

Les accidents dus aux produits de contraste iodés

Les produits de contraste iodés, utilisés dans un grand nombre d'examens radiologiques, sont actuellement de plus en plus fréquemment accusés d'être responsables d'accidents allergiques.

45

Quelle est la fréquence des accidents dus aux produits de contraste iodés ?

— Nous disposons de bien peu de données chiffrées. Pour les anciennes statistiques, portant sur des séries de 3 000 ou 4 000 examens, on peut douter que les enquêtes aient été faites correctement. Les études faites sur de petites séries sont certainement plus crédibles, et le chiffre de 12 à 13 % d'incidents cutanés mineurs au cours des urographies intraveineuses est probablement très proche de la réalité. Quant aux accidents graves, ils sont très exceptionnels, de l'ordre d'un par an dans un cabinet radiologique. Les accidents sont d'ailleurs beaucoup plus rares maintenant, avec les produits actuels, qu'il y a dix ou vingt ans. D'autre part, les produits de contraste iodés biliaires comportent un taux d'accidents ou d'incidents plus élevé que les produits de contraste iodés uro-angiographiques.

Quelle est la différence entre ces produits ?

— Les produits biliaires sont des molécules beaucoup plus grosses et qui possèdent un carbone libre en C5, c'est-à-dire qu'elles se fixent aux protéines plasmatiques. Or, plus la fixation aux protéines plasmatiques est importante, plus les produits sont susceptibles de déclencher des accidents d'histamino-libération.

Depuis le début de leur utilisation, on améliore en permanence la formule chimique des produits iodés uro-angiographiques. On est passé des acétrizoates aux diatrizoates, puis aux ioxythalamates vers 1969. La plupart des travaux statistiques ont été faits lors de l'utilisation des diatrizoates vers 1955. Mais il est important de noter que, dans la diminution de fréquence des accidents, la nature chimique des produits n'entre pas seule en jeu. L'amélioration des facteurs de purifi-

Un entretien avec
le Pr Ag. D. A. Moneret-Vautrin
et le Pr Ag. D. Régent
Propos recueillis par
le Dr M. Filippi-Deker

cation et de conditionnement joue également un rôle.

Sous quels aspects se présentent ces accidents ?

— Les plus fréquents, de très loin, sont les *accidents cutanés*. Ils se présentent sous deux aspects, évocateurs de deux mécanismes différents. Le premier aspect — rare — est l'urticaire géante ou généralisée qui évoque vraiment l'allergie ; mais beaucoup plus fréquemment, il s'agit de rash, d'un érythème plan, non prurigineux, souvent localisé dans la partie du corps où a eu lieu l'injection, et ceci évoque tout à fait une histamino-libération non spécifique par action directe sur les cellules qui libèrent l'histamine. Il est important que le radiologue dissocie bien ces deux aspects pour pouvoir renseigner l'allergologue.

L'hypotension est exceptionnelle. Quand elle se produit dans le cadre d'un collapsus allergique, elle s'accompagne toujours au moins d'une participation cutanée ou d'un œdème, ou d'une crise bronchospastique. Une hypotension isolée, surtout si elle n'est que de 3 ou 4 points, fait surtout penser à un *mécanisme réflexe*, non allergique. Quant aux chutes tensionnelles qui surviennent chez des malades sous anesthésie générale et soumis à des explorations vasculaires, elles réclament que l'on fasse la part de ce qui revient aux anesthésiques généraux et aux hyperventilations nécessaires pour obtenir des apnées pendant la prise des clichés. Dans ces cas, on doit être attentif à la chronologie de l'accident tensionnel par rapport à l'injection des différents produits.

Les autres accidents observés ne sont pas en rapport avec le produit de contraste mais avec l'examen. Ce sont essentiellement les *syncopes vasovagales*, qui surviennent chez les

sujets émotifs, et les *crises de spasmodophilie*. Les accidents dyspnéiques — cités dans toutes les statistiques — sont en fait extrêmement rares, ainsi que les crises comitiales.

Y a-t-il un rapport entre la quantité de produit de contraste iodé injecté et la survenue des réactions allergiques ?

— La quantité du produit n'intervient pas dans le déclenchement d'une réaction allergique, mais peut-être sur son intensité. Par contre, une relation quantitative existe certainement pour les accidents liés à l'hyperosmolarité des produits uroangiographiques, qui ne sont susceptibles d'intervenir que lorsque la quantité utilisée est telle que l'hyperdiurèse induite peut perturber gravement l'équilibre hydro-électrolytique (angiographies de longue durée, embolisations, surtout chez l'enfant).

Et selon la voie d'administration ?

— On voit beaucoup moins d'accidents suivant les biligraphies par voie orale qu'après les cholangiographies mais, par contre, toutes les statistiques relèvent le fait que les anuries les plus graves succèdent aux cholestyographies par voie orale. Il s'agit surtout de cas survenant chez des sujets âgés, mal hydratés, et qui ne peuvent s'expliquer que par des phénomènes de baisse tensionnelle et de choc après l'absorption du produit.

Pour les opacifiants uroangiographiques, ce sont surtout les injections lentes qui sont susceptibles de donner des accidents d'histamino-libération non spécifique. Il faut donc être vigilant au cours des UIV faites sous perfusion et des phlébographies.

Quels sont les mécanismes des phénomènes allergiques que vous observez ?

— Depuis quelques années, de nets progrès ont été réalisés dans la

compréhension de ces phénomènes. On s'est aperçu, en particulier, que l'on baptisait accidents allergiques des accidents histaminiques, et qu'il existe en fait des possibilités de libération d'histamine pour d'autres raisons que la présence d'anticorps allergiques. Actuellement, il semble que trois mécanismes soient possibles :

— *Une anaphylaxie vraie*, correspondant à la présence d'anticorps allergiques.

— *Une histamino-libération non spécifique* par action directe du produit iodé sur les mastocytes et les basophiles.

— *Une activation directe par le produit iodé de différents constituants du complément*, ces constituants pouvant à leur tour provoquer une histamino-libération.

Mais ce qui importe, c'est de connaître la fréquence réelle de ces mécanismes et de souligner le fait que, si l'allergie vraie aux produits iodés existe, elle est fort rare et ne rend compte que de 1 à 5 % du total des accidents observés. Nous possédons, avec le TDBH, un moyen diagnostique qui semble très fidèle. En un an de détection d'allergies médicamenteuses (soit 700 TDBH environ), nous n'avons relevé que 4 ou 5 TDBH positifs à l'iode chez des sujets qui ont présenté soit un choc, soit une urticaire généralisée en cours d'injection intraveineuse d'un produit iodé. Il s'agissait d'ailleurs toujours d'urographies ou de cholangiographies. D'autre part, l'interrogatoire permet le plus souvent, chez ces sujets, de retrouver la notion d'une réaction antérieure ayant succédé soit à la prise de médicaments à base d'iode, par exemple des antirhumatismes, soit plus rarement à une cholécystographie ou une urographie.

En ce qui concerne les deux autres mécanismes, on peut dire que

l'histamino-libération non spécifique existe très certainement. Les travaux de Fays à Nancy ont montré qu'une histaminémie élevée — et même souvent très élevée — s'observait chez un sujet sur trois après une injection intra-artérielle de Radiosélectan. Des études américaines ont confirmé ces données en relevant une augmentation de l'histaminémie chez 43 % des sujets ayant reçu de l'Urographin intraveineuse. On peut donc penser qu'il existe très certainement une susceptibilité particulière de certains individus réagissant par une histamino-libération, par rapport à d'autres qui n'en font pas. Le point le plus important reste que, même quand ce phénomène se produit, il n'a le plus souvent pas d'expression clinique.

Quant au phénomène d'activation des constituants du complément, il est envisagé depuis maintenant trois ans et son étude extensive se poursuit aux U.S.A. Ce mécanisme serait extrêmement fréquent ; il surviendrait pratiquement chez tous les sujets recevant une injection intraveineuse de produit iodé, mais on n'a pas encore pu établir une relation nette expliquant la survenue chez certains de manifestations cliniques.

Il faut enfin ajouter que l'intérêt de la distinction entre ces différents mécanismes n'est pas purement théorique, mais permet des applications immédiates du point de vue préventif.

A côté des réactions allergiques, qui sont donc rares, vous observez également des accidents d'hyperosmolarité ?

— Les produits de contraste iodés, quels qu'ils soient, sont *tous hyperosmolaires* par rapport au plasma, et cette osmolarité est d'autant plus importante qu'ils sont concentrés en iode, car elle dépend non seulement de la concentration moléculaire, mais également du nombre de particules

libérées par la dissociation ionique au niveau de chaque molécule. Les produits urographiques fortement chargés en iode (38 g d'iodé pour 100 ml étant le taux habituel des substances commercialisées) ont une osmolalité de 2 000 milliosmoles par kilogramme d'eau, alors que l'osmolalité du plasma est de 300 milliosmoles/kg eau. D'autres produits sont moins chargés en iode (30 g d'iodé pour 100 ml de produit de contraste) et ont donc une osmolalité plus faible (1 500 milliosmoles/kg eau) ; ils sont surtout utilisés pour les opacifications vasculaires. Donc, à chaque injection de ces produits hypertoniques, on provoque un appel d'eau du milieu extravasculaire, ce qui va entraîner une déshydratation cellulaire, la possibilité de lésions au niveau de l'endothélium vasculaire et de phénomènes d'hémolyse au niveau des globules rouges. Habituellement, les quantités de produit de contraste étant modérées, les compensations se font rapidement. Par contre, des accidents majeurs peuvent se produire chez des sujets ayant un équilibre hydro-électrolytique précaire, et en particulier chez les enfants et les vieillards. En pratique, les anesthésistes savent bien que lorsqu'on a dépassé 100 ou 150 ml de produit de contraste au cours d'un examen angiographique il faut commencer à compenser les pertes hydriques, qui seront dues surtout à la diurèse osmotique déclenchée par ces produits hyperosmolaires.

Quelle est la fréquence de ces accidents ?

— Elle est certainement non négligeable, surtout dans le cas de vieillards pour lesquels une rééquilibration hydro-électrolytique correcte n'est pas effectuée à la suite de l'examen. Mais ces cas ne sont répertoriés par aucune statistique.

Dans un avenir proche, la fré-

quence de ces accidents sera certainement beaucoup moins élevée, car on fabrique maintenant des produits ayant la même teneur en iode que précédemment, donc la même radio-opacité, mais développant des pressions osmotiques bien inférieures. La commercialisation de produits ayant une osmolalité de 600 à 700 milliosmoles/kg eau est en cours (Hexabrix). Leur développement est actuellement freiné par le fait qu'ils sont, pour la plupart, très visqueux et ne s'adaptent pas toujours à leur utilisation souhaitée du point de vue uro-angiographique. Ils sont également très onéreux. Des produits de faible osmolalité sont déjà utilisés pour les explorations du système nerveux central. C'est, par exemple, le cas de la *métrizamide*, produit non ionique qui, pour une teneur de 38 g d'iodé/100 ml, a une osmolalité de 700 milliosmoles/kg eau. Il est très bien toléré dans les explorations des enveloppes de la moelle et des ventricules cérébraux. En Suède, l'utilisation de ces produits est généralisée à de nombreuses investigations vasculaires (phlébographies des membres inférieurs en particulier).

Quel doit être le bilan précédant un examen avec un produit de contraste iodé ?

— L'interrogatoire est essentiel. Il doit rechercher des notions de *terrain allergique* (eczéma constitutionnel, rhume des foins, asthme), d'éventuels *antécédents d'allergie médicamenteuse* — qu'elle soit certaine ou même vague — et aussi l'existence d'une *spasmophilie* ou d'une *anxiété marquée*, car ce sont des facteurs favorisant tous les phénomènes d'histamino-libération non spécifique.

Par contre, à notre avis, le bilan ne doit surtout *pas* comprendre la pratique préventive de tests aux

produits iodés. Un raisonnement qui consisterait à dire qu'un test négatif met à l'abri d'une réaction allergique lors de l'examen, et qu'un test positif rend certaine une réaction, serait complètement faux. Ainsi le TDBH, qui est un test fin d'exploration de la présence d'IgE spécifiques contre un produit, peut être positif — témoinnant de la présence d'anticorps —, mais ceci n'est pas suffisant pour affirmer qu'une manifestation clinique se produira. Ce serait une contre-indication tout à fait abusive. Inversement, un test négatif peut l'être pour bien des raisons. En pratique, aucun test n'offre actuellement de garanties d'interprétation suffisantes pour être utilisé préventivement.

En somme, c'est essentiellement l'interrogatoire qui doit permettre au clinicien, au radiologue, de cerner la notion d'un « terrain à risque », notion d'autant plus importante qu'elle connaît une conséquence thérapeutique.

Quelles sont alors les mesures préventives utilisées ?

— S'il existe un risque particulier, la prévention d'un accident comprend l'association de 3 médicaments prescrits pendant les 3 jours précédant l'examen. Nous avons choisi ces 3 substances en fonction de leurs modes d'action complémentaires, intervenant à différents niveaux de la séquences d'histamino-libération :

- l'Hypostamine, qui inhibe la synthèse d'histamine : 9 comprimés par jour (en 3 prises) ;
- l'Hémocaprol, s'opposant à l'activation des fractions du complément : 6 ampoules par jour (2 avant chaque repas) ;
- l'Atarax 25, qui bloque les récepteurs histaminiques et possède également une bonne action anxiolytique : 1 à 2 comprimés le soir.

Certains auteurs préconisent l'utilisation systématique de cette prémédication, mais cette attitude est discutable. Nous la réservons personnellement aux sujets présentant des facteurs de risque, soit de 3 à 10 % des patients.

Et les corticoïdes ?

— La cortisone ne met pas totalement à l'abri d'un accident. Le croire est une idée fausse. Pourtant, la majorité des radiologues en ville injectent, avant le produit de contraste, une ampoule d'Hémocaprol et une ou deux ampoules de Soludécadron ; mais il s'agit surtout, en cas d'accident, de pouvoir prouver à une autorité judiciaire qu'on a fait le nécessaire pour prévenir cet accident. En fait, et bien qu'on ne possède pas de travail comparatif entre deux séries, le rôle préventif de la cortisone est douteux. On a vu, d'ailleurs, se produire des chocs anaphylactiques aux anesthésiques généraux chez des malades prémédiqués par la cortisone, et même chez des sujets traités au long cours par 40 mg de cortisone par jour pour une affection générale.

Par contre, si un accident survient, une injection d'une forte dose de corticoïdes s'impose (1 000 à 2 000 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone sur 24 heures), en y associant immédiatement de l'adrénaline.

Quelle prémédication conseillez-vous en pratique au généraliste et au radiologue en ville ?

— Pour un malade présentant un risque particulier, le généraliste peut prescrire Hypostamine-Hémocaprol-Atarax pendant les 3 jours précédant l'examen. Chez un sujet anxieux, la prise d'1 comprimé d'Atarax 25 les 3 soirs consécutifs est suffisante. Ce traitement revient à moins de 40 F.

Pour le radiologue, il est préférable de recommander une injection intra-

musculaire d'Atarax, une demi-heure avant l'examen, plutôt qu'une injection de corticoïdes.

Y a-t-il d'autres précautions à prendre ?

— Le plus important, pour le praticien, est de différencier au plan diagnostique un accident histaminique d'une syncope vaso-vagale ou d'une crise de spasmophilie. Au moment du malaise, la prise du pouls est le premier geste à assurer rapidement. Une bradycardie témoigne d'un phénomène vaso-vagal, alors qu'un accident histaminique s'accompagne pratiquement toujours d'une tachycardie modérée à 90-100/mn.

Un autre critère simple est fourni par la couleur de la peau, qui est d'un blanc cireux dans les syncopes et, au contraire, rose-rouge dans les accidents histaminiques (sauf dans les accidents très graves où le collapsus est inaugural et ne laisse pas le temps à la réaction cutanée d'apparaître).

Mais cette distinction étant faite, la notion essentielle à retenir au sujet des accidents allergiques aux produits de contraste iodés est leur extrême rareté. Il faut d'ailleurs également s'opposer à l'idée, de plus en plus répandue, d'une augmentation de fréquence des accidents allergiques aux anesthésiques locaux. Les accidents qui surviennent avec la xylocaïne sont, en fait, de banales syncopes vaso-vagales ou des crises de spasmophilie. Les accidents graves sont rarissimes, de l'ordre de 1 p. cent mille, et ils ne sont d'ailleurs pas de nature allergique. □