Une réaction cutanée modérée lors d'un premier contact peut être à risque de réaction d'hypersensibilité grave en cas de nouvelle injection (14).

4- les analyses biologiques avec notamment la cinétique de la tryptase sérique. Des IgE sériques spécifiques sont également possibles, notamment pour certains PCI [19].

Ces éléments sont importants mais seule **l'exploration allergologique et la positivité des tests cutanés** par des pricks-tests (**Photo 1**) et intradermoréactions (IDR) (**Photo 2**) ou du test de réintroduction IV du médicament permet de différencier une hypersensibilité allergique d'une hypersensibilité non allergique [19–22].



Photo 1 : Réalisation de pricks-tests. Crédit Dr Florence TETART

Lors de leur réalisation, il est nécessaire de s'assurer de l'absence de prise d'anti-histaminiques dans les 5 jours précédant les tests. Ils sont réalisés sur l'avant-bras à l'aide de lancettes. Un témoin positif à l'histamine ou codéine et un témoin négatif au sérum physiologique sont toujours réalisés.

La lecture est effectuée à 15-20 minutes.

Le test est considéré positif si la papule > 3 mm et érythème > 10 mm et/ou si la papule et l'érythème sont égaux au moins à 50% du témoin positif.



Photo 2 : IDR positives à 24 heures dans un EMP dû à la téicoplanine. Crédit Dr Florence TETART

Les intradermoréactions (IDR) : Elles sont réalisées après les pricks-tests en cas de négativité. Elles sont utiles pour les hypersensibilités immédiates avec une **première lecture à 20 minutes** mais également

pour les hypersensibilités retardées avec la lecture à 48-72 heures. On injecte tangentiellement dans le derme superficiel 0,02 à 0,05 ml grâce à une seringue à tuberculine afin d'obtenir **une papule** en peau d'orange. On mesure ainsi la papule injectée appelée Pi. En lecture immédiate est retenue comme positive une papule urticarienne supérieure ou égale **Pi+3mm et érythème**. On commence par une concentration diluée jusqu'à la concentration pure dans le cas des PCI [23]. A 48 heures, l'IDR est considérée comme positive en cas d'infiltration et érythème.

En fonction de la nature de l'hypersensibilité immédiate, la prise en charge sera différente :

- En cas d'hypersensibilité allergique (tests cutanés positifs) : Le patient bénéficiera d'une éviction définitive du ou des PCI positif(s) aux tests [24]. La réintroduction d'un PCI pour lequel les tests cutanés étaient négatifs est envisageable [25].

- En cas d'hypersensibilité non allergique (tests cutanés négatifs) : les différents diagnostics discutés précédemment notamment l'hypersensibilité de type histamino-libération non spécifique sont envisageables. Une réintroduction en milieu hospitalier du PCI est alors possible. Si celle-ci se déroule sans réaction, le PCI est ré-autorisé et une prémédication par antihistaminique peut être discutée en cas de nécessité d'un nouvel examen injecté.

1.1.2 L'hypersensibilité retardée

Les réactions d'hypersensibilité allergique retardée appelées également **toxidermies** sont dues à un mécanisme de **médiation cellulaire**. Ce type de réaction peut être mortel dans le cas des toxidermies graves : le syndrome de Lyell (30% de mortalité), le syndrome de Stevens-

Johnson (5% de mortalité) et le syndrome d'hypersensibilité avec des atteintes multi-organes (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS)) (10% de mortalité) [26].

Une toxidermie après une injection de PCI peut se produire avec un délai allant de quelques heures à quelques semaines [27–29]. Ce délai peut être inférieur à 24 heures lorsque l'on administre une nouvelle fois un PCI responsable d'une manifestation clinique antérieure [30–33]. Leur fréquence est d'environ 2% mais elle varie dans la littérature suivant les modalités de recueil des données et le délai retenu [34–36].

Le premier cas de toxidermie aux PCI a été décrit en 1966 [37]. Depuis, plusieurs cas cliniques avec les PCI ont été rapportés [28,38] : la toxidermie la plus fréquemment observée est l'**exanthème maculo-papuleux** (50% des cas)(**Photo 3**) [39]. L'érythème pigmenté fixe (**Photo 4**), le DRESS [40] (**Photo 5**), la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)(**Photo 6**), le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell (**Photo 7**), le *Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema* (SDRIFE) (**Photo 8**) sont décrites mais beaucoup plus rares.



Photo 3 : Exanthème maculopapuleux. Crédit Dr Florence TETART

Il survient classiquement dans les **24h à 10 jours** après le début du traitement. Il se présente sous la forme de macules et/ou papules qui peuvent être peu ou pas prurigineuses. Les lésions sont fixes et peuvent être accentuées à la racine des membres. Elles peuvent persister jusqu'à 10 jours après l'arrêt du traitement. Il n'y a pas d'atteinte muqueuse.



Photo 4 : Erythème pigmenté fixe. Crédit Dr Florence TETART

*Il se caractérise par des lésions papuleuses en plaques ovalaires bien limitées, érythémateuses ou rouges violacées parfois bulleuses en leur centre. Elles guérissent en laissant une pigmentation inconstante à l'arrêt du médicament. Elles peuvent toucher la peau ou les muqueuses. Les plaques peuvent être uniques ou multiples. Elles réapparaissent **1 à 4 jours** après la prise du médicament.*



Photo 5 : DRESS à type d'érythrodermie. Crédit Dr Florence TETART

*Il se caractérise par une érythrodermie inflammatoire. Il existe une infiltration caractéristique de l'éruption avec un œdème prédominant au niveau du visage et des extrémités. Il existe une desquamation constante. Il peut exister une atteinte muqueuse avec apparition d'une chéilite, d'une conjonctivite et/ou d'une stomatite. S'y associe une altération de l'état général avec fièvre et une poly adénopathie ainsi qu'une atteinte d'organe plus ou moins importante qui fait la gravité du tableau. Le délai d'apparition de la symptomatologie est long (entre **2 à 6 semaines** après l'introduction du traitement), délai plus court pour les PCI. L'évolution est prolongée par vagues sur des semaines ou plus. Il existe une hyperleucocytose avec une hyperéosinophilie, une lymphocytose avec un syndrome*

mononucléosique. Il peut y avoir une réactivation des virus du groupe herpès (HHV6, HHV7) et des virus EBV et CMV.

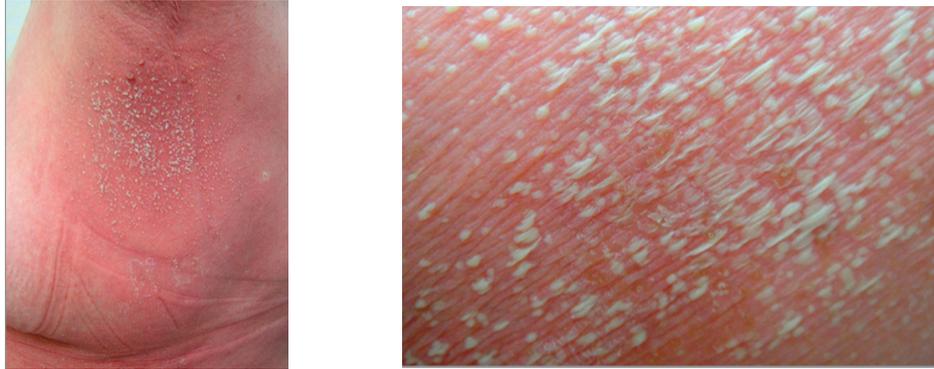


Photo 6 : Pustulose exanthématique aigue généralisée. Crédit Dr Florence TETART

Elle se caractérise par l'apparition de très nombreuses pustules de moins de 5 mm de diamètre, non folliculaires, stériles développées sur des placards érythémateux étendus, prédominant dans les grands plis. Elle apparait entre **24h à 10 jours** après introduction du médicament. Les lésions disparaissent progressivement en 4 à 15 jours, avec une desquamation superficielle. Les signes associés le plus souvent sont une fièvre et sur le plan biologique une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.



Photos 7 : Syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell. Crédit Dr Florence TETART

Ces deux syndromes font partis de la même entité clinique mais diffèrent par l'étendue du décollement cutané (syndrome de Stevens Johnson : nécrose cutanée concerne < 10% de la surface corporelle, syndrome de Lyell > 30%). Le début survient entre **7 à 21 jours** après l'introduction du médicament imputable par des manifestations cutané-muqueuses : brûlures oculaires, pharyngite, éruption érythémateuse violacée douloureuse et non prurigineuse, de la fièvre et une altération de l'état général. Il existe un décollement épidermique avec un **signe de Nikolsky positif**. Il existe une atteinte

muqueuse quasi constante touchant au minimum 2 muqueuses distinctes à type d'ulcérations douloureuses d'évolution nécrotique. S'y associent une altération de l'état général avec une fièvre, des arthralgies et/ou une défaillance multiviscérale avec une atteinte possible sur le plan digestif, pulmonaire, rénal et hématologique. Les infections des lésions cutanées compliquent également souvent le tableau. La guérison est lente et se fait en 1 à 4 semaines avec des séquelles fréquentes au niveau cutané (troubles de la pigmentation) et muqueux (notamment oculaires).



Photo 8 : Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) [41]

Les critères diagnostiques sont : une éruption faisant suite à la prise d'un médicament et composée d'un érythème bien limité de la région péri-anale et des fesses et/ou un érythème en V des régions génitales et péri-génitales. Il faut qu'il y ait une atteinte d'au moins un autre des plis, que l'éruption soit symétrique et qu'il n'y ait pas d'autre symptôme associé. Il peut y avoir quelques pustules et la forme peut se chevaucher avec une pustulose exanthématique aiguë généralisée.

Le diagnostic de toxidermie aux PCI repose sur l'interrogatoire, la clinique de la réaction et sur la positivité des tests cutanés [31–33,42,43]. Ces tests consistent en la réalisation de **patch-tests** [44,45](**Photo 9**), de **pricks-tests** puis **tests intradermiques (IDR)** dilués puis purs [23,46] à lecture immédiate et tardive (48 à 96h) [44]. Les patch-tests peuvent être réalisés pour les toxidermies sévères comme le DRESS [40].



Photo 9 : Réalisation de patch test. Crédit Dr Florence TETART

Les médicaments sont dilués dans de l'eau ou de la vaseline à 30% selon les recommandations [47] puis placés au niveau du dos, ou de la face interne du bras dans un pansement occlus. Ils sont laissés en place 48h. Une première lecture est réalisée au retrait des tests à 48h et une deuxième à 72 ou 96h.

Pour résumer, après toute réaction d'hypersensibilité (immédiate ou retardée) à un PCI, le patient devra bénéficier d'un **bilan allergologique** afin de préciser la nature de la réaction initiale [24].

1.2 Généralités sur les produits de contraste iodés (PCI)

Les produits de contraste iodés (PCI) sont des médicaments utilisés lors de procédures médicales diagnostiques et/ou thérapeutiques. Une enquête Inserm réalisée en 1996 sur l'imagerie médicale dans les hôpitaux publics a estimé à 2 millions le nombre de procédures avec injection de PCI réalisées chaque année en France.

1.2.1 Les différents types de PCI

Tous les PCI ont une structure chimique commune qui est une structure aromatique hydrocarbonée hydrosoluble sur laquelle se greffent les atomes d'iode : le **cycle benzénique** (Figure 1).

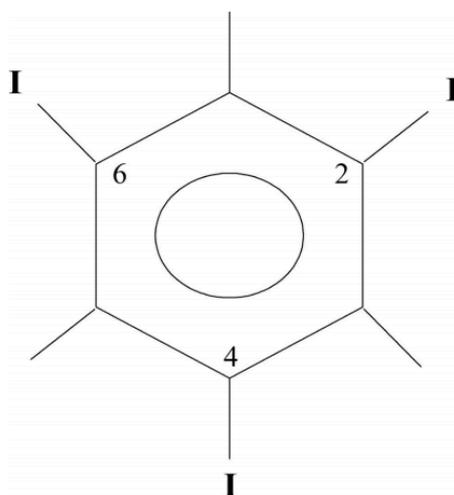


Figure 1 : Cycle benzénique tri-iodé. Tous les PCI sont constitués de trois atomes d'iode (ou six pour un dimère) fixés sur un ou deux cycles benzéniques [9].

La fixation de trois à six atomes d'iode sur un ou deux cycle(s) benzénique(s) est nécessaire à l'obtention d'une concentration d'iode d'au moins 300 mg/ml, concentration minimale nécessaire à une opacification radiologique. C'est l'atome d'iode qui va assurer le pouvoir d'absorption des rayons X en raison de sa masse atomique élevée.

L'osmolalité d'une solution exprime le nombre de particules osmotiquement actives par kg d'H₂O, c'est la caractéristique la plus importante d'un PCI (Tableau 2)[25]. Elle dépend notamment de la concentration en iode de la solution (13).

DCI	Nom commercial	Osmolalité (mOsm/kg d'H2O)
<i>Monomères ioniques de haute osmolalité</i>		
amidotrizoate	radioselectan [®]	2100
ioxitalamate	télébrix [®]	1710
<i>Dimères ioniques de basse osmolalité</i>		
ioxaglate	hexabrix [®]	600
<i>Monomères non ioniques de basse osmolalité</i>		
iopamidol	iopamiron [®]	616
iohexol	omnipaque [®]	640
ioméprol	ioméron [®]	521
iopentol	ivépaque [®]	640
ioversol	optiray [®]	630
ioversol	optiject [®]	630
iopromide	ultravist [®]	607
iobitridol	xenetix [®]	695
<i>Dimères non ioniques de iso-osmolaires</i>		
idiaxanol	visipaque [®]	290

Tableau 2 : Produits de contraste iodés ioniques et non ioniques commercialisés en France

(13)

Les produits de première génération sont ioniques et de haute osmolalité (1500 à 2200 mOsm/kg eau). L'incidence des évènements indésirables rapportés avec les PCI a considérablement diminué avec l'utilisation croissante de PCI à basse osmolalité [48]. Afin de diminuer l'osmolalité d'un PCI, différentes techniques ont été employées aboutissant à la création de **dimères ioniques** de basse osmolalité, de **monomères non ioniques** de basse osmolalité et à des **dimères non ioniques** iso-osmolaires (Tableau 2).

1.2.2 L'hypersensibilité aux PCI

L'épitope incriminé dans les réactions d'hypersensibilité aux PCI n'est pas l'atome d'iode [9,22,49]. « L'allergie à l'iode » est une terminologie encore trop utilisée qui induit une confusion chez le patient et le médecin. A ce jour, aucune donnée de la littérature n'a établi de relation entre une hypersensibilité à un PCI et celle liée aux **antiseptiques iodés** (Bétadine[®], Poliodine[®], Povidone iodée[®] ...) [9], ni entre les PCI et les **produits iodés de la mer** (poissons, mollusques et crustacés) [50]. Les manifestations cliniques et la physiopathologie est d'ailleurs différente :

- Dans le cas de la povidone iodée, il s'agit d'un **eczéma de contact** : une réaction immunologique à médiation cellulaire (l'allergène est la molécule de povidone iodée).
- Dans le cas des produits iodés de la mer, il peut s'agir soit d'une **vraie hypersensibilité IgE médiée** à une protéine musculaire des mollusques et crustacés (la tropomyosine), soit à une **hypersensibilité à histamino-libération non spécifique** consécutive à une ingestion importante de crustacés.

Pour résumer, les antécédents de réactions aux produits de la mer ou aux antiseptiques iodés ne contre-indiquent pas une injection et ne sont pas des facteurs de risque de réaction allergique à un PCI [6].



Figure 2 : Affiche CHRU Besançon, M. Vigan, C Biver Dalle Dermato – Allergologie

1.2.2.1 Incidence des réactions d'hypersensibilité aux PCI

L'étude prospective la plus importante sur l'incidence des réactions immédiates après injection de PCI ioniques ou non ioniques a été publiée en 1990 [51]. Il ressort de cette étude que les **PCI non ioniques** sont moins pourvoyeurs d'hypersensibilité immédiate que les PCI ioniques : l'incidence pour les PCI ioniques est comprise entre 5 et 15% et celle des PCI non ioniques entre 0.2 et 0.7% [52,53]. Cependant, ces études ne différencient pas les hypersensibilités immédiates allergiques des hypersensibilités immédiates non allergiques. Parmi les PCI non ioniques, ce sont les **PCI non ioniques dimériques** qui présentent le moins d'effets secondaires [54]. Le **iodixanol (visipaque®)** en fait partie. Le **iobitridol (xenetix®)** est également moins pourvoyeur d'hypersensibilité immédiate [55]. Ce sont ces deux PCI que les allergologues préconisent généralement en cas de forte suspicion de réaction initiale histamino-libératrice.

Concernant les hypersensibilités retardées aux PCI, il n'a pas été mis en évidence de différence significative pour leur incidence entre les PCI ioniques et non ioniques [28,56].

1.2.2.1 Réactivité croisée entre PCI

Au cours du bilan allergologique, les tests cutanés sont réalisés avec la ou les molécule(s) incriminée(s) ainsi que plusieurs autres PCI pour étudier les réactivités croisées.

Dans une étude rétrospective réalisée à Nancy, une réactivité croisée, c'est-à-dire des tests positifs à plusieurs PCI, avait été retrouvée chez 67% des patients testés [25]. Akiyama et coll. [57] rapportent une série de 58 cas suggérant une fréquence différente des réactivités croisées selon qu'il s'agisse d'un PCI ionique ou non ionique. Au sein des PCI non ioniques, la fréquence des réactivités croisées varie également : elles seraient plus fréquentes pour le **iodixanol (visipaque®)** et le **iohexol (omnipaque®)** [44].

Cependant, il est maintenant connu que les réactivités croisées entre PCI ne suivent pas leur classification chimique classique c'est-à-dire en monomère/dimère ionique/non ionique [25,58]. D'autres classifications ont donc été proposées [25,58] et ont permis de distinguer **3 groupes** de PCI au sein desquels les réactions croisées étaient plus fréquentes de façon statistiquement significative (Tableau 3).

<u>Groupe A</u>		<u>Groupe B</u>		<u>Groupe C</u>	
DCI	Nom commercial	DCI	Nom commercial	DCI	Nom commercial
ioxitalamate	télébrix [®]	<u>iobitridol</u>	<u>xenetix[®]</u>	amidotrizoate	radioselectan [®]
iopamidol	iopamiron [®]	<u>ioxaglate</u>	<u>hexabrix[®]</u>		
idiaxanol	visipaque [®]				
ioméprol	ioméron [®]				
ioversol	optiray [®]				
iohexol	omnipaque [®]				
iopromide	ultravist [®]				

Tableau 3 : Classification regroupant les molécules entre lesquelles les réactions croisées sont fréquentes. [25]

Hasdenteufel et coll [59] ont rapporté que parmi 22 patients sensibilisés au iodixanol (visipaque[®]) (groupe A) seulement 2 avaient une réactivité croisée avec le iobitridol (xenetix[®]) (groupe B). Le **iobitridol (xenetix[®])** ne fait pas partie du groupe A en raison de la présence d'un groupe méthyle associé à la chaîne latérale dans sa structure : cette molécule est quasiment seule dans son groupe et ne croise pas avec les autres PCI. Dans une étude, Annick Barbaud and coll. suggèrent de réaliser une réintroduction d'un PCI du groupe B chez un patient ayant réagi à un PCI du groupe A [25].

1.2.2.1 Rentabilité des tests allergologiques

Un certain nombre d'études ont évalué la valeur de ces tests cutanés dans le diagnostic des réactions d'hypersensibilité aux PCI avec des résultats variables [44,46,59,60]. Brockow et coll. [44] décrivent une sensibilité augmentée des tests cutanés lorsque ceux-ci sont réalisés entre **deux et six mois** après une réaction d'hypersensibilité : réaliser des tests trop précocement ou trop tardivement augmente le risque de faux-négatifs. Leur étude portait sur

des patients ayant présenté une hypersensibilité immédiate : les tests cutanés par IDR réalisés à une dilution du PCI de 1/10 avaient une sensibilité de 26% et une spécificité de 96%. Pour des questions éthiques, la valeur prédictive positive de ces tests n'a jamais été évaluée. La valeur prédictive négative retrouvée dans l'étude de Caimmi et coll. [61] était de 97%.

En 2018, J. Pradelli et coll. ont évalué dans une étude prospective **l'intérêt d'un test de provocation intraveineux (TPIV)** en cas de tests cutanés négatifs [62]. Le TPIV consiste en une réintroduction par voie intraveineuse en milieu hospitalier d'un PCI pour lequel les tests cutanés étaient négatifs. Différents protocoles sont possibles et dépendent du PCI [63,64]. La réalisation du TPIV en complément des tests cutanés **augmente la sensibilité de l'exploration allergologique.**

1.2.2.1 **L'exploration allergologique aux PCI dans notre étude**

Les patients inclus dans notre étude ont bénéficié soit de **tests cutanés seuls** : pricks-tests et intradermoréaction (Hôpital du Havre et CHU de Rouen jusqu'en 2017), soit de **tests cutanés suivis d'une réintroduction de PCI en milieu hospitalier (TPIV)** (CHU de Rouen à partir de 2017). L'exploration allergologique commençait par la réalisation de pricks-tests avec les PCI non dilués lus à vingt minutes. Les prick-tests sont rarement positifs mais représentent un bon moyen de détecter les rares patients extrêmement sensibilisés et à risque de présenter une réaction systémique durant les tests intradermiques. Par la suite, des patchs tests et/ou des IDR avec les PCI dilués étaient réalisés : d'abord à 1/1000 puis de concentration croissante jusqu'à des IDR pures [23,47] avec lecture immédiate (à 20 minutes) et une lecture tardive (48 à 72h).

- Concernant les patients de notre étude ayant bénéficié uniquement de tests cutanés (Figure 3)

* ***S'il s'agissait d'une hypersensibilité immédiate*** avec ensemble des tests cutanés négatifs pour le PCI incriminé et pour les autres PCI alternatifs testés : l'hypothèse retenue était que **la réaction initiale était une réaction d'histamino-libération non allergique**. Un courrier avec les résultats des tests et les explications sur la conduite à tenir en cas de nécessité d'une nouvelle injection était remis au patient pour son médecin traitant. Le PCI préconisé en cas de nécessité d'un nouvel examen injecté était le **visipaque**[®] ou le **xenetix**[®] du fait de leur caractère moins histamino-libérateur. Une ordonnance de prémédication avec des antihistaminiques en cas de nouvel examen injecté était remise au patient.

* ***S'il s'agissait d'une hypersensibilité retardée***, le patient avait souvent des patch-tests en plus des pricks-tests et IDR. Si les tests cutanés étaient négatifs, la conclusion retenue était que **la réaction cutanée initiale au PCI n'était pas une réaction allergique retardée**. Selon le délai et le type d'éruption, les diagnostics différentiels étaient retenus : réaction à un autre traitement introduit en même temps pas encore testé, éruption para-virale... Les PCI étaient alors ré-autorisés au patient.

* ***Si les tests cutanés étaient positifs, que l'hypersensibilité soit immédiate ou retardée*** les PCI pour lesquels les tests étaient positifs étaient **contre-indiqués à vie**. L'administration d'un PCI pour lesquels les tests étaient négatifs pouvait être proposée. Une carte d'allergie était remise au patient pour qu'il la montre à tous les médecins susceptibles de lui prescrire un examen injecté.

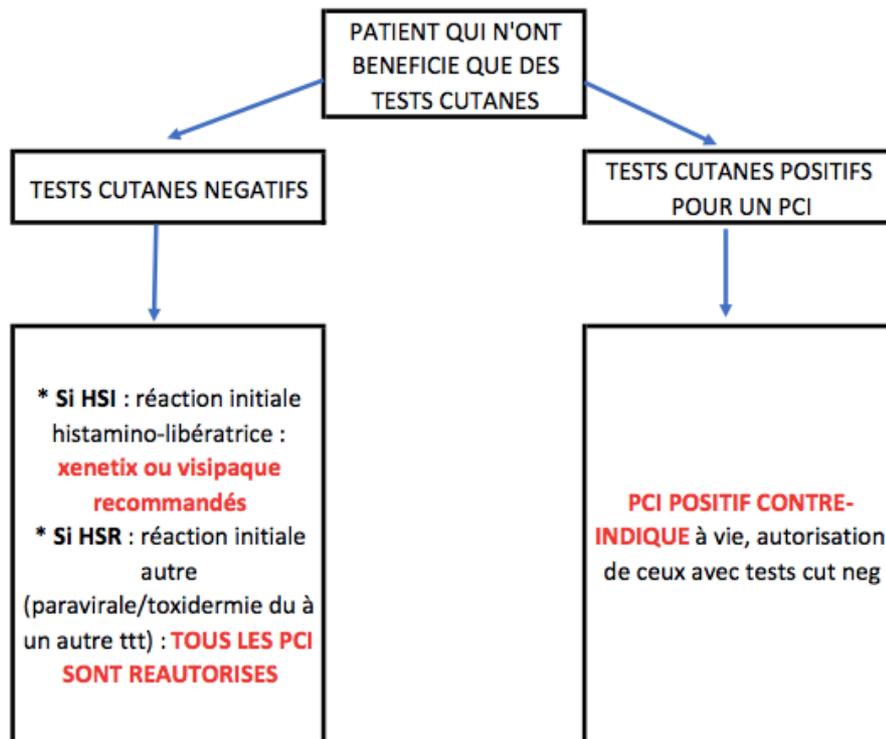


Figure 3 : Résumé de la prise en charge des patients n'ayant pas bénéficié d'un TPIV.

- Concernant les patients de notre étude ayant eu des tests cutanés suivis d'une réintroduction d'un PCI en milieu hospitalier (Figure4) :

Le PCI réintroduit en HDJ était soit la molécule imputable soit une alternative (autre PCI) selon les résultats des tests cutanés.

* Si les tests cutanés étaient négatifs et que le test de réintroduction par voie IV concernait le PCI imputable et qu'il se déroulait sans provoquer de réaction : **tous les PCI étaient ré-autorisés.**

* Si les tests cutanés étaient positifs pour le PCI imputable ou d'autres PCI, le test de réintroduction par voie IV était réalisé avec un PCI pour lequel les tests cutanés en lectures immédiate et tardive étaient négatifs. S'il n'y avait pas de réaction lors de la réintroduction,

ce PCI alternatif était le PCI de référence du patient, le seul et unique PCI ré-autorisé pour les futurs examens injectés.

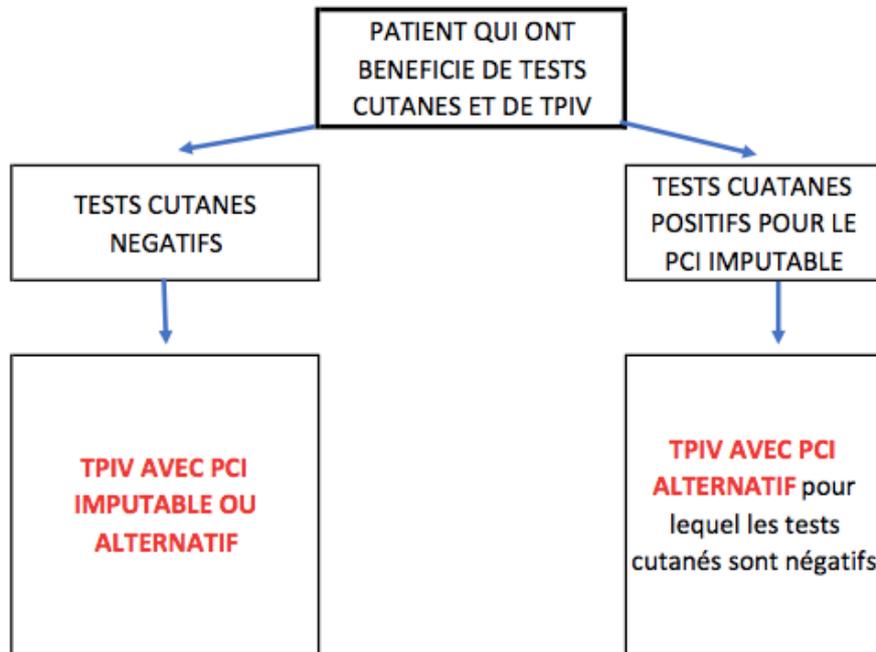


Figure 4 : Résumé de la prise en charge des patients ayant bénéficié de tests cutanés puis d'un TPIV.

A la fin de l'exploration, l'allergologue remettait au patient une carte d'allergie précisant les PCI autorisés et contre-indiqués. Le patient était encouragé à porter cette carte à proximité de ses papiers d'identité et la remettre à chaque médecin amené à lui prescrire un examen injecté.

Dans notre étude, nous nous sommes attachés à évaluer l'impact de cette exploration allergologique sur le patient et son parcours médical notamment par l'attitude des praticiens qui auraient à lui prescrire un examen injecté. Ce même type d'études existe pour les bêtalactamines et montre que les patients, pour qui l'exploration allergologique (tests cutanés

et réintroduction) était négative, gardaient une réticence à reprendre ces antibiotiques malgré cette exploration. Il est également mis en évidence dans ces études une réticence persistante chez les médecins traitants de ces patients à prescrire de nouveau les bêtalactamines [41,65].

1.3 Objectifs de l'étude

1.3.1 Objectif principal

L'**objectif principal** de cette étude était d'évaluer l'impact du bilan allergologique ayant permis la ré-autorisation d'un ou plusieurs PCI chez l'adulte ayant présenté une hypersensibilité à un PCI en déterminant le nombre de patients ayant eu un nouvel examen avec injection d'un PCI depuis ce bilan.

1.3.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient :

- Evaluation de la réticence des patients à la réalisation d'un nouvel examen avec injection de produit de contraste malgré des tests allergologiques négatifs.
- Evaluation de la réticence du médecin traitant à la prescription d'un examen avec injection de produit de contraste malgré des tests allergologiques négatifs.
- Comparaison des résultats entre patients ayant présenté une hypersensibilité immédiate et ceux ayant présenté une hypersensibilité retardée au PCI.
- Parmi les patients ayant eu une hypersensibilité immédiate, comparaison des résultats entre ceux ayant eu une réaction de grade I et ceux ayant eu une réaction de grade II, III, IV selon la classification modifiée de Ring et Messmer (Tableau 1).
- Comparaison des résultats entre patients ayant eu une réintroduction d'un PCI en

milieu hospitalier (TPIV) et ceux n'ayant eu que des tests cutanés sans réintroduction (sans TPIV).

- Une étude ancillaire auprès des radiologues (hospitaliers et libéraux) permettant de recueillir leur expérience vis-à-vis des réactions d'hypersensibilités.

2. Patients et méthode

2.1 Population

2.1.1 Recrutement

Nous avons mené une étude bi-centrique rétrospective entre janvier 2010 et décembre 2019 pour le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Rouen et entre mai 2016 et décembre 2019 pour le Groupe Hospitalier du Havre (GHH).

2.1.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

2.1.2.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient :

- Patient de plus de 18 ans ayant eu une exploration allergologique au CHU de Rouen ou au GHH pour suspicion d'hypersensibilité immédiate ou retardée aux PCI. Cette exploration comportait des tests cutanés (prick-tests, intradermoréactions avec lecture immédiate et tardive +/- patch test (cf p.21,27,34). Cette exploration cutanée était suivie ou non d'un test de provocation au PCI par voie IV (TPIV) (1ml puis 1h après 10ml)[64]. A l'issue du bilan, un ou plusieurs PCI étaient autorisés (tests cutanés et/ou TPIV négatifs pour au moins un PCI).

** L'hypersensibilité immédiate au décours de l'examen avec injection de PCI pouvait être :*

- Choc anaphylactique

- Urticaire simple
- Urticaire associée à une dyspnée
- Dyspnée isolée
- Autres

** L'hypersensibilité retardée au décours d'un examen avec injection de PCI pouvait être :*

- Exanthème maculo-papuleux (EMP)
- Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)
- Syndrome de Stevens Johnson/ Syndrome de Lyell
- Pustulose exanthématique aigue généralisée (PEAG)
- Erythème pigmenté fixe (EPF)
- Autres

2.1.2.2 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient :

- Patients dont les symptômes initiaux après injection de PCI étaient jugés comme relevant d'une simple intolérance au PCI lors de la première consultation d'allergologie qui reprenait l'histoire du patient (nausée, chaleur au point d'injection).
- Patients pour lesquels l'exploration allergologique avait prouvé une hypersensibilité à tous les PCI et aboutit à une contre-indication à tous les PCI.
- Patients ayant présenté un évènement indésirable au cours des tests cutanés ou de la réintroduction IV du PCI.

2.2 Design de l'étude

Les patients pour lesquels l'exploration allergologique avait autorisé un ou plusieurs PCI étaient contactés par appel téléphonique par l'investigateur. L'enquête portait sur la réalisation ou non d'un nouvel examen injecté depuis les tests.

- En cas de nouvel examen injecté : le contexte leur était demandé (surveillance d'une néoplasie, intervention vasculaire...) et la tolérance de cet examen était recueillie notamment la survenue éventuelle d'une réaction au décours.
- S'il n'avait pas eu de nouvel examen injecté depuis les tests allergologiques, la raison était recherchée et la réticence du patient et du médecin traitant pour un éventuel nouvel examen injecté évaluée.

Les patients n'ayant pas répondu au téléphone après 8 appels ont été considérés comme perdus de vue. Certaines données ont pu être récupérées après appel chez les médecins traitants.

2.3 Cadre légal et éthique

L'accord du Comité Consultatif pour la Protection des Personnes Participant (CPP) à une Recherche Biologique et Médicale n'a pas été demandé car cette étude n'a aucune influence sur le choix, les modalités et la réalisation des soins. Seules les informations orales, obtenues après accord du patient lui-même, ainsi que les données administratives des dossiers patients ont été utilisées. Le comité d'éthique de la recherche du CHU de Rouen a examiné le courrier et le protocole (E2020-47) et a donné un avis favorable.

2.4 Analyse statistique

L'ensemble des analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel Excel[®] après recueil des données. Les variables quantitatives ont été décrites sous forme de moyenne et d'écart-type. Les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence et le pourcentage. Pour les variables qualitatives, les deux échantillons ont été comparés avec l'utilisation d'un test de *chi2*.

3 Résultats

3.1 Description de la population initiale

Au total, 199 patients ont été inclus dans l'étude : 162 patients du CHU de Rouen et 37 patients du GHH du Havre.

Les caractéristiques des patients sont résumées dans le Tableau 4.

L'âge médian de la population étudiée était de 61 ± 14 ans. Nous avons inclus 117 femmes (59%) et 82 hommes (41%).

Un antécédent de néoplasie était présent pour 78 patients (39%). Il existait un antécédent cardio-vasculaire chez 37 patients (19%) : coronaropathies (57%), artériopathies des membres inférieurs (16%), valvulopathies (22%), maladie thrombotique (embolie pulmonaire et thrombose du membre inférieur) (5%). Il existait un antécédent d'anévrisme chez 11 patients (6%) : anévrismes cérébraux (n=4) et anévrismes de l'aorte (n=7 dont 1 dans un contexte de syndrome de Marfan). Il existait un terrain atopique personnel chez 49 patients (25%).

Parmi les patients inclus, 82 n'ont bénéficié que des tests cutanés sans réintroduction intraveineuse de PCI (36 patient du GHH du Havre et 46 patient du CHU de Rouen) et 117 ont bénéficié de test cutané suivi d'une réintroduction d'un PCI en milieu hospitalier.

3.2 Description de l'hypersensibilité initiale

La réaction d'hypersensibilité était de type immédiate pour 148 patients (73%) et de type retardée pour 51 patients (27%).

Pour les patients ayant présenté une hypersensibilité de type immédiate, la réaction était majoritairement de l'urticaire seule (65% soit n= 96 patients dont 9 à type d'angio-oedème). Vingt patients (14%) ont présenté une urticaire associée à une dyspnée, 11 patients (7%) ont présenté un choc anaphylactique. Enfin, 5 patients (3%) ont présenté une dyspnée isolée. Les réactions « autres » étaient estimées à 11% (prurit et malaise).

Pour les patients ayant présenté une hypersensibilité de type retardée, la réaction majoritaire était l'exanthème maculopapuleux (EMP) (n=46 soit 90%). Les autres réactions étaient : pustulose exanthématisées aiguës généralisées (PEAG) (n=1 soit 2%), Lyell (n=1 soit 2%) et des réactions « autres » (n=3 soit 6%). On ne recensait pas de patients ayant présenté de DRESS syndrome ni d'érythème pigmenté fixe.

Le PCI imputable était connu pour 143 patients soit 72%. Il s'agissait majoritairement du ioméron[®] (34%).

Tableau n°4 : Caractéristiques des patients

Nombre de patients inclus	199
Sexe (Homme/Femme)	82 (41%) / 117 (59%)
Age moyen au moment des tests	61 ± 14 [min: 18 ; max: 88]
ATCD de néoplasie	78 (39%)
ATCD d'anévrisme	11 (6%)
ATCD de maladie cardio-vasculaire	37 (19%)
Terrain d'atopie	49 (25%)
<i>Type de réaction initiale</i>	
* immédiate	148 (73%)
Choc anaphylactique	11 (7%) *
Urticaire simple	96 (65%)
Urticaire + dyspnée	20 (14%)
Dyspnée isolée	5 (3%)
Autres	16 (11%)
* retardée	51 (27%)
EMP	46 (90%)
PEAG	1 (2%)
EPF	0
DRESS	0
Stevens Johnson/Lyell	1 (2%)
Autres	3 (6%)
PCI imputable connu	143 (72%) / (HSI: 95 / HSR: 48)
<i>iomeron</i> [®]	48 (34%)
<i>xenetix</i> [®]	24 (17%)
<i>omnipaque</i> [®]	26 (18%)
<i>visipaque</i> [®]	20 (14%)
<i>Autres</i> **	24 (17%)
TPIV / Non TPIV	117 (59%) / 82 (41%)

* 1 de grade IV selon la Classification de Ring et Messmer (Tableau 1), 6 de grade III et 4 étaient qualifiés « d'œdème de Quincke sévère » sans plus de précision

** iopameron[®] : 3 / optiray[®] : 10/ ultravist[®] : 6

3.3 Description de l'exploration allergologique

Tests cutanés

Quarante-quatre patients (22%) ont eu au moins un test cutané positif. Un patient a été exclu de l'étude car ses tests cutanés étaient positifs pour tous les PCI.

Des pricks-tests ont été réalisés chez tous les patients testés. Un seul a été positif (0.005%). Les IDRs à lecture immédiate ont été réalisées chez 199 patients (100%). Elles étaient positives chez 36 patients (18%) : iomeron[®] (n=26), omnipaque[®](n=8), visipaque[®](n=9), xenetix[®] (n=8), lopameron[®] (n=3), optiray[®](n=1).

Les IDRs à lecture tardive à 48 heures ou 72 heures ont été réalisées chez 188 patients (95%). Elles étaient positives chez 11 patients (6%) : ioméron[®](n=4), visipaque[®](n=6), omnipaque[®] (n=2), xenetix[®](n=2).

Des patchs-tests ont été réalisés chez 58 patients (29%). Dix d'entre eux étaient positifs (17%).

Pour 16 patients (36%), les tests étaient positifs pour plusieurs PCI à la fois, témoignant d'une réactivité croisée.

Test de réintroduction

Au total, 118 patients ont bénéficié d'une réintroduction d'un PCI en l'hôpital de jour. Une patiente a présenté de réaction au cours de la réintroduction à type de tachycardie et chute tensionnelle et a été exclue des patients analysés.

Le PCI réintroduit était la molécule imputable ou un PCI alternatif. Les patients ayant bénéficié de la réintroduction d'un PCI alternatif étaient :

- Les patients dont les tests cutanés étaient positifs pour le PCI imputable,
- ou les patients pour qui le PCI imputable n'était pas connu,
- ou les patients pour lesquels la réaction initiale était sévère (c'est-à-dire pour les HSI : grade supérieur ou égal à 3 selon la classification de Ring et Messmer (Tableau 1) et pour les HSR : toxidermie grave (DRESS, PEAG, Lyell/ Stevens-Johnson)).

Au total, 23 patients (20%) ont eu la réintroduction du PCI imputable et 94 patients (80%) ont bénéficié de la réintroduction d'un PCI alternatif (PCI imputable non connu (n=30 soit 26%), PCI imputable positif au test cutané (n=18 soit 15%), réaction initiale sévère (n=46 soit 39%)).

La molécule alternative majoritairement réintroduite était le xenetix[®] (89% des réintroduction de PCI alternatif) conformément aux données de la littérature.

Tableau n°5 : Caractéristiques des explorations allergologiques des patients de l'étude

<u>Tests cutanés positifs</u>	44/199 (22%)
<i>Pricks tests</i>	1/199 (0.005%)
<i>Patchs tests</i>	10/58 (17%)
IDR	
<i>Lecture immédiate positive **</i>	36/199 (18%)
<i>Lecture tardive 48h-72h ***</i>	11/188 (6%)
<i>Réactivités croisées</i>	16/44 (36%)
<u>Test de réintroduction</u>	
Réintroduction du PCI imputable	23/117 (20%)
Réintroduction d'un PCI alternatif	94/117 (80%)
> <i>car PCI imputable non connu</i>	30/94 (26%)
> <i>car réaction initiale sévère</i>	46/94 (39%)
> <i>car test cutané pour PCI imputable positif</i>	18/94 (15%)
Molécule alternative choisie	
<i>xenetix[®]</i>	84/94 (89%)
<i>visipaque[®]</i>	10/94 (11%)
Réintroduction non effectué	82/199 (41%)

** iomeron[®] : 72% / omnipaque[®] : 22% / xenetix[®] : 22% / visipaque[®] : 25% / iopameron[®] : 8% / optiray[®] : 3%

*** iomeron[®] : 36% / omnipaque[®] : 18% / xenetix[®] : 18% / visipaque[®] : 55% / optiray[®] : 9%

3.4 Evaluation téléphonique à distance des tests allergologiques

Parmi les 199 patients ayant été inclus dans l'étude, 21 n'ont pas pu être joints par téléphone : 11 patients sont décédés (le décès n'étant pas survenu dans un contexte d'injection de PCI), 1 patient a déménagé et son numéro de téléphone n'était plus attribué et 9 patients étaient injoignables.

Tous les patients joints par téléphone ont accepté de répondre aux questions. Pour

cette étude, il y a donc eu 21 perdus de vue soit 10% de l'effectif total.

Parmi les patients pour lesquels les informations ont pu être recueillies (n=178), la proportion de patients ayant eu un nouvel examen avec injection de PCI s'élève à 48% (n=85). 52% n'ont pas eu d'injection de PCI depuis les tests allergologiques.

Parmi les patients ayant eu une nouvelle injection de PCI, aucun n'a présenté de réaction au décours et aucun n'a de réticence à avoir de nouvel examen injecté. Neuf patients (11%) ont eu une injection avec un autre PCI que celui préconisé après les tests allergologiques (4 d'entre eux n'avaient pas eu de TPIV).

En cas de réalisation d'un examen avec injection de PCI depuis les tests allergologiques, la principale indication était la surveillance oncologique (46%). Onze patients ont bénéficié de gestes interventionnels avec injection de PCI (13%), 18 patients (21%) ont eu un angioscanner, 10 patients (12%) ont eu un scanner injecté pour exploration abdominales.

Tableau n°6 : Résultats : Evaluation de l'impact du bilan allergologique :

Patients ayant reçu une nouvelle injection (n=178)	85 (48%)
* CHU de Rouen (n=143)	79 (55%)
* GHH (n=35)	6 (17%)
Perdus de vue (n=199)	21 (10%)
- Décès	11
- Ne répond pas	10
Parmi les patients ayant eu un scanner injecté depuis (n=85) :	
Réaction au décours	0
Réticence	0
Scanner avec autre molécule que celle indiquée	9 (11%)
Contexte (n=85) :	
- radiologie interventionnelle	11 (13%) **
- contexte oncologique (surveillance)	39 (46%)
- angioscanner	18 (21%) ***
- contexte infectieux	3 (4%)
- exploration abdominales	10 (12%)
- autres	4 (5%)

** 5 coronarographies / 4 chimio-embolisations / 2 TIPS

*** 9 surveillances d'anévrisme / 3 recherches EP / 5 explorations AOMI ou sténose de la carotide / 1 alerte thrombolyse

En cas d'absence de réalisation d'un nouvel examen avec injection de PCI, la principale raison évoquée était l'absence d'indication à 88% (n=81). Cependant, 12 patients (12%) n'ont pas eu de scanner injecté malgré une indication thérapeutique : 5 patients (5%) ont refusé l'injection par peur d'une nouvelle réaction (parmi eux, une patiente avait eu une toxidermie sévère à type de Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)). 5 patients n'ont pas eu de PCI par refus du radiologue d'injecter au cours de l'examen : un d'eux à cause d'une

insuffisance rénale aigue et quatre pour une « notion d'allergie ». Un patient n'a pas pu avoir d'injection car le PCI qui lui était préconisé après l'exploration (xenetix[®]) n'était pas disponible en pharmacie au moment de l'examen. Enfin, un médecin généraliste (1%) n'a pas voulu prescrire de scanner avec injection malgré les tests allergologiques négatifs car il jugeait que les explications données n'étaient pas assez claires.

Parmi les patients qui n'ont pas eu d'examen injecté car il n'y avait pas eu jusqu'à présent d'indication, la majorité (74%) accepterait d'avoir une injection s'il y avait la nécessité. Une réticence restait présente chez 21 patients : 12 refus catégorique (15%) et 9 indécis (11%).

Si les patients n'avaient pas eu de nouvel examen injecté depuis les tests car il n'y avait pas eu encore d'indication, le médecin traitant était joint pour évaluer sa réticence à prescrire cet examen en cas de nécessité.

Au total, 79 médecins ont été joints au téléphone. La majorité a signalé avoir été rassurée par les tests allergologiques (86%). Cinq (6%) hésiteraient à prescrire de nouveau un examen injecté et ré-évalueraient la situation au moment où il y en aurait besoin en fonction du rapport bénéfice/risque. Cinq médecins (6%) refuseraient de prescrire un nouvel examen injecté en cas de besoin. L'un d'entre eux jugeait que la réaction de sa patiente était trop sévère (EMP au iopaméron[®]). La patiente en question ne présentait pas de réticence à avoir un nouvel examen injecté. Les autres jugeaient les explications peu claires et n'étaient pas familiers avec les hypersensibilités non allergiques. La majorité des médecins traitants recontactés était rassurée d'avoir une preuve écrite des tests réalisés. Beaucoup précisait qu'ils informeraient quand même sur l'ordonnance pour le radiologue la réaction au PCI que leur patient avait présentée pour lui laisser la responsabilité du choix d'une éventuelle injection.

Tableau n°7 : Evaluation de la réticence des patients et des médecins traitants :

Parmi les patients n'ayant pas eu d'examen injecté depuis ($n=93$) :

Cause :	
* pas d'indication	81 (88%)
* peur du patient au moment de l'injection	5 (5%)
* refus du médecin de prescrire une injection	1 (1%)
* refus du radiologue au moment de l'injection	5 (5%)
* PCI ré-autorisé non disponible	1 (1%)

Si un jour il existe une indication, le patient accepterait d'avoir recours à un examen injecté ($n=81$) :

* oui	60 (74%)
* non	12 (15%)
* ne sait pas	9 (11%)

S'il existe un jour une indication, le médecin traitant acceptera-t-il de reprécrire ($n=81$) :

* oui	70 (86%)
* non	5 (6%)
* dépend de la situation	4 (5%)
* Injoignable	2 (3%)

3.5 Analyse en sous-groupe

3.5.1 Comparaison entre patients ayant présenté une hypersensibilité immédiate (HSI) et ceux ayant présenté une hypersensibilité retardée (HSR) au PCI.

Les caractéristiques des patients des deux groupes sont résumées dans la l'Annexe 1 (Tableau 1). Au total, 148 patients ont présenté une hypersensibilité de type immédiate et 51 patients une hypersensibilité de type retardée. Il n'existe pas de différence concernant les caractéristiques suivantes : le sexe, l'âge moyen, les antécédents de néoplasie, le terrain atopique. La proportion de patients ayant une pathologie cardio-vasculaire est plus importante dans le groupe HSR (29% versus 15% chez les HSI).

Le PCI imputable était majoritairement connu dans le groupe des HSR (92% versus 65% dans le groupe HSI). Pour les deux groupes il s'agissait majoritairement du iomeron[®] (HSI : 36%, HSR : 27%).

La proportion de tests cutanés positifs était comparable dans les 2 groupes (22%). Les tests cutanés étaient plus souvent positifs en lecture immédiate dans le groupe HSI (20% versus 14% dans le groupe HSR). Les tests cutanés en lecture tardive étaient plus souvent positifs dans le groupe HSR (10% versus 4% dans le groupe HSI). Les patch-tests n'ont été positifs que dans le groupe HSR (10 patchs-tests positifs sur 26 réalisés). Dans le groupe HSI, 12 patients ont eu des tests positifs à plusieurs PCI avec une association plus fréquente entre ioméron[®] et omnipaque[®]. Dans le groupe HSR, 4 patients ont présenté une positivité à plusieurs PCI à la fois avec une association plus fréquente entre le ioméron[®] et le visipaque[®].

Respectivement 87% des patients du groupe HSR et 78% de ceux du groupe HSI avaient eu un PCI alternatif lors de la réintroduction IV : principalement le xenetix[®].

Résultats

La proportion de patients ayant eu recours à un nouvel examen injecté depuis l'exploration allergologique est plus importante dans le groupe HSI que dans le groupe HSR (HSI : 51%, HSR : 38% (p=0.12)).

Aucun patient n'a présenté de réaction au décours de l'examen injecté dans les deux groupes. Pour les deux groupes, l'indication principale du nouvel examen injecté était la surveillance oncologique (HSI : 47%, HSR : 41%) **Annexe 1** (Tableau 1).

Pour les deux groupes, en cas d'absence de réalisation de nouvel examen avec injection de PCI, la principale raison évoquée était l'absence d'indication (HSI : 88%, HSR : 84%).

Dans les deux groupes, parmi les patients qui n'ont pas eu d'examen injecté car il n'y avait pas eu jusqu'à présent d'indication depuis l'exploration allergologique, la majorité acceptait d'avoir une injection s'il y avait la nécessité (HSI : 75%, HSR : 71%). La proportion de patients refusant catégoriquement un nouvel examen injecté était plus importante dans le groupe HSR (25% versus 11% dans le groupe HSI). Huit patients (14%) étaient indécis sur ce qu'il ferait en cas de nécessité d'une nouvelle injection de PCI dans le groupe HSI contre 1 (4%) dans le groupe HSR.

Dans les deux groupes, la majorité des médecins traitants recontactés était rassurée par les tests et accepterait de prescrire de nouveau une injection à leur patient si celui-ci en avait besoin (HSI : 90%, HSR : 80%).

Tableau n°8 : Résultats : Evaluation de l'impact du bilan allergologique en comparant la population HSI versus la population HSR

	HSI	HSR	p
n	148	51	
Proportion PCI repris	68 (51%) / DI : 15	17 (38%) / DI : 6	0.12
<i>Parmi les repris, proportion de TPIV/non TPIV</i>	53 (78%) / 15 (22%)	10 (59%) / 7 (41%)	
Perdus de vue	15 (10%)	6 (12%)	
Parmi les patients n'ayant pas eu de scanner injecté depuis :			
Cause :	<i>n=65</i>	<i>n=28</i>	
* pas d'indication	57 (88%)	24 (84%)	
* peur du patient au moment de l'injection	4 (6%)	1 (4%)	
* refus du médecin de prescrire une injection	0	1 (4%)	
* refus du radiologue au moment de l'injection	4 (6%)	1 (4%)	
* PCI réautorisé non disponible	0	1 (4%)	
Si un jour il existe une indication, le patient accepterait d'avoir recours à un examen injecté :			
	<i>n=57</i>	<i>n=24</i>	
* oui	43 (75%)	17 (71%)	
* non	6 (11%)	6 (25%)	
* ne sait pas	8 (14%)	1 (4%)	
S'il existe un jour une indication, le médecin traitant acceptera-t-il de réprescrire :			
	<i>n=57</i>	<i>n=24</i>	
* oui	51 (90%)	19 (80%)	
* non	3 (5%)	2 (8%)	
* dépend de la situation	3 (5%)	1 (4%)	
* Injoignable	0	2 (8%)	

3.5.2 Parmi les patients ayant présenté une HSI, comparaison des résultats entre ceux ayant eu une réaction de grade I et ceux ayant eu une réaction de grade II, III, IV selon la classification modifiée de Ring et Messmer (Tableau 1).

Les caractéristiques des patients des deux groupes sont résumées dans l'**Annexe 2** (Tableau 2). Au total, parmi les patients ayant présenté une HSI, 96 étaient une HSI de grade I (urticaire simple) et 52 des HSI de grade II, III, IV (20 grade II, 6 grade III, 1 grade IV et 25 difficilement classables mais d'un grade autre que grade I). Il n'existe pas de différence entre les deux groupes concernant les caractéristiques suivantes : le sexe, l'âge moyen, le terrain atopique, les antécédents de néoplasie. La proportion de patients ayant une pathologie cardio-vasculaire est plus importante dans le groupe grade>1 (29% versus 15% chez le groupe grade I). La proportion de réintroductions de PCI alternatif est plus importante dans le groupe grade > 1 (88%) par rapport au groupe grade I (73%).

Résultats

La proportion de patients ayant eu recours à un nouvel examen injecté depuis les tests allergologiques est comparable dans les deux groupes (groupe grade I : 49% vs groupe grade>I : 55%) (p=0.48).

Ici encore la surveillance oncologique était la raison principale du recours à un examen injecté avec une proportion plus importante dans le groupe grade > I (60%) versus grade I (39%) (**Annexe 2** (Tableau 2)). En cas d'absence de réalisation de nouvel examen avec injection de PCI, la principale raison évoquée était ici aussi l'absence d'indication (grade I : 84%, grade >I : 96%). Paradoxalement, la proportion de patients ayant refusé une injection alors qu'il y

avait une indication est plus importante dans le groupe grade I (7% versus 4% pour le groupe grade > 1). Quatre radiologues ont refusé d'injecter des patients ayant un antécédent une réaction de grade I au PCI malgré l'indication à une injection, aucun dans le groupe grade >I.

Concernant les patients n'ayant pas eu d'indication à une injection depuis l'exploration allergologique négative, la proportion de patient restant réticents est plus importante chez les patients ayant présenté une réaction grade I (28% avec 11% refus catégorique et 17% de patients indécis) par rapport au groupe grade > 1 (20% avec 10% refus catégorique et 10% de patients indécis). La proportion de médecins généralistes qui refuseraient de prescrire un examen injecté en cas de besoin est comparable dans les 2 groupes (groupe grade I : 6% versus groupe grade >1 : 5%)

Tableau n°9 : Résultats : Evaluation de l'impact du bilan allergologique en comparant la population ayant présenté une HSI grade I versus la population ayant présenté une HSI grade II, III, IV (suite)

	GRADE I	GRADE II III IV	p
n	96	52	
Proportion PCI repris	41 (49%)	27 (55%)	0.48
Perdus de vue	12 (12%)	6 (6%)	

Parmi les patients n'ayant pas eu de scanner injecté depuis :

Cause :	n=43	n=22
<i>* pas d'indication</i>	36 (84%)	21 (96%)
<i>* peur du patient au moment de l'injection</i>	3 (7%)	1 (4%)
<i>* refus du médecin de prescrire une injection</i>	0	0
<i>* refus du radiologue au moment de l'injection</i>	4 (9%)	0

Si un jour il existe une indication, le patient accepterait d'avoir recours à un examen injecté :

	n=36	n=21
<i>* oui</i>	26 (72%)	17 (80%)
<i>* non</i>	4 (11%)	2 (10%)
<i>* ne sait pas</i>	6 (17%)	2 (10%)

S'il existe un jour une indication, le médecin traitant acceptera-t-il de réprescrire :

	n=36	n=21
<i>* oui</i>	34 (94%)	17 (81%)
<i>* non</i>	2 (6%)	1 (5%)
<i>* dépend de la situation</i>	0	3 (14%)

3.5.3 Comparaison entre les patients ayant bénéficié uniquement de tests cutanés sans réintroduction de PCI (sans TPIV) et ceux ayant bénéficiés de tests cutanés suivis d'une réintroduction de PCI (avec TPIV).

Les caractéristiques des patients des deux groupes sont résumées dans l'**Annexe 3** (Tableau 3). Au total, 117 patients ont eu de tests cutanés lors d'une demi-journée en HDJ

suivi de la réintroduction IV d'un PCI (imputable ou alternatif) lors d'une autre demi-journée. Quatre-vingt-deux patients ont bénéficié uniquement de tests cutanés sans ré-introduction IV de PCI (36 patients du GHH et 46 patients du CHU de Rouen). Il n'existe pas de différence entre les deux groupes concernant les caractéristiques suivantes : le sexe, l'âge moyen, le terrain atopique.

Résultats :

La proportion de patients ayant eu recours à un nouvel examen injecté depuis les tests allergologiques est significativement plus importante chez les patients avec TPIV que pour les patients sans TPIV (avec TPIV : 57%, sans TPIV : 32% (p=0.0012)).

Dans le groupe sans TPIV il existe une proportion plus importante de patients qui n'ont pas eu l'examen injecté malgré une indication (7/46 soit 16%) pour rapport au groupe avec TPIV (5/47 soit 10%). Trois patients (7%) du groupe sans TPIV ont refusé l'injection au moment de l'examen contre deux (4%) dans le groupe avec TPIV. Trois radiologues (7%) ont refusé l'injection dans le groupe sans TPIV contre deux (4%) dans le groupe avec TPIV. Enfin, le seul médecin qui a refusé de prescrire un examen injecté malgré l'indication était dans le groupe de patient sans TPIV.

Parmi les patients qui n'ont jusqu'à présent pas eu d'indication à la réalisation d'un nouvel examen injecté, il existait une proportion plus importante de patients réticents à l'idée d'un nouvel examen injecté en cas de nécessité dans le groupe sans TPIV (n=15 soit 39%) comparé au groupe avec TPIV (n=6 soit 15%). En effet, 26% des patients du groupe sans TPIV refuseraient un nouvel examen injecté même en cas d'indication contre seulement 2 (5%) dans le groupe avec TPIV. Cinq (13%) des patients se montraient indécis dans le groupe sans

TPIV contre 4 (10%) dans le groupe avec TPIV.

Enfin, dans les deux groupes la majorité des médecins traitants recontactés se montrait rassurée et accepterait de re-prescrire un examen injecté (sans TPIV : 79% et avec TPIV : 93%). Cependant la réticence de ceux-ci reste plus importante dans le groupe de patient sans TPIV (sans TPIV : 16% versus avec TPIV 7%).

Tableau n°10 : Résultats : Evaluation de l'impact du bilan allergologique en comparant les patients sans TPIV et les patients avec TPIV

	Patient sans TPIV	Patient avec TPIV	p
n	82	117	
Proportion PCI repris	22 (32%)	63 (57%)	0.0012
<i>Parmi les repris, proportion de HSI/HSR</i>	<i>15 (68%) / 7 (32%)</i>	<i>53 (84%) / 10 (16%)</i>	
Perdus de vue	14 (17%)	7 (6%)	

Parmi les patients n'ayant pas eu de scanner injecté depuis :

Cause :	<i>n=46</i>	<i>n=47</i>
<i>* pas d'indication</i>	39 (84%)	42 (90%)
<i>* peur du patient au moment de l'injection</i>	3 (7%)	2 (4%)
<i>* refus du médecin de prescrire une injection</i>	1 (2%)	0
<i>* refus du radiologue au moment de l'injection</i>	3 (7%)	2 (4%)
<i>* PCI réautorisé non disponible</i>	0	1 (2%)

Si un jour il existe une indication, le patient accepterait d'avoir recours à un examen injecté :

	<i>n=39</i>	<i>n=42</i>
<i>* oui</i>	24 (61%)	36 (85%)
<i>* non</i>	10 (26%)	2 (5%)
<i>* ne sait pas</i>	5 (13%)	4 (10%)

S'il existe un jour une indication, le médecin traitant acceptera-t-il de reprécrire :

	n=39	n=42
* oui	31 (79%)	39 (93%)
* non	3 (8%)	2 (5%)
* dépend de la situation	3 (8%)	1 (2%)
* Injoignable	2 (5%)	0

3.6 Enquête auprès des radiologues du CHU sur leur expérience vis-à-vis des réactions d'hypersensibilités aux PCI.

Les radiologues de Rouen, médecins thésés et internes, ont été interrogés sur leur expérience vis-à-vis des réactions d'hypersensibilité aux PCI (**Annexe 4**).

Au total, 70 radiologues ont répondu au questionnaire : 46 médecins thésés et 24 internes. Pour 36 d'entre eux (51%) leur activité était exclusivement hospitalière, 18 (25%) avaient une activité exclusivement libérale et 16 (24%) avaient une activité mixte.

Vingt-quatre (35%) ont déjà été face à un choc anaphylactique lors de l'injection du PCI, 48 (69%) ont déjà été face à une dyspnée lors de l'injection du PCI, 64 (91%) ont déjà été confrontés à une urticaire chez un patient avec injection de PCI. Vingt-neuf (41%) ont déjà été recontactés pour une éruption survenant quelques jours après l'injection. Onze des radiologues interrogés (16%) ont déjà refusé d'injecter le patient s'il avait un antécédent de sensation de chaleur leur d'une précédente injection et 7 (10%) s'ils avaient un ATCD de vomissement. Six (9%) recherchent des ATCD d'allergie aux fruits de mer/crustacés et huitres, 17 (24%) recherchent des réactions à la Bétadine[®]. Les terrains atopiques sont relevés dans 78% des cas. La majorité (93%) des radiologues demandent s'il y a eu des explorations

allergologiques en cas d'ATCD d'hypersensibilité. En cas de réponse négative 90% d'entre eux conseillent de consulter un allergologue avant le prochain examen. Cinquante et un radiologues (73%) ont une connaissance approximative de l'exploration allergologique (temps nécessaire, risque...), 11% (n=8) n'ont aucune notion et 16% (n=11) savent en quoi consiste ces tests. Quarante-neuf (70%) connaissent la différence entre une hypersensibilité immédiate et retardée. Près de la moitié soit 49% (n=34) refusent d'injecter un patient qui a un ATCD de réaction sévère (à type de choc anaphylactique ou toxidermie sévère) même si celui-ci a eu des tests allergologiques négatifs. Pour 56% des radiologues interrogés les réactions au PCI sont un évènement rare, pour 23% il s'agit d'un évènement très rare. En revanche pour 19% d'entre eux il s'agit d'un évènement courant et même très fréquent pour 3% des radiologues interrogés.

4. Discussion

Le but de notre étude était d'évaluer l'impact d'un bilan allergologique chez l'adulte ayant présenté une hypersensibilité immédiate ou retardée à un PCI. A l'issue de l'exploration allergologique, un ou plusieurs PCI étaient autorisés aux patients : ils étaient alors recontactés afin d'évaluer si un nouvel examen avec injection de PCI avait eu lieu depuis leur exploration. Cent quatre-vingt-dix-neuf patients ont été inclus et 178 ont pu être recontactés et interrogés par téléphone. Au total, la proportion de patients ayant eu un nouvel examen avec injection de PCI à la suite d'une exploration allergologique négative était de 48%. Des études similaires ont été menées chez des patients ayant présenté une hypersensibilité aux bêtalactamines avec exploration allergologique négative. Une étude rétrospective multicentrique européenne publiée en 2010 par l'équipe du Pr Demoly évaluait à 6 mois les patients ayant eu un test de réintroduction négatif aux bêtalactamines : le taux de reprise des antibiotiques

était de 26% [65]. Dans une autre étude portant sur les patients ayant présenté une hypersensibilité retardée aux bêtalactamines avec exploration allergologique négative, le taux de reprise du médicament était de 24% [41]. Concernant les PCI, dans notre étude, cette proportion de reprise chez les patients ayant présenté une HSR était de 38% et le taux de reprise chez ceux ayant présenté une HSI était de 51%. Ce taux plus important pour les PCI par rapport aux bêtalactamines peut s'expliquer par les caractéristiques initiales de nos patients. En effet, 39% des patients inclus avaient un antécédent oncologique et parmi ceux qui avaient eu un nouvel examen injecté, l'indication était la surveillance oncologique dans 46% des cas. Ceci souligne l'importance de l'exploration allergologique en cas d'hypersensibilité à un PCI dans la prise en charge médicale des patients. En effet, bien souvent pour la surveillance oncologique, le scanner injecté est un examen indispensable, les examens alternatifs n'étant pas toujours aussi performants ou pertinents pour le suivi. Ainsi, une histoire de fausse allergie au PCI chez un patient peut présenter une réelle perte de chance pour son suivi.

Pour 52% des patients de notre étude, il n'y avait pas eu depuis l'exploration en allergologie de nouvel examen injecté. Après enquête téléphonique, il s'est avéré que l'absence d'indication était la raison la plus fréquente (87%). Dans les études portant sur les suspicions d'hypersensibilité aux bêtalactamines, l'absence d'indications était également la raison majoritairement retrouvée chez ceux n'ayant pas repris le médicament [41,66,67]. Cependant, dans notre étude, cinq patients (5%) avaient une indication thérapeutique mais ont refusé de réaliser l'examen injecté. Pour tous, la raison de ce refus était le souvenir de la réaction initiale et la peur de la récurrence. Les tests réalisés à l'hôpital n'avaient pas suffi à les

rassurer. Paradoxalement à ce que l'on aurait pu attendre, ce refus n'est pas corrélé à la gravité de la réaction initiale puisque trois d'entre eux avaient présenté une hypersensibilité immédiate de grade I (Tableau 9). Cette réticence à la reprise du médicament testé se retrouve également pour les bêtalactamines et de façon plus importante. Dans une étude israélienne portant sur les hypersensibilités immédiates aux bêtalactamines chez l'adulte et l'enfant [66], le taux de non reprise par peur du patient s'élevait à 17% contre 5% dans notre étude. Cette peur se retrouve aussi chez les patients qui n'ont pas encore eu d'indication à la reprise du médicament : dans une étude française [41], 36% des patients avec une exploration négative pour les bêtalactamines déclaraient qu'ils ne reprendraient pas l'antibiotique même en cas de besoin contre 15% de refus catégorique et 11% d'indécision dans notre étude sur les PCI. Cette peur de la reprise du médicament plus importante dans le cas des bêtalactamines que des PCI peut s'expliquer par les conditions différentes de reprise de ces deux médicaments. Le patient est souvent seul à la maison lors de la reprise d'un antibiotique. Au contraire, en cas d'injection d'un PCI, il se trouve dans un environnement médicalisé souvent plus rassurant.

Parmi les médecins traitants interrogés, seul un a refusé de prescrire l'examen malgré l'indication jugeant le risque trop important. Beaucoup de médecins étaient rassurés par la preuve écrite de l'autorisation d'une nouvelle injection. Il persistait toutefois une réticence chez 11% des médecins traitants des patients qui n'avaient pas encore présenté d'indication à une nouvelle injection de PCI : 6% de refus catégorique et 5% d'indécis en cas de nécessité de prescrire un nouvel examen. Dans les études sur des bêtalactamines, la proportion de réticence des médecins est à peu près superposable autour de 4% [41,66]. Cependant, dans le cas des PCI, la réticence de la part des médecins traitants est à nuancer : le radiologue reste

le décisionnaire final d'une éventuelle injection. Il peut décider d'injecter ou non quelle que soit la prescription sur l'ordonnance du médecin traitant. La proportion des médecins traitants réticents dans notre étude est donc peut-être sous-estimée : la responsabilité finale quant à la décision d'injection ne leur revenant pas, certains médecins traitants se sentaient moins concernés par la question « en cas de nécessité, prescririez-vous un examen injecté après nos tests ».

Par ailleurs, dans notre étude, l'hypersensibilité immédiate apparaît plus fréquente pour le ioméprol (iomeron[®]) (37%) et le iobitridol (xenetix[®]) (18%). Ces résultats ne sont pas en accord avec les données de la littérature. Dans les anciennes études, les PCI les plus pourvoyeurs d'hypersensibilité étaient les PCI de haute osmolalité (télébrix[®], radioselectan[®]..). Néanmoins, ceux-ci sont de moins en moins utilisés voire, pour certains, ne sont plus commercialisés [51]. Deux études plus récentes ont comparé la fréquence des effets secondaires de différents PCI [55,68] et il en ressortait que les PCI plus pourvoyeurs d'hypersensibilité immédiate étaient le iopromide (ultravist[®]) (4%) et le ioméprol (iomeron[®]) (4%). Il existe cependant une différence de proportion d'utilisation de chaque PCI ce qui peut expliquer les différences entre les chiffres de notre étude et ceux de la littérature. Par exemple, au CHU de Rouen dans l'année 2019, le iobitridol (xenetix[®]) a été beaucoup plus utilisé que les autres PCI (environ 30 000 utilisations contre 2200 pour le ioméprol (iomeron[®]) et 5 pour le iopromide (ultravist[®])).

Dans notre étude, le pourcentage de réactivités croisées entre plusieurs PCI (16/44 (36%)) est comparable aux données de la littérature. Dans l'étude de Torres et coll. [69] 13/34

(38%), des patients présentaient des réactions croisées entre PCI. L'iode n'est pas le composant en cause de ces réactions croisées [25]. Cette réactivité croisée ne respecte pas la classification chimique usuelle des PCI. L'étude menée par Barbaud et coll. [25] a permis de distinguer 3 groupes de PCI au sein desquels les réactivités croisées étaient fréquentes (Tableau 3). Ce sont bien les résultats que l'on retrouve dans notre étude, les réactivités croisées s'observant avec des PCI du groupe A : dans le groupe HSI, l'association la plus fréquente est le ioméprol (iomeron[®]) et le iohexol (omnipaque[®]) et dans le groupe HSR, il s'agit de l'association entre le ioméprol (iomeron[®]) et le iodixanol (visipaque[®]). Le iobitridol (xenetix[®]) (groupe B) est le PCI alternatif majoritairement réintroduit (89%)[25].

La proportion de patients ayant eu recours à un nouvel examen injecté depuis l'exploration allergologique négative est plus importante dans le groupe de patients ayant présenté une hypersensibilité immédiate que dans le groupe de patient ayant présenté une hypersensibilité retardée (HSI : 51%, HSR : 38% (p=0.12)). La proportion de patient refusant catégoriquement une nouvelle injection en cas de nécessité était plus importante dans le groupe HSR (25%) que dans le groupe HSI (11%). On peut supposer que l'expérience d'une HSR après injection d'un PCI est moins bien vécue que celle d'une HSI. Un exanthème maculo-papuleux (EMP) dure plus longtemps et peut être plus impressionnant qu'une simple urticaire. Cependant dans la littérature aucune étude ne compare le ressenti des patients ayant vécu une HSI à celui des patients ayant vécu une HSR. Le TPIV semble rassurer les patients car parmi ceux ayant présenté une HSR au PCI et ayant bénéficié depuis les tests d'un nouvel examen injecté (n=17), une majorité (n=10) avait eu un TPIV. Il pourrait donc être utile d'accorder une attention particulière aux patients ayant eu une HSR et apporter d'avantage d'explications afin de mieux les rassurer.

La proportion de patients ayant eu recours à un nouvel examen injecté depuis l'exploration allergologique est significativement plus importante chez les patients avec TPIV que chez ceux sans TPIV (groupe avec TPIV : 57%, groupe sans TPIV : 32% ($p=0.0012$)). La proportion de patients avec un antécédent de néoplasie est cependant plus importante dans le groupe avec TPIV (45%) par rapport au groupe sans TPIV (31%) : cela pourrait être une explication. La réticence à un nouvel examen injecté est plus importante dans le groupe sans TPIV : parmi les patients ayant eu une indication à une injection, 7% ont refusé l'examen contre 4% dans le groupe avec TPIV. Parmi ceux n'ayant pas encore eu d'indication 26% refuseraient un nouvel examen injecté dans le groupe sans TPIV contre seulement 5% dans le groupe avec TPIV. L'ajout de la réintroduction IV permet d'augmenter la sensibilité de l'exploration allergologique [62]. Mais outre son apport diagnostique, il semble rassurer le patient, celui-ci ayant bénéficié d'une nouvelle expérience avec le PCI sous surveillance en milieu hospitalier. Il permet également de répéter les informations au patient ainsi que la démarche allergologique (nature de leur réaction initiale, quels PCI sont ré-autorisés...) lors de la journée supplémentaire d'exploration.

Enfin, l'enquête auprès des radiologues permet de mettre en évidence la nécessité d'un dialogue plus étroit entre allergologues et radiologues. En effet, il ressort de cette étude que des informations complémentaires sur l'hypersensibilité des PCI, son mécanisme et le déroulement de l'exploration allergologique pourraient être utiles aux radiologues. Parmi les 70 radiologues qui ont répondu à notre questionnaire portant sur leur expérience vis-à-vis des PCI, 51% travaillaient exclusivement en milieu hospitalier, 25% avaient une activité

exclusivement libérale et 24% avaient une activité mixte. Dans cette enquête, 16% des radiologues déclaraient ne pas injecter de PCI si le patient avait eu un antécédent de sensation de chaleur et 10% si le patient déclarait avoir déjà vomi lors d'un précédent examen injecté. Or, la sensation de chaleur et les vomissements sont des effets indésirables des PCI qui ne relèvent pas d'un mécanisme d'hypersensibilité : ils sont attribués à la toxicité pharmacologique intrinsèque du PCI. De la même manière, le goût métallique dans la bouche ou la néphrotoxicité des PCI font également partis de la toxicité pharmacologique du PCI, indépendamment de tout mécanisme allergique. Les recommandations adaptées des directives de la Société européenne de radiologie urogénitale [70] préconisent de ne pas prendre de mesures spécifiques en cas de sensation de chaleur ou vomissement lors d'un examen antérieur. Notre sondage révèle également que 9% des radiologues interrogés recherchaient une allergie aux fruits de mer et 24% demandaient à leur patient s'il existait une allergie à la povidone iodée (Bétadine[®]). Or, il est maintenant admis que les allergies aux crustacés et à la Bétadine[®] n'ont pas de lien avec les allergies aux PCI [9,50]. Cependant, ces pourcentages sont bien inférieurs à ceux retrouvés dans la littérature [71] : une enquête de 230 radiologues et cardiologues interventionnels rapportait que 40% d'entre eux contre-indiquaient les PCI en cas d'allergie documentée aux produits de la mer. Ceci permet de supposer une évolution favorable de cette fausse croyance ancrée dans l'esprit de certains de nos pairs. En effet, sur les bons de scanner du CHU il est désormais demandé de remplir si le patient a un éventuel « antécédent de réaction aux PCI » alors qu'avant il était demandé sous la forme confusiogène « antécédent d'allergie à l'iode ». Parmi les radiologues interrogés, 78% recherchaient un terrain atopique chez leur patient. Dans notre étude, un peu moins d'un tiers des patients (25%) présentaient un terrain atopique personnel. Ce terrain est évidemment également recherché dans la consultation initiale d'allergologie. La relation entre une atopie

et la survenue d'une hypersensibilité médicamenteuse allergique n'est pas claire dans la littérature. En revanche, comme vu dans l'introduction, le terrain atopique facilite la survenue d'une histamino-libération non spécifique [16]. Par ailleurs, notre enquête révèle également que la majorité (93%) des radiologues ayant répondu au questionnaire demandait à leurs patients s'ils avaient réalisé une exploration allergologique en cas d'antécédent de réaction à un PCI. Cependant, 73% de ces radiologues n'avaient qu'une idée vague de son déroulement (risques, temps passé...) et 11% n'en avaient aucune idée. Toujours d'après cette enquête, 3% des radiologues déclaraient ne pas connaître la différence entre une hypersensibilité immédiate et retardée et 27% répondaient la connaître vaguement. Par ailleurs, il est important de noter que, dans cette enquête, près de la moitié des radiologues interrogés (49%) avaient déjà refusé d'injecter un patient ayant un antécédent de réaction sévère aux PCI (choc anaphylactique, toxidermie sévère) et ce malgré l'exploration allergologique négative. Il pourrait donc être intéressant d'organiser une journée d'information conjointe allergologue/radiologue afin d'échanger sur les expériences/connaissances de chacune de ces deux spécialités. Il est important de souligner que pour optimiser l'exploration allergologique du patient, il est indispensable que le radiologue précise toujours sur ces comptes rendus d'examen le nom du PCI utilisé. Cette enquête permet donc de mettre en évidence qu'une communication plus étroite entre allergologues et radiologues permettrait de mieux informer le patient notamment sur les réactions nécessitant une consultation d'allergologie et les risques encourus lors des tests.

Notre étude comporte cependant certaines limites. Il existe un biais de sélection via la méthode de recueil de données : une enquête téléphonique peut entraîner des erreurs par le

manque de compréhension de certaines questions, des oublis ou inexactitudes de la part des patients. Il s'agit néanmoins de la première étude qui porte sur l'évaluation du bilan allergologique chez les patients ayant présenté des réactions aux PCI, en incluant une cohorte importante de patients (n=199). Cette étude bi-centrique permet de comparer par ailleurs le bilan et la reprise des PCI pour les patients ayant présenté des HSI et des HSR, ainsi que l'intérêt de la réalisation d'un TPIV. Elle souligne l'importance du bilan allergologique de ces patients puisqu'aucun n'a présenté de réaction après une nouvelle injection de PCI, après réalisation des tests. Cette étude et son questionnaire ancillaire montrent également l'importance de la communication entre les différentes spécialités (radiologue / allergologue / médecin généraliste) pour améliorer la prise en charge du patient ayant présenté une réaction aux PCI.

5. Conclusion

Près de la moitié (48%) des patients qui avait présenté une hypersensibilité à un PCI ont eu recours à un nouvel examen injecté depuis leur exploration allergologique qui avait permis la ré-autorisation d'un ou plusieurs PCI. Parmi ceux qui n'ont pas eu encore d'examen, seuls 15% des patients et 6% de leur médecin traitant refuseraient une nouvelle injection si besoin. L'impact de ce bilan est donc favorable avec une majorité de patients et de médecins rassurés par les tests.

6. Références

1. Jean-François P. HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS. LA REVUE DU PRATICIEN. 2015;65:5.
2. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Meta-Analysis of Prospective Studies: Survey of Anesthesiology. 1999;43(1):53-4.
3. Khachman D, Gandia P, Sallerin F, Mailly N. Mise au point sur les réactions d'hypersensibilité immédiate et tardive aux produits de contraste iodés. Therapies. sept 2009;64(5):331-9.
4. Ring J, Messmer K. INCIDENCE AND SEVERITY OF ANAPHYLACTOID REACTIONS TO COLLOID VOLUME SUBSTITUTES. The Lancet. 1977;309(8009):466-9.
5. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Nace L, Longrois D, Mertes P-M. Prise en charge d'une réaction anaphylactique en extrahospitalier et aux urgences: revue de la littérature. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2007;26(3):218-28.
6. Dewachter P, Mouton-Faivre C. Allergie immédiate aux produits de contraste iodés. Ann Fr Med Urgence. 2014;4(6):371-81.
7. Kinnison ML, Powe NR, Steinberg EP. Results of randomized controlled trials of low-versus high-osmolality contrast media. Radiology. 1989;170(2):381-9.
8. Lalli AF, Greenstreet R. Reactions to contrast media: testing the CNS hypothesis. Radiology. 1981;138(1):47-9.
9. Dewachter P, Tréchet P, Mouton-Faivre C. « Allergie à l'iode » : le point sur la question. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. 2005;45(6):476-88.
10. Davenport MS, Cohan RH. The Evidence for and Against Corticosteroid Prophylaxis in At-Risk Patients. Radiologic Clinics of North America. 2017;55(2):413-21.
11. Heideman M, Jacobsson B, Lindholm N. Activation of the Complement System by Water-Soluble Contrast Media: A Preliminary Report. Acta Radiologica Diagnosis. 1976;17(5B):733-6.
12. Von Zabern I, Przyklenk H, Vogt W, Sachsenheimer W. Effect of radiographic contrast media on complement components C3 and C4: Generation of C3b-like C3 and C4b-like C4. International Journal of Immunopharmacology. 1983;5(6):503-13.
13. Lenler-Petersen P, Hansen D, Andersen M, *et al.* Drugrelated fatal anaphylactic shock in Denmark 1968- 1990. A study based on notifications to the Committee on Adverse Drug Reactions. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1185-8.
14. Cochran ST. Anaphylactoid reactions to radiocontrast media. Curr Allergy Asthma Rep. 2005;5(1):28-31.
15. Witten DM, Hirsch FD, Hartman GW. Acute reactions to urographic contrast medium : incidence, clinical characteristics and relationship to history of hypersensitivity states. American Journal of Roentgenology. 1973;119(4):832-40.
16. Ansell G, Tweedie MCK, West CR, Price Evans DA, Couch L. The Current Status of Reactions to Intravenous Contrast Media: Investigative Radiology. 1980;15:S32-9.
17. Greenberger P. Contrast media reactions. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1984;74(4):600-5.
18. Shehadi WH. Contrast media adverse reactions: occurrence, recurrence, and distribution patterns. Radiology. 1982;143(1):11-7.
19. 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(1):183-90.

20. Dewachter P, Mouton-Faivre C. Réactions sévères avec les produits de contraste iodés: l'anaphylaxie est-elle responsable? *J Radiol* 2001; 82: 973-7.

21. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Felden F. Allergy and contrast media. *Allergy*. 2001;56(3):250-1.

22. Alvarez-Fernández JA, Valero AM, Pulido Z, de la Hoz B, Cuevas M, Sánchez-Cano M. Hypersensitivity reaction to ioversol. *Allergy*. 2000;55(6):581-2.

23. Barbaud A, Béné MC, Faure G, Schmutz JL. Tests cutanés dans l'exploration des toxidermies supposées de mécanisme immuno-allergique. *Bull Acad Natle Med* 2000; 184:47-63.

24. Xème journée normande d'anesthésie-réanimation - PDF Disponible sur: <https://docplayer.fr/9228771-Xeme-journee-normande-d-anesthesie-reanimation.html>

25. Barbaud A, Lerondeau B, Trechot P, Paris C. Réactions croisées et produits de contraste iodés. *Revue Française d'Allergologie*. 2015;55(3):153-6.

26. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994;331(19):1272-1285.

27. Moneret-Vautrin D.A, Kanny G., Morisset M., Beaudouin E., Renaudin J.M *Réactions anaphylactoïdes et cutanées tardives aux produits de contraste iodés : état actuel de la question -La revue de médecine interne*. 2001; 10 ; 969-77

28. Webb JA, Stacul F, Thomsen HS, Morcos SK, Members of the *Contrast Media Safe. Late adverse reactions to intravascular iodinated contrast media. *Eur Radiol*. 2003;13(1):181-4.

29. Lavigne T, Imhoff O, Roedlich M, Meziani F, Castelain V, Schneider F. Utilisation des produits de contraste au cours des examens radiologiques réalisés en urgence : risques et précautions à prendre Use of contrast media in emergency investigations: risks and guidelines for their prevention. *Réanimation*. 2003;12(7):510-8.

30. Watanabe H, Sueki H, Nakada T, Akiyama M, Iijima M. Multiple Fixed Drug Eruption Caused by Iomeprol (Iomeron®), A Nonionic Contrast Medium. *Dermatology*. 1999;198(3):291-4.

31. Courvoisier S, Bircher AJ. Delayed-type hypersensitivity to a nonionic, radiopaque contrast medium. *Allergy*. 1998;53(12):1221-4.

32. Schick E, Weber L, Gall H. Delayed hypersensitivity reaction to the non-ionic contrast medium iopromid. *Contact Dermatitis*. 1996;35(5):312-312.

33. Gall H, Pillekamp H, Peter R-U. Late-type allergy to the X-ray contrast medium Solustrast® (iopamidol). *Contact Dermatitis*. 1999;40(5):248-50.

34. Beyer-Enke SA, Zeitler E. Late adverse reactions to non-ionic contrast media: a cohort analytic study. *Eur Radiol*. 1993;3(3):237-41.

35. Rydberg J, Charles J, Aspelin P. Frequency of late allergy-like adverse reactions following injection of intravascular non-ionic contrast media: A retrospective study comparing a non-ionic monomeric contrast medium with a non-ionic dimeric contrast medium. *Acta Radiol*. 1998;39(3):219-22.

36. Yasuda R, Munechika H. Delayed adverse reactions to nonionic monomeric contrast-enhanced media. *Invest Radiol*. 1998;33(1):1-5.

37. Redman HC. Dermatitis as a Complication of Lymphangiography. *Radiology*. 1966;86(2):323-6.

38. Panto PN, Davies P. Delayed reactions to urographic contrast media. *BJR*. 1986;59(697):41-4.
39. Hosoya T, Yamaguchi K, Akutsu T, Mitsuhashi Y, Kondo S, Sugai Y, et al. Delayed adverse reactions to iodinated contrast media and their risk factors. *Radiat Med*. 2000;18(1):39-45.
40. Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions: Drug patch tests for SCAR. *British Journal of Dermatology*. 2013;168(3):555-62.
41. Masbernard M, Magnan A, Bernier C. Évaluation d'un protocole de réintroduction médicamenteux dans les allergies retardées aux bêtalactamines chez l'adulte. *Revue Française d'Allergologie*. 2019;59(3):273.
42. Brockow K, Kiehn M, Kleinheinz A, Vieluf D, Ring J. Positive skin tests in late reactions to radiographic contrast media. *Allerg Immunol (Paris)*. 1999;31(2):49-51.
43. Brockow K, Becker EW, Worret W-I, Ring J. Late skin test reactions to radiocontrast medium. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999;104(5):1107-8.
44. 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*. 2009;64(2):234-41.
45. Antunez C, Barbaud A, Gomez E, Audonnet S, Lopez S, Guéant-Rodriguez R-M, et al. Recognition of iodixanol by dendritic cells increases the cellular response in delayed allergic reactions to contrast media: Dendritic cells influence cellular response to iodixanol. *Clinical & Experimental Allergy*. 2011;41(5):657-64.
46. Vernassiere C, Trechot P, Commun N, Schmutz J-L, Barbaud A. Low negative predictive value of skin tests in investigating delayed reactions to radio-contrast media. *Contact Dermatitis*. 2004;50(6):359-66.
47. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Biló MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68(6):702-12.
48. Lawrence V, Matthai W, Hartmaier S. Comparative safety of high-osmolality and low-osmolality radiographic contrast agents. Report of a multidisciplinary working group. *Invest Radiol*. 1992;27(1):2-28.
49. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Clément O, Laroche D. L'allergie aux Produits Iodés Existe t'elle? MAPAR éditions. *Communications scientifiques 2001*, p 259-265.
50. Coakley FV, Panicek DM. Iodine allergy: an oyster without a pearl? *American Journal of Roentgenology*. 1997;169(4):951-2.
51. 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*. 1990;175(3):621-8.
52. Cochran ST, Bomyea K, Sayre JW. Trends in Adverse Events After IV Administration of Contrast Media. *American Journal of Roentgenology*. 2001;176(6):1385-8.
53. Wang CL, Cohan RH, Ellis JH, Caoili EM, Wang G, Francis IR. Frequency, Outcome, and Appropriateness of Treatment of Nonionic Iodinated Contrast Media Reactions. *American Journal of Roentgenology*. 2008;191(2):409-15.
54. Schild HH, Kuhl CK, Hübner-Steiner U, Böhm I, Speck U. Adverse Events after Unenhanced and Monomeric and Dimeric Contrast-enhanced CT: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Radiology*. 2006;240(1):56-64.

55. Gomi T, Nagamoto M, Hasegawa M, Katoh A, Sugiyama M, Murata N, et al. Are there any differences in acute adverse reactions among five low-osmolar non-ionic iodinated contrast media? *Eur Radiol*. 2010;20(7):1631-5.
56. Pedersen SH, Svaland MG, Reiss A-L, Andrew E. Late allergy-like reactions following vascular administration of radiography contrast media. *Acta Radiol*. 1998;39(4):344-8.
57. Akiyama M, Nakada T, Sueki H, Fujisawa R, Iijima M. Drug eruption caused by nonionic iodinated X-ray contrast media. *Academic Radiology*. 1998;5:S159-61.
58. Lerondeau B, Trechot P, Waton J, Poreaux C, Luc A, Schmutz J-L, et al. Analysis of cross-reactivity among radiocontrast media in 97 hypersensitivity reactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;137(2):633-635.e4.
59. Hasdenteufel F, Waton J, Cordebar V, Studer M, Collignon O, Luyasu S, et al. Delayed hypersensitivity reactions caused by iodixanol: An assessment of cross-reactivity in 22 patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128(6):1356-7.
60. Nakada T, Akiyama M, Iijima M, Kato A, Maibach HI. Drug eruptions to contrast media in Japan. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31(3):361-4.
61. Caimmi S, Benyahia B, Suaou D, Bousquet-Rouanet L, Caimmi D, Bousquet P-J, et al. Clinical value of negative skin tests to iodinated contrast media: Clinical value of negative skin tests to iodinated contrast media. *Clinical & Experimental Allergy*. 2010;40(5):805-10.
62. Pradelli J, Ben Hayoun M, Poissonnet J, Aguinet E, Leroy S. Place du test de provocation intraveineux dans l'exploration de l'allergie aux PCI. *Revue Française d'Allergologie*. 2018;58(3):257.
63. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003;58(9):854-63.
64. Soria A, Masson N, Vial-Dupuy A, Gaouar H, Amsler E, Chollet-Martin S, et al. Allergological workup with half-dose challenge in iodinated contrast media hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74(2):414-7.
65. Demoly P, Romano A, Botelho C, Bousquet-Rouanet L, Gaeta F, Silva R, et al. Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams. *Allergy*. 2010;65(3):327-32.
66. Lachover-Roth I, Sharon S, Rosman Y, Meir-Shafir K, Confino-Cohen R. Long-Term Follow-Up After Penicillin Allergy Delabeling in Ambulatory Patients. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(1):231-235.e1.
67. Archive du Service Commun de la Documentation de l'Université de Nantes juill 2020. Disponible sur: <http://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/show.action?id=a1910fe5-f26b-4ec6-9b4a-e16002774226>
68. Kim SR, Lee JH, Park KH, Park HJ, Park JW. Varied incidence of immediate adverse reactions to low-osmolar non-ionic iodide radiocontrast media used in computed tomography. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(1):106-12.
69. 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*. 2012;67(7):929-35.
70. Morcos SK. Acute serious and fatal reactions to contrast media: our current understanding. *BJR*. 2005;78(932):686-93.
71. Beaty AD, Lieberman PL, Slavin RG. Seafood Allergy and Radiocontrast Media: Are Physicians Propagating a Myth? *The American Journal of Medicine*. 2008;121(2):158.e1-158.e4.

7. Annexes

Annexe 1 : Tableau n°1 : Comparaison de la population HSI versus la population HSR

	HSI	HSR
n	148	51
Sexe (Homme/Femme)	61 (41%) / 87 (59%)	21 (41%) / 30 (59%)
Age moyen au moment des tests	60 ± 14 [min: 18; max: 87]	64 ± 13 [min: 34; max: 88]
ATCD de néoplasie	59 (40%)	19 (37%)
ATCD de maladie cardio-vasculaire	22 (15%)	15 (29%)
Terrain d'atopie	37 (25%)	12 (24%)
Anévrysme	7 (5%)	8 (8%)
PCI imputable connu	96 (65%)	47 (92%)
<i>iomeron</i> [®]	35 (36%)	13 (27%)
<i>xenetix</i> [®]	17 (18%)	7 (15%)
<i>omnipaque</i> [®]	13 (14%)	13 (27%)
<i>visipaque</i> [®]	13 (14%)	7 (15%)
Autres	17 (18%) *	11 (16%) **
<u>Tests cutanés positifs</u>	32/148 (22%)	11/51 (22%)
Pricks tests	1	0
Patchs tests	0	10/26 (39%)
IDR		
Lecture immédiate positive	29/148 (20%)	7/51 (14%)
Lecture tardive 48h-72h	6/137 (4%)	5/50 (10%)
Réactivités croisées	12/32 (38%)	4/11 (36%)
<u>Test de réintroduction positif</u>	0	0
	<i>n</i> =93	<i>n</i> =24
Réintroduction du PCI imputable	20/93 (22%)	3/24 (13%)
Réintroduction d'un PCI alternatif	73/93 (78%)	21/24 (87%)
> car PCI imputable non connu	27/93 (29%)	3/24 (13%)
> car test cutanée pour PCI imputable positif	12/93 (13%)	6/24 (24%)

> <i>car réaction initiale sévère</i>	34/93 (37%)	12/24 (50%)
Réintroduction non effectué	55/148 (37%)	27/51 (53%)

* iopameron[®] : 2% / optiray[®] : 8%/ ultravist[®] : 3% / hexabrix[®] : 4%

** Iopameron[®] : 2% / optiray[®] : 4%/ ultravist[®] : 6% / hexabrix[®] : 4%

	HSI	HSR
Parmi les patients ayant eu un scanner injecté depuis :		
Réaction au décours	0	0
Réticence	0	0
Scanner avec autre molécule que celle indiquée	5	4
Contexte :	<i>n=68</i>	<i>n=17</i>
* radiologie interventionnelle	7 (10%)	4 (23%)
* contexte oncologique (surveillance)	32 (47%)	7 (41%)
* angioscanner	15 (23%)	3 (18%)
* contexte infectieux	2 (3%)	1 (6%)
* exploration abdominales	9 (13%)	1 (6%)
* autres	3 (4%)	1 (6%)

Annexe 2 : Tableau n°2 : Comparaison de la population ayant présenté une HSI grade I versus la population ayant présenté une HSI grade II, III, IV

n	GRADE I	GRADE II III IV
	96	52
Sexe (Homme/Femme)	40 (42%) / 56 (58%)	21 (41%) / 30 (59%)
Age moyen au moment des tests	59.7 ± 14.2 [min: 18; max: 87]	63.7 ± 13.2 [min: 34; max: 88]
ATCD de néoplasie	33 (34%)	19 (37%)
ATCD de maladie cardio-vasculaire	14 (15%)	15 (29%)
Terrain d'atopie	19 (20 %)	12 (24%)
Anévrisme	6 (6%)	8 (8%)
PCI imputable connu	68 (71%)	47 (92%)
<i>Type de réaction initiale</i>		
* immédiate		
Grade I	96 (100%)	0
Grade II	0	20 (39%)
Grade III	0	6 (12%)
Grade IV	0	1 (2%)
Autres (mais grade >1)	0	25 (47%)
<u>Tests cutanés positifs</u>	24/96 (25 %)	8/52 (15 %)
Pricks-tests	1	0
Patchs tests	0/24	0/8
IDR		
Lecture immédiate positive	21/96 (22 %)	7/52 (14 %)
Lecture tardive 48h-72h	5/92 (5 %) NR: 4	1/52 (10%)
Réactivités croisées	11/96 (12 %)	4/11 (36 %)
Pas de test de réintroduction	36/96 (36 %)	19/52 (37 %)
<u>Test de réintroduction</u>		
	n=60	n=33
Réintroduction du PCI imputable	16 (27%)	4 (12%)

Réintroduction d'un PCI alternatif	44 (73%)	29 (88%)
> car PCI imputable non connu	12/60 (20%)	15/33 (46%)
> car test cutanée pour PCI imputable positif	11/60 (18%)	1/33 (3%)
> car réaction initiale grave	21/60 (35%)	13/33 (39%)

	GRADE I	GRADE II III IV
Parmi les patients ayant eu un scanner injecté depuis :		
Réaction au décours	0	0
Réticence	0	0
Scanner avec autre molécule que celle indiquée	3	2
Contexte :	n =41	n=27
* radiologie interventionnelle	5 (12%)	2 (7%)
* contexte oncologique (surveillance)	16 (39%)	16 (60%)
* angioscanner	9 (22%)	6 (22%)
* contexte infectieux	2 (5%)	0
* exploration abdominales	6 (15%)	3 (11%)
* autres	3 (7%)	0

**Annexe 3 : Tableau n° 3 : Comparaison de la population
n'ayant pas eu de TPIV versus la population ayant eu un TPIV**

	Patient sans TPIV	Patient avec TPIV
n	82	117
Sexe (Homme/Femme)	33 (40%) / 49 (60%)	49 (42%) / 68 (58%)
Age moyen au moment des tests	60.7 ± 14 [min: 25;max: 88]	60.7 ± 14 [min: 18;max: 87]
ATCD de néoplasie	25 (31%)	53 (45%)
ATCD de maladie cardio-vasculaire	11 (13%)	26 (22%)
Terrain d'atopie	23 (28%)	26 (22%)
Anévrisme	3 (4%)	8 (7%)
PCI imputable connu	57 (70%)	86 (74%)
<i>Type de réaction initiale</i>		
* immédiate	55 (67 %)	93 (80%)
<i>choc anaphylactique</i>	5 (9%)	6 (6%)
<i>urticaire simple</i>	36 (66%)	60 (65%)
<i>urticaire + dyspnée</i>	6 (11%)	14 (15%)
<i>dyspnée isolée</i>	2 (3%)	3 (3%)
<i>Autres</i>	6 (11%)	10 (11%)
* retardée	27 (33 %)	24 (21%)
<i>EMP</i>	27 (100%)	19 (79%)
<i>PEAG</i>	0	1 (4%)
<i>EPF</i>	0	0
<i>DRESS</i>	0	0
<i>Stevens Johnson/Lyell</i>	0	1 (4%)
<i>Autres</i>	0	3 (13%)
Tests cutanés positifs	10/82 (12%)	34/117 (29%)
Pricks tests	1	0
Patchs tests positifs	10/49 (20%) / DI : 33	0/9 / DI : 108
IDR		
<i>Lecture immédiate positive</i>	9/82 (11%)	27/117 (23%)
<i>Lecture tardive 48h-72h</i>	2/73 (3%) / NR : 9	9/114 (8%) / NR : 3

	Patient sans TPIV	Patient avec TPIV
Parmi les patients ayant eu un scanner injecté depuis :		
Réaction au décours	0	0
Réticence	0	0
Scanner avec autre molécule que celle indiquée	4	5
Contexte :	<i>n</i> =22	<i>n</i> =63
* radiologie interventionnelle	2 (9%)	9 (14%)
* contexte oncologique (surveillance)	12 (55%)	27 (43%)
* angioscanner	3 (14%)	15 (24%)
* contexte infectieux	0	3 (5%)
* exploration abdominales	5 (22%)	5 (8%)
* autres	0	4 (6%)

Annexe 4 : Enquête auprès des radiologues du CHU sur leur expérience vis-à-vis des réactions d'hypersensibilités aux PCI

Nombre de radiologues ayant répondu au questionnaire :	70
* <i>médecin thésé</i>	46 (66%)
* <i>interne</i>	24 (34%)
Type d'exercice	
* <i>hôpital</i>	36 (51%)
* <i>mixte (hôpital + libéral)</i>	16 (24%)
* <i>libéral</i>	18 (25%)
Durée de l'exercice	
> 15 ans	23 (33%)
entre 10 et 15 ans	6 (9%)
entre 5 et 10 ans	12 (17%)
< 5ans	29 (41%)
Avez-vous déjà été face à un choc anaphylactique lors de l'injection du PCI ?	
<i>oui</i>	24 (35%)
<i>non</i>	45 (65%)
<i>non répondu</i>	1
Avez-vous déjà été face à une dyspnée lors de l'injection du PCI ?	
<i>oui</i>	48 (69%)
<i>non</i>	22 (31%)
Avez-vous déjà été face à une urticaire lors de l'injection du PCI ?	
<i>oui</i>	64 (91%)
<i>non</i>	6 (9%)
Avez- vous déjà été recontacté pour une éruption survenant quelques jours après l'injection du PCI ?	
<i>oui</i>	29 (41%)
<i>non</i>	41 (59%)
Avez-vous déjà refusé d'injecter si l'histoire du patient contenait des ATCD de sensation de chaleur aux PCI ?	
<i>oui</i>	11 (16%)
<i>non</i>	58 (84%)
<i>non répondu</i>	1

Avez-vous déjà refusé d'injecter si l'histoire du patient contenait des ATCD de vomissement aux PCI ?

<i>oui</i>	7 (10%)
<i>non</i>	63 (90%)

Demandez-vous (ou le manipulateur radio) systématiquement au patient s'il a un ATCD de réaction aux PCI ?

<i>oui</i>	67 (97%)
<i>non</i>	2 (3%)
<i>non répondu</i>	1

Lui demandez-vous (ou le manipulateur radio) s'il a des réactions lorsqu'il mange des huitres ou des fruits de mer ?

<i>oui</i>	6 (9%)
<i>non</i>	64 (91%)

Lui demandez-vous (ou le manipulateur radio) s'il a des réactions lorsqu'il met de la Bétadine[®] ?

<i>oui</i>	17 (24%)
<i>non</i>	53 (76%)

Lui demandez-vous (ou le manipulateur radio) s'il a de l'asthme, de l'eczéma, des rhinites ?

<i>oui</i>	54 (78%)
<i>non</i>	15 (22%)
<i>non répondu</i>	1

Si le patient a un ATCD de réaction aux PCI, lui demandez-vous s'il a eu des explorations allergologiques ?

<i>oui</i>	65 (93%)
<i>non</i>	5 (7%)

S'il n'en a pas eu, lui conseillez-vous d'aller en faire avant ses prochains examens ?

<i>oui</i>	63 (90%)
<i>non</i>	7 (10%)

Savez-vous en quoi consistent les tests allergologiques pour les PCI (temps nécessaire pour le patient, risque possible...) ?

<i>oui</i>	11 (16%)
<i>vaguement</i>	51 (73%)
<i>non</i>	8 (11%)

Connaissez-vous la différence entre allergie immédiate et allergie retardée ?

<i>oui</i>	49 (70%)
<i>vaguement</i>	19 (27%)
<i>non</i>	2 (3%)

Avez-vous déjà refusé d'injecter un patient qui vous dit avoir eu des explorations allergiques négatives mais dont l'ATCD de réaction était sévère (choc anaphylactique ou toxidermie sévère) ?

<i>oui</i>	34 (49%)
<i>non</i>	36 (51%)

D'après votre expérience, les réactions aux PCI sont

<i>très rare</i>	16 (23%)
<i>rare</i>	39 (56%)
<i>courante</i>	13 (19%)
<i>fréquente</i>	2 (3%)
<i>très fréquente</i>	0

RESUME

INTRODUCTION : La suspicion d'hypersensibilité (HS) aux produits de contraste iodés (PCI) est un problème courant. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact du bilan allergologique chez l'adulte ayant présenté une HS aux PCI en évaluant le nombre de patients recevant une nouvelle injection de PCI après ce bilan.

MATERIEL ET METHODES : Etude rétrospective bicentrique menée entre 2010 et 2019. Etaient inclus et recontactés par téléphone les patients ayant eu un bilan allergologique pour suspicion d'HSI ou HSR à un PCI et pour lesquels à l'issue du bilan, un ou plusieurs PCI étaient autorisés. Etaient exclus les patients pour lesquels l'ensemble des PCI était interdit (allergie à tous les PCI avérée). Le critère de jugement était la réalisation ou non d'une nouvelle injection de PCI depuis le bilan. En cas de non reprise du PCI, la cause était recherchée.

RESULTATS : 199 patients [117F, 82H] d'âge médian 61 ± 14 ans étaient inclus. Les antécédents étaient : atopie (25%), néoplasie (39%), maladie cardio-vasculaire (19%). 148 patients présentaient une HSI (majoritairement de l'urticaire (n=96)) et 51 patients une HSR (majoritairement exanthème maculopapuleux (n=46)). L'évolution était connue pour 178 patients : 85 (48%) ont reçu une nouvelle injection de PCI et aucun n'a présenté de réaction. L'indication principale était la surveillance oncologique (46%). En cas d'absence de nouvelle injection, la principale raison était l'absence d'indication (n=81). Parmi ces 81 patients, 60 accepteraient d'avoir une injection si besoin. Une réticence restait présente chez 21 patients (12 refus (15%), 9 indécis (11%)). Les médecins de ces 81 patients, étaient joints par téléphone : 70 (86%) d'entre eux, rassurés par les tests, prescriraient un nouvel examen injecté si besoin, 4 (5%) évalueraient la balance bénéfice/risque, 5 (6%) refuseraient de prescrire une nouvelle injection. La proportion de patients ayant eu recours à un nouvel examen injecté est plus importante dans le groupe HSI que dans le groupe HSR (HSI : 51%, HSR : 38% (p=0.12)). Cette proportion est significativement plus importante chez les patients avec TPIV que pour les patients sans TPIV (avec TPIV : 57%, sans TPIV : 32% (p=0.0012)).

CONCLUSION : 48% des patients qui avait présenté une hypersensibilité à un PCI ont eu recours à un nouvel examen injecté depuis leur exploration allergologique. Parmi ceux qui n'ont pas eu encore d'examen, seul 15% des patients et 6% de leur médecin traitant refuseraient une nouvelle injection si besoin. L'impact de ce bilan est donc favorable avec une majorité de patients et de médecins rassurés par les tests.

Mots clefs : Produits de contraste iodés, Hypersensibilité, exploration allergologique.