

Hypersensibilité allergique aux corticostéroïdes topiques et systémiques

Allergic hypersensitivity to topical and systemic corticosteroids

M. Baeck^{a,*}, L. Marot^a, J.-F. Nicolas^b, D. Tennstedt^a, A. Goossens^c

^a *Department of Dermatology, université catholique de Louvain, cliniques universitaires Saint-Luc, avenue Hippocrate, 10, 1200 Brussels, Belgique*

^b *Department of Immuno-Allergology, university Hospital Centre-Lyon-Sud, hospices civiles de Lyon, 69495 Pierre-Bénite, France*

^c *Department of Dermatology, University Hospital, Katholieke Universiteit Leuven, 3000 Leuven, Belgique*

Résumé

Les corticostéroïdes, anti-inflammatoires et immunomodulateurs puissants utilisés dans le traitement des manifestations allergiques au sens large, sont dans certains cas à l'origine de véritables réactions d'hypersensibilité allergique immédiates ou retardées. Cette revue synthétise les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et diagnostiques de ce type d'allergie. Les mécanismes immunologiques et réactivités croisées font l'objet d'une analyse détaillée.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Hypersensibilité allergique de contact ; Corticostéroïde ; Réactions croisées ; Hypersensibilité retardée ; Hypersensibilité immédiate

Abstract

Corticosteroids, potent anti-inflammatory and immuno-modulating agents used in the treatment of many types of allergic conditions, can in some cases be the origin of true immediate or delayed hypersensitivity reactions. This review summarizes the epidemiological, clinical and diagnostic characteristics of such reactions. Immunological mechanisms and cross-reactions will be analyzed in detail.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Corticosteroid; Drug allergy; Immediate hypersensitivity; delayed hypersensitivity; Cross-reactions

1. Introduction

Les propriétés thérapeutiques des corticostéroïdes ont pour la première fois été mises en évidence par Hench et al. [1] en 1948 lors de l'injection intramusculaire chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde du « composé E » (17 hydroxy-11-dehydrocorticostérone). C'est dans les années 1950 qu'ont été découvertes, dans les affections cutanées, les propriétés anti-inflammatoires et antiprolifératives de l'hydrocortisone, principale hormone glucocorticoïde naturelle [2]. Par la suite, des modifications chimiques à partir de cette hormone de base ont donné lieu à de multiples corticostéroïdes aux propriétés et puissance variées. Ceux-ci ont été proposés dans de nombreuses affections dermatologiques avec un succès tel

que leurs indications se sont très rapidement élargies. Leur utilisation est en peu de temps devenue exponentielle. Les corticostéroïdes sont également utilisés en médecine d'urgence, en réanimation et dans de nombreuses pathologies internistes.

L'effet anti-inflammatoire des corticostéroïdes est principalement lié à l'inhibition de la transcription de nombreuses cytokines pro-inflammatoires. D'autres facteurs tels que l'apoptose des basophiles ou l'inhibition de l'expression de molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales contribuent à leurs effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs [3].

De manière assez paradoxale, les corticostéroïdes, anti-inflammatoires et immunomodulateurs puissants utilisés dans le traitement des manifestations allergiques au sens large, sont dans certains cas à l'origine de véritables réactions d'hypersensibilité allergique immédiates ou retardées. Traitement par excellence des dermatoses inflammatoires, ils sont,

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : marie.baeck@uclouvain.be (M. Baeck).

étonnement, parfois responsables d'éruptions cutanées localisées ou généralisées.

Les premiers cas d'allergie aux corticostéroïdes ont été décrits fin des années 1950 suite à l'application locale et l'injection d'hydrocortisone [4–6].

Le diagnostic de ce type de réaction n'est pas toujours évident. En effet, la présentation clinique souvent peu spécifique, l'interprétation des tests diagnostiques souvent difficile, la méconnaissance de ce type d'allergie par de nombreux cliniciens sont sans doute responsables d'une sous-estimation de leur fréquence.

En dehors des manifestations d'hypersensibilité retardée secondaire à l'utilisation d'un corticostéroïde topique (eczéma de contact allergique) actuellement de mieux en mieux documentées, les accidents immédiats et/ou retardés liés à l'administration de corticostéroïdes systémiques restent mal connus. Les accidents anaphylactiques (réactions immédiates) peuvent pourtant mettre en jeu le pronostic vital du patient.

Confronté à un patient ayant présenté une réaction lors de l'utilisation d'un corticostéroïde, la démarche diagnostique doit donc être rigoureuse. Il importe de définir quelle molécule de remplacement pourra, le cas échéant, être administrée ultérieurement au patient.

2. Hypersensibilité allergique et non allergique (HSA – HSNA)

Les médicaments sont des xénobiotiques qui interagissent avec différents systèmes d'activation cellulaire pour exercer leurs effets thérapeutiques. Les effets secondaires médicamenteux sont regroupés en deux catégories : ceux qui sont prédictibles, fréquents et associés à l'effet pharmacologique du médicament (réaction de type A) ; et ceux qui sont imprévisibles, rares et habituellement non liés à l'effet pharmacologique du médicament (réactions de type B) [7]. Ces derniers incluent HSA et HSNA. Ces réactions sont parfois difficile à différencier et font intervenir des mécanismes différents. La distinction des ces deux types de réactions est cependant importante étant donné que les HSA, bien que rares, peuvent menacer le pronostic vital du patient, tandis que les HSNA beaucoup plus fréquentes et bien que parfois sévères, ne mettent qu'exceptionnellement la vie du patient en danger.

2.1. Hypersensibilités allergiques

Ces réactions sont dues à des effecteurs de l'immunité spécifique, anticorps et/ou lymphocytes T (LT). Elles nécessitent une sensibilisation préalable au médicament conduisant au développement d'une réponse immunitaire adaptative avec production d'anticorps (IgE ou IgG) ou de LT (CD4+ ou CD8+) anti-médicament. Selon Gell et Combs, quatre types de réactions immunologiques peuvent être observées : type I, réactions d'hypersensibilité immédiates (HSI) dues aux IgE, type II et type III, réactions cytotoxiques et à complexes immuns dues aux IgG ou IgM et type IV, réaction d'hypersensibilité retardée (HSR) dues aux LT CD4+ ou

CD8+ [7,8]. Sur base de la diversité clinique, immunohistochimique et fonctionnelle de certaines allergies médicamenteuses, les réactions de type IV ont ultérieurement été subdivisées par Posadas et Pichler [7] en quatre sous-types (IVa–IVd). En effet, les LT diffèrent dans le type de cytokines produites, ce qui résulte en des réactions immunitaires de défense différentes.

Le diagnostic d'une HSA est confirmé par la mise en évidence d'IgE ou de LT spécifiques par le biais de tests *in vivo* ou de tests *in vitro*. Les tests *in vivo* consistent essentiellement aux prick tests et intradermoréactions (IDR) à lecture précoce dans le cas des HSI et au patch tests et IDR à lecture tardive dans cas de HSR. Le diagnostic *in vitro* fait appel aux tests de dégranulation et/ou à d'activation des basophiles et à la recherche d'IgE spécifiques du médicament pour les HSI et au test de transformation lymphocytaire (TTL) et *enzyme-linked immunospot assay* (Elispot IFN γ) pour les HSR. Le diagnostic biologique de l'HSR bien qu'encore du domaine de la recherche a nettement progressé ces dernières années notamment grâce aux travaux de Rozieres et al. [9], ainsi que de Pichler et al. [10]. Ces chercheurs ont étudié différentes méthodes de détection des LT spécifiques du médicament (en particulier pour les bêtalactamines). Toutefois, principalement pour des raisons techniques (e.a. standardisation des réactifs utilisés), la validation de ces tests diagnostiques en clinique de routine reste difficile à l'heure actuelle et leur utilisation reste l'apanage de quelques centres spécialisés.

2.2. Hypersensibilités non allergiques

Ces réactions, nettement plus fréquente, sont dénommées également pseudo-allergie, fausse allergie ou intolérance aux médicaments. À l'inverse des réactions d'HSA, les HSNA n'impliquent pas de réponse immunitaire spécifique. Elles résultent de l'activation du système immunitaire inné (mastocytes/basophiles, complément) et ne font pas intervenir les anticorps spécifiques ni les LT. Les réactions de HSNA peuvent donc apparaître dès la première application/administration du médicament et ne requiert pas de sensibilisation préalable. Les tests cutanés et biologiques sont toujours négatifs dans ce cas.

3. Voies de sensibilisation

Il existe de très nombreuses voies de sensibilisation aux corticostéroïdes étant donné la très grande variété de voies d'administration de ceux-ci. À la fois des traitements locaux mais aussi systémiques sont possibles et tous deux peuvent sensibiliser le patient et donner lieu à une réponse immunitaire spécifique.

Il importe de bien faire la distinction entre réactions secondaires à l'administration topique ou systémique d'un corticostéroïde et voie de sensibilisation, les deux n'étant pas nécessairement liées.

Lors d'une réaction à un médicament administré par voie systémique, le patient peut avoir été sensibilisé préalablement à ce corticostéroïde (ou à une molécule chimiquement apparentée) utilisé par voie topique et vice versa.

La voie de sensibilisation la plus courante est la voie cutanée [11–13]. Les autres voies d'administration locorégionales, respiratoires (inhalation nasale et buccale), digestive, intra-articulaire et autres sont moins fréquemment en cause.

Des eczémas de contact aéroportés et/ou sensibilisation par « procuration » (connubial – consort) ont été également observés [14].

Les réactions et sensibilisations secondaires à l'administration systémique d'un corticostéroïde sont encore beaucoup plus rares. Parmi celles-ci, la voie intraveineuse est la plus fréquemment incriminée.

4. Facteurs favorisant la sensibilisation aux corticostéroïdes

4.1. Voie topique

Certaines affections sont considérées comme plus à risque de sensibilisation aux corticostéroïdes par voie topique : eczéma chronique, eczéma de stase, ulcération chronique, dermatose périnéale, dermatite actinique chronique, dermatose faciale ou encore eczéma des pieds et des mains [12]. La plupart des patients allergiques aux corticostéroïdes présentent une maladie cutanée évoluant depuis plusieurs années.

L'altération de la barrière cutanée semble être un facteur déterminant. Une peau fine, l'application répétée et prolongée de corticostéroïdes topiques ainsi que le degré d'occlusion provoquent une plus grande pénétration des corticostéroïdes et donc favorisent la sensibilisation.

L'influence d'un terrain atopique est controversée bien qu'apparaissant plus fréquent chez les sujets allergiques aux corticostéroïdes [12]. Ces patients sont en effet plus exposés aux corticostéroïdes de par leur pathologie ce qui, à la fois peut constituer un biais de sélection mais peut également les classer parmi les patients à risque.

Les patients allergiques aux corticostéroïdes présentent souvent une co-sensibilisation à de multiples allergènes, principalement les composants des différents produits topiques utilisés (conservateurs, excipients, antibiotiques...). Nous avons mis en évidence que 85 % des patients allergiques aux corticostéroïdes l'étaient également pour au moins un autre allergène [12]. De manière non inattendue, l'allergie aux corticostéroïdes n'est que très rarement d'origine professionnelle [12,15].

4.2. Voie systémique

Les facteurs de risque de développer une allergie aux corticostéroïdes systémiques n'ont pas été étudiés.

Il semble toutefois que ces réactions soient plus fréquentes chez les sujets asthmatiques [16,17] et chez les patients traités chroniquement par des corticostéroïdes systémiques en raison de leur pathologie (par exemple les patients insuffisants rénaux ou les greffés) [18]. Il est toutefois difficile dans ces cas de préciser si l'incidence plus élevée d'allergie aux corticostéroïdes est due à une susceptibilité plus importante ou simplement à une plus grande exposition.

D'autres facteurs tels que le sexe féminin et l'hypersensibilité à l'acide salicylique pourraient également augmenter le risque d'allergie [19].

Une prédisposition génétique à l'allergie aux corticostéroïdes ne peut être exclue [20,21].

5. Prévalence de l'allergie aux corticostéroïdes

La prévalence des accidents allergiques aux corticostéroïdes est extrêmement variable selon les publications. Divers facteurs tels les différences régionales en matière d'habitude de prescription (type de corticostéroïdes prescrits et nombre de prescription), la reconnaissance par le corps médical de l'importance de ce type d'allergie, la sélection des patients et la façon dont ils ont été orientés vers le centre de référence ou encore les méthodes de mise au point peuvent avoir une influence.

5.1. Voie topique

La fréquence de l'allergie aux corticostéroïdes après application locale de ceux-ci est estimée entre 0,2 et 5 %, voire plus selon certaines publications [11]. Dans une récente étude portant sur 315 patients présentant des réactions retardées aux corticostéroïdes, nous avons mis en évidence une prévalence de 2,7 % [12].

Par rapport à la très large utilisation des corticostéroïdes inhalés, très peu de cas d'allergie chez les sujets asthmatiques ont été observés [22,23].

Isaksson et al. [24] estiment à 1,4 % le taux d'allergie chez les patients asthmatiques ou atteints de rhinite allergique et traités par pivalate de tixocortol contre 0,9 % chez des patients non asthmatiques. Cette différence étant non statistiquement significative.

Par ailleurs, parmi les patients présentant un eczéma de contact aux corticostéroïdes, une minorité présente des manifestations allergiques secondaires à l'inhalation de corticostéroïdes [13].

Malik et al. [25] ont été les premiers à évaluer l'incidence des réactions allergiques aux corticostéroïdes chez les patients atteints de pathologies inflammatoires digestives traités par lavements stéroïdiens. Sur un total de 44 patients, 9 % avaient un test positif pour un ou plusieurs corticostéroïdes.

5.2. Voie systémique

Les réactions allergiques suite à l'utilisation de corticostéroïdes par voie systémique sont beaucoup plus rares et surtout beaucoup plus rarement rapportés dans la littérature. Il s'agit le plus souvent de cas isolés.

En 1998, Klein-Gitelman et Pachman [26] ont, par le biais d'une étude prospective sur 213 enfants traités par des corticostéroïdes intraveineux pour des affections rhumatologiques variées, évalué l'incidence de réactions allergiques à environ 0,1 % (pour approximativement 10 000 doses de GC). Il s'agit dans la plupart des cas d'hypersensibilité immédiate (type I).

D'autres estiment la prévalence de ces réactions à 0,3 % mais le pourcentage exact que représentent les réactions immédiates est difficile à évaluer [27]. Une centaine de publication font état de réaction d'hypersensibilité de type I après administration orale ou parentérale de corticostéroïdes.

La prévalence de l'hypersensibilité retardée (type IV) après administration de corticostéroïdes systémiques n'a pas été examinée.

6. Présentation clinique

Le diagnostic d'une allergie aux corticostéroïdes est rendu difficile par un tableau clinique peu spécifique et souvent peu spectaculaire. Les signes cliniques sont la plupart du temps extrêmement discrets ou ont une chronologie tout à fait atypique. L'effet anti-inflammatoire du corticostéroïde modifie en effet considérablement l'aspect clinique des lésions.

Comme mentionné par Le Coz, les manifestations cliniques de ces réactions dépendent d'effets antagonistes, d'intensité variable et décalé dans le temps : immunologique allergique et pharmacologique anti-allergique [28].

Le diagnostic n'est dans beaucoup de cas, évoqué que lors de la réalisation des tests cutanés.

Les réactions de type I et de type IV sont les réactions allergiques les plus fréquemment observées avec les corticostéroïdes. Les réactions associées aux IgG (type II) ou aux complexes immuns (type III) n'ont jamais été décrites.

L'eczéma de contact allergique faisant suite à l'application locale de corticostéroïdes est de loin la forme la plus fréquente d'hypersensibilité retardée.

Il importe de différencier les symptômes cliniques selon le type de réaction (immédiate ou retardée) mais également selon la voie d'administration du corticostéroïde (locorégionale ou systémique). Le **Tableau 1** résume les différents aspects cliniques associés à chaque mode d'administration.

7. Méthodes diagnostiques

7.1. Tests *in vivo*

7.1.1. Hypersensibilité retardée

Dans toutes formes d'hypersensibilité de type IV (Gell et Combs) la mise au point se fera par le biais de tests cutanés, c'est-à-dire patch tests et IDR à lecture retardée (48 heures).

7.1.1.1. Marqueurs utilisés. Les principaux marqueurs de l'allergie aux corticostéroïdes sont le pivalate de tixocortol (marqueur du groupe A) le budésonide (marqueur du groupe B et D2) ainsi que l'hydrocortisone 17-butyrate (marqueur du groupe D2). Ensemble, ces trois marqueurs détectent la majorité des patients allergiques aux corticostéroïdes. Le pivalate de tixocortol et le budésonide ont été introduits au début des années 2000 dans la Batterie standard européenne [63]. Ensemble, ces deux marqueurs détectent près de 90 % des patients allergiques (pourcentage qui dépend évidemment

du nombre de molécules testées lors du bilan allergologique) [12].

Certains auteurs ont proposé l'utilisation d'un « corticostéroïde mix » contenant un mélange de pivalate de tixocortol, budésonide et hydrocortisone 17-butyrate comme marqueur de détection de l'allergie aux corticostéroïdes [64]. Une étude européenne multicentrique a montré que plus de 50 % des patients allergiques au tixocortol pivalate n'étaient pas détectés avec le test au mélange [64] ; l'effet anti-inflammatoire des autres constituants du « mix » est très probablement responsable de cette fausse négativité. Il semble donc difficile de remplacer les tests avec les constituants individuels par celui-ci.

7.1.1.2. Véhicule. Pour la plupart des corticostéroïdes, l'éthanol est considéré comme le véhicule de premier choix (à l'exception du pivalate de tixocortol et du budésonide pour lesquels la vaseline semble aussi satisfaisante) [65,66]. En raison de sa faible pénétration transépidermique, l'hydrocortisone fait exception à la règle et nécessite pour sa préparation un mélange égal de diméthyle sulfoxyde (DMSO) et d'éthanol [65].

Bien que les corticostéroïdes soient instables dans l'éthanol et subissent souvent une dégradation au bout d'un mois de stockage au réfrigérateur, plusieurs études démontrent que les tests cutanés réalisés avec des solutions fraîches ou conservées donnent des résultats pratiquement comparables [67]. En effet, l'allergène étant bien souvent un produit de dégradation du corticostéroïde et non le corticostéroïde lui-même, une diminution de stabilité de la solution à tester n'affecte pas la sensibilité du test. Toutefois, Isaksson et al. [67] proposent de préparer de nouvelles solutions toutes les six semaines afin d'éviter un résultat faussement négatif.

7.1.1.3. Concentration. En raison de l'activité anti-inflammatoire des corticostéroïdes, il existe, surtout chez les patients faiblement sensibilisés, une relation inversement proportionnelle entre la concentration du test et le taux de réponse positive. Une concentration trop faible toutefois peut être responsable d'un test faussement négatif sauf s'il est appliqué en peau lésée eczémateuse. Si la concentration est trop élevée, l'effet anti-inflammatoire prédomine et le test peut aussi être faussement négatif. De plus il existe un risque de sensibilisation induite par les tests cutanés [68]. Des concentrations plus élevées sont toutefois parfois nécessaires en cas de tests négatifs avec les concentrations habituelles et devant une forte suspicion clinique d'allergie. De nombreuses publications ont débattu de la concentration optimale de ces marqueurs dans les préparations à tester. Des études comparatives ont montré que le budésonide testé à 0,01 % et le pivalate de tixocortol testé à 0,1 % détectent la majorité des patients allergiques aux corticostéroïdes [63,69]. Toutefois, d'après les études d'Isaksson et al. [70–72] il semble que dans certains cas d'allergie au budésonide des tests avec des concentrations plus faibles (entre 0,02 et 0,002 %) soient nécessaires pour faire le diagnostic. La plupart des autres corticostéroïdes sont testés à la concentration de 1 % comme c'est le cas pour l'hydrocortisone 17-butyrate [12].

Tableau 1
Hypersensibilité allergique aux corticostéroïdes: présentation clinique.

Voie d'administration locorégionale					Voie d'administration systémique
Cutanée	Ophtalmologique	Digestive	Respiratoire		Intra-articulaire et autres infiltrations
			Inhalation nasale	Inhalation bucale	
Dermatose chronique, a priori corticosensible, ne répondant pas ou mal au traitement, récidivant très rapidement à l'arrêt du traitement ou s'aggravant suite à l'application d'un corticostéroïde topique [29]	Non-amélioration de la pathologie oculaire traitée par un collyre ou onguent à base de corticostéroïdes	Non-amélioration, voire aggravation de la pathologie digestive ayant justifié le traitement par lavement stéroïdien (IBD) [25,38]	Éruption eczémateuse périorificielle(narines, nez, lèvres) ± extension locorégionale (paupières, joues, cou, thorax) [22,39–41]		Réaction érythémateuse, eczémateuse, urticarienne ou prurigineuse au point d'injection [51]
Éruption eczématiforme chronique [29]	Conjonctivite [37]	Majoration de la diarrhée	Prurit, sensations de sécheresse ou de brûlure [40,41] Congestion nasale [24]		Éruption à distance, parfois à type d'érythème polymorphe [52] Éruption généralisée [29]
Rosacée stéroïdienne, dermite périnasale, dermite périorale [29,30]	Eczéma ou œdème des paupières ou éruption périorbitaire	Irritation locale	Érythème et/ou œdème de la muqueuse buccale [40,43]		Éruptions généralisées érythémateuses, maculeuses, maculopapuleuses, papulovésiculeuses, pustuleuses, purpuriques ou eczémateuses [6] Érythrodermie [55]
Eczéma chronique et/ou dermite d'irritation des mains et/ou des pieds [29] Éruption purpurique [31]	Prurit, sensation de sécheresse ou de brûlure		Saignements de nez [24]	Stomatite de contact allergique [40,41,44]	Urticaire généralisé, angio-œdème [29,53]
Éruption eczématiforme en périphérie de la zone traitée (« effet bord ») [28–30] Éruption à type d'érythème polymorphe [32–34] Œdème génital [32,35]			Inflammation des fosses nasales et/ou des cavités sinusiennes [24] Rhinite chronique non soulagée, voire aggravée par les corticostéroïdes topiques [24,40] Perforation ou ulcération septum nasal [42] Non-amélioration, voire aggravation de la pathologie respiratoire traitées par corticostéroïdes inhalés	Toux sèche [41] Odynophagie – dysphagie[40,43]	Choc anaphylactique [54]
Eczéma aigu [32]			Majoration de l'obstruction bronchique [45]		Syndrome Babouin [56]
Éruptions œdémateuses [34]			Crise d'asthme sévère [45]		Œdème des paupières [57,58] Angio-œdème Éruption urticarienne généralisée [5,59]
Lésions cutanées à distance de la zone d'application [31,32]			Diminution marquée du VEMS [45–47]		Crise d'asthme ou bronchospasme chez des sujets asthmatiques [5,60] Symptômes généraux (prurit, vertiges, tremblement, malaises, sensation d'oppression thoracique, bronchospasme, nausées, vomissements, douleurs abdominales, méléna...) [58,61] Choc avec arrêt cardiorespiratoire [62]

Tableau 1 (Suite)		Voie d'administration locorégionale		
Cutanée	Ophthalmologique	Digestive	Voie d'administration systémique	
			Respiratoire	Intra-articulaire et autres infiltrations
	Inhalation nasale			
	Bronchospasme, bronchoconstriction [45,46] Éruption généralisée maculo-érythémateuse ou eczémateuse [48] Prurit diffus [24] Urticaire, angio-œdème [24,49]			
			Inhalation bucale	
				Réaction allergique chez des sujets non traités par aérosols mais responsables de la réalisation du traitement inhalateur d'autres patients ou cohabitant avec des patients traités par aérosols réguliers [14,50]

7.1.1.4. *Lecture*. L'effet anti-inflammatoire du corticostéroïde influence également la lecture des tests. Un examen trop précoce (surtout avec une concentration élevée) peut en effet être responsable d'un résultat faussement négatif (l'effet anti-inflammatoire masquant la réaction allergique les premiers jours). C'est la raison pour laquelle de nombreux auteurs proposent une lecture au j6 ou 7, voire encore plus tardivement [73].

Quelques aspects de la lecture sont particuliers aux corticostéroïdes :

- « Effet bord ». C'est également l'effet anti-inflammatoire qui rend compte du phénomène appelé *edge effect* (induration, érythème et/ou papulovésicules en anneau autour du site d'application du patch test et absence de réaction au centre) apparaissant principalement lors des lectures précoces des tests. Ce phénomène s'explique par la concentration plus importante d'allergène au centre du patch responsable d'un effet anti-inflammatoire plus puissant. En périphérie, la concentration d'allergène étant plus faible, l'effet anti-inflammatoire est moins marqué. Le test positif est donc annulaire ou semi-annulaire. Ce phénomène tend à disparaître lors de lectures plus tardives, le site du patch test devenant entièrement eczémateux [30] ;
- vasoconstriction–vasodilatation. D'autres problèmes fréquemment rencontrés lors des tests cutanés aux corticostéroïdes sont la vasoconstriction locale initiale avec blanchiment de la lésion (risque de faux négatifs) puis dans un second temps la vasodilatation massive avec érythème marqué (risque de faux positifs) [30].

7.1.1.5. *Tests complémentaires*. La réalisation de *repeated open application test* (ROAT) peut être utile et parfois même être la seule façon de faire un diagnostic [74].

Certains auteurs proposent la réalisation d'IDR à lecture tardive en cas de patch tests négatifs et de forte suspicion d'allergie [75,76]. L'IDR supprime les facteurs limitants que sont pénétration et métabolisation cutanée de l'allergène. Toutefois, il est possible que la métabolisation et la liaison du corticostéroïde aux cellules épidermiques joue un rôle dans le processus allergénique. Ce test comporte par ailleurs certains effets secondaires notamment, douleur au point d'injection, atrophie cutanée localisée, risque de sensibilisation active, voire risque de réaction anaphylactique ou anaphylactoïde.

Il importe aussi de toujours adjoindre, des tests avec d'autres principes actifs, le véhicule, les conservateurs ou les excipients utilisés dans les préparations contenant le corticostéroïde. Les principaux allergènes utilisés en association avec les corticostéroïdes topiques sont la néomycine, le propylène glycol, la lanoline, l'alcool benzylique, ainsi que l'acide sorbique [77].

L'allergie aux additifs, notamment le carboxyméthylcellulose de sodium [78,79], polymère hydrosoluble semi-synthétique de haut poids moléculaire, excipient de nombreuses préparations corticostéroïdes injectables principalement intra-articulaires, doit également être exclue.

7.1.2. Hypersensibilité immédiate

Les réactions allergiques immédiates (urticaire et angio-œdème) seront détectées grâce à des prick tests (à la concentration de 1 mg/ml) et IDR à lecture précoce (30 minutes).

En cas de prick test négatif, un test intradermique à dilution progressivement décroissante (1/1000 puis 1/100) est réalisé. Il importe de définir des concentrations non irritantes pour les solutions à tester et de toujours préciser la concentration de la solution. Des lectures plus tardives permettront de détecter des réactions semi-retardées.

Le paradoxe observé au cours des tests cutanés retardés, résultant des effets combinés allergisants et anti-inflammatoires, ne semble pas survenir lors des tests cutanés immédiats [80].

7.1.3. Particularités du bilan dans les réactions aux corticostéroïdes systémiques

7.1.3.1. Interrogatoire. Devant un patient ayant présenté une réaction lors de l'utilisation systémique d'un corticostéroïde, la démarche diagnostique doit être claire et rigoureuse. Il importe de connaître, la nature des symptômes présentés, leur chronologie (contacts antérieurs, délai d'apparition après la dernière prise, effet de l'arrêt du médicament), la prise éventuelle d'autres traitements au moment de la réaction, ainsi que les antécédents du patient (notion d'accidents allergiques antérieurs, antécédents familiaux d'allergies aux médicaments). L'interrogatoire recherche également tout signe de gravité.

7.1.3.2. Épreuves de réintroduction (drug provocation testing [DPT]). En cas de tests cutanés négatifs, des épreuves de réintroduction sont réalisées avec les corticostéroïdes et leurs excipients.

Ce test permet d'établir ou d'exclure le diagnostic d'une réaction d'hypersensibilité à un médicament et de déterminer quelle molécule alternative pourra, si nécessaire, être réadministrée au patient.

Le test de provocation orale reste le *gold standard* pour confirmer ou infirmer l'existence d'une hypersensibilité à une substance donnée et ce, bien qu'il reproduise les symptômes cliniques indépendamment du mécanisme étiopathogénique sous-jacent [81].

Ce test ne doit toutefois être réalisé que si d'autres tests diagnostiques, moins dangereux n'ont pas donné de résultats concluants.

7.2. Tests *in vitro*

Les tests cutanés présentent un risque d'induire chez le sujet allergique une réaction similaire à celle observée lors de l'accident initial ainsi qu'un risque de sensibilisation, d'où l'intérêt des tests biologiques.

7.2.1. Hypersensibilité retardée

Les tests biologiques dans l'HSR ont pour objectifs de mettre en évidence des témoins de l'activation des LT spécifiques du médicament.

Seuls les tests de transformation lymphocytaire ont été décrits avec les corticostéroïdes [3,82–84]. Toutefois une technique comme l'Elispot IFN gamma, mesurant la sécrétion de cytokines induite par restimulation avec le médicament, principalement étudiée avec les β-lactamines, semble intéressante par sa simplicité de réalisation, sa fiabilité et son excellente sensibilité.

7.2.1.1. Test de transformation lymphocytaire. Le TTL est le test le plus souvent utilisé pour la détection d'une sensibilisation aux médicaments. Le principe de ce test réside dans la mesure de la prolifération des lymphocytes induite par exposition *in vitro* avec le médicament. La sensibilité de ce test est d'environ 60 à 70 % mais reste très dépendante de l'antigène et donc du médicament testé. La spécificité est par ailleurs excellente.

Chez certains patients une réponse proliférative ne peut être induite qu'en présence de cellules de Langerhans comme cellules présentatrices d'antigène [85,86]. Lauerma et al. [86] ont examiné la capacité des corticostéroïdes d'induire *in vitro* une prolifération des LT chez des patients allergiques. En présence de cellules adhérentes mononuclées provenant du sang périphérique comme cellule présentatrice d'antigène et d'hydrocortisone 17-butyrate comme haptène, aucune réponse proliférative ne peut être obtenue. À l'inverse, lorsque des cellules de Langerhans sont utilisées comme cellules présentatrices d'antigène, une réponse proliférative importante est observée.

7.2.2. Enzyme-linked immunospot assay interferon gamma

L'interféron gamma est une cytokine de type I dont l'expression est limitée aux LT activés. Cette cytokine semble jouer un rôle important dans la physiopathologie des réactions d'HSR aux médicaments. L'Elispot IFN gamma est une technique rapide, sensible et reproductible permettant de détecter et de quantifier les cellules sécrétrices de cytokines spécifiques d'antigène. La sensibilité et la spécificité de cette technique ont récemment été étudiées pour le diagnostic de l'HSR aux bêtalactamines et évaluées respectivement à 91 et 95 % [9].

Des études complémentaires devront déterminer si cette nouvelle méthode diagnostique pourrait être applicable avec d'autres médicaments et surtout définir sa place dans le bilan de routine. Aucune publication jusqu'à présent n'a mentionné l'utilisation de cette technique avec les corticostéroïdes.

7.2.3. Hypersensibilité immédiate

7.2.3.1. IgE spécifiques (immunoblotting). Seuls quelques auteurs ont pu mettre en évidence au cours d'une réaction anaphylactoïde aux corticostéroïdes, la présence d'IgE spécifiques [48,57–59] ; cela probablement en raison de la nature hapténique des corticostéroïdes.

7.2.3.2. Tests d'activation des basophiles. Le test d'activation des basophiles (BAT) consiste en l'analyse et la quantification par cytométrie de flux, des modifications dans l'expression de

marqueurs d'activation des basophiles sanguins en présence d'un allergène donné [87]. Les marqueurs d'activation habituellement recherchés sont le CD63 et le CD203C. Cette technique a été validée dans diverses réactions allergiques dues aux IgE notamment aéroportées, alimentaires, dans l'allergie au latex, au venin d'hyménoptères et à certains médicaments (myorelaxants, β -lactamines).

Des résultats encourageants (non publiés) ont été observés avec les corticostéroïdes.

8. Classification, allergénicité et réactions croisées

La plupart des données sur le potentiel allergénique et les réactions croisées des corticostéroïdes discutés dans ce paragraphe concernent les corticostéroïdes topiques. La similitude des réactions lors de l'administration systémique des corticostéroïdes doit encore être démontrée.

8.1. Structure chimique

La structure de base des hormones stéroïdiennes consiste en un noyau cyclopentanoperhydrophenanthrène, formé par la condensation de trois cycles hexanes avec six atomes de carbone et un cycle pentane avec cinq atomes de carbone [88]. Les stéroïdes synthétisés par le cortex surrénalien contiennent 19 ou 21 atomes de carbone. Certaines molécules du deuxième groupe disposent d'une fonction hydroxyle en C17 et sont appelés 17 hydroxycorticostéroïdes. Ces derniers ont une activité prédominante de type gluco-minéralocorticoïde. Le cortisol ou hydrocortisone est le principal stéroïde de ce groupe (structure chimique de l'hydrocortisone avec la numérotation conventionnelle des atomes de carbones).

Afin d'exploiter de manière optimale les propriétés thérapeutiques des glucocorticoïdes naturels, la recherche industrielle pharmaceutique a développé, par le biais de petites modifications chimiques et structurelles, un très grand nombre de glucocorticoïdes de synthèse. L'objectif de ces modifications chimiques et structurelles est d'obtenir une meilleure pénétration cutanée, une dégradation enzymatique retardée et une plus grande affinité pour les récepteurs cytosoliques.

Les principaux changements structurels sont :

- une double liaison C1-2 (qui permet d'obtenir la prednisolone) ;
- l'halogénéation (substitution fluor ou chlore) généralement en position C6 et/ou C9 qui protège l'anneau stéroïdien des conversions métaboliques ;
- une substitution méthyle en C16, hydroxyle en C16 et C17 ou lien acétonide entre ces deux atomes de carbone ;
- l'estérification des carbones 17 et/ou 21, qui augmente la pénétration des molécules au travers de la peau en les rendant plus lipophiles.

Plus puissant est le corticostéroïde, et plus les effets secondaires sont importants. La recherche pharmacologique a donc dans un second temps concentré ses efforts pour dissocier activité et effets indésirables. C'est la raison pour laquelle ont

été mises au point de nouvelles molécules capables de se lier plus rapidement et fermement à leur récepteur (renforçant ainsi leur activité), mais également rapidement métabolisées en dérivés peu ou non actifs, d'abord dans la peau puis dans le sang, de manière à limiter la portée de leur activité et donc l'importance des effets indésirables. L'addition d'une fonction ester par exemple, augmente la lipophilicité des molécules, donc la pénétration cutanée, mais l'hydrolyse rapide de cet ester permet une décroissance rapide du gradient de concentration du corticostéroïde au niveau des différentes couches de la peau. C'est l'exemple des corticostéroïdes avec esters labiles comme le méthylprednisolone acéponate et le prednicarbate. En contrepartie, ces molécules semblent présenter des propriétés allergéniques non négligeables.

L'industrie pharmaceutique doit donc répondre à un défi supplémentaire : celui de développer des molécules, non seulement puissantes, bien tolérées mais également peu allergisantes.

Concernant les molécules injectables, le problème de solubilisation des dérivés dans une solution aqueuse ou saline est contourné en couplant une fonction ester en C21. L'ester succinate, tout particulièrement, semble capable de produire des molécules antigéniques et de déclencher une réaction allergique.

8.2. Potentiel allergénique des corticostéroïdes

Le développement d'une réaction allergique dépend du degré d'immunogénicité de chaque molécule : non seulement la configuration chimique et/ou moléculaire, mais également la capacité à pénétrer la peau et le degré d'exposition aux cellules immunocompétentes jouent un rôle important. Outre le médicament, interviennent aussi des facteurs associés à l'individu traité e.a., la capacité du système immunitaire de l'hôte à reconnaître l'antigène, le répertoire et l'activité de ses enzymes, donnant lieu à des métabolites propres à chaque molécule, et enfin, l'existence d'une prédisposition génétique comme proposé par Wilkinson et al. [21] selon lesquels l'allergie à l'hydrocortisone serait associée positivement au phénotype HLA DR8 et négativement à l'HLA DR3. Par ailleurs, des co-facteurs infectieux pourraient également intervenir.

8.2.1. Pénétration cutanée et exposition aux cellules immunocompétentes

Le véhicule utilisé, la concentration du corticostéroïde testé, la lipophilicité de la molécule, le mode d'application, la localisation ainsi que l'état de la peau de la surface traitée, la répétition des applications et l'âge du patient influencent le degré de pénétration cutanée et donc le risque de sensibilisation. Certains corticostéroïdes sont capables de former dans la couche cornée un réservoir permettant une libération progressive de médicament et donc une exposition plus longue aux cellules immunocompétentes.

L'occlusion, qui fait croître le pH de la peau et favorise la pénétration cutanée du médicament, augmente le risque de sensibilisation. Cela explique également l'association plus fréquente d'hypersensibilité aux corticostéroïdes chez les

patients souffrant d'eczéma de stase, d'ulcères veineux ou de dermatoses périnéales caractérisées par une macération importante [31].

8.2.2. Voies de métabolisation cutanée

Le processus de métabolisation joue un rôle important dans le potentiel allergénique des corticostéroïdes et influence également de manière non négligeable le profil des réactions croisées [20]. Les réactions métaboliques cutanées impliquées dans la biotransformation des corticostéroïdes sont encore incomplètement élucidées. L'épiderme est une structure métaboliquement active disposant de différentes enzymes, comme en sont équipés d'autres organes (foie par exemple). Une des principales étapes dans la métabolisation des corticostéroïdes est leur hydrolyse. L'hydrolyse chimique ou enzymatique de la fonction ester de certaines molécules est souvent nécessaire pour obtenir une activité biologique suffisante [88]. Cette hydrolyse dépend de la stabilité et de la taille de l'ester, des conditions dans lesquelles le produit est conservé et de l'équipement enzymatique du malade. Les esters en C21 sont moins stables (esters labiles) et donc facilement hydrolysés tandis que les esters en C17 sont beaucoup plus résistants à l'hydrolyse. Toutefois, les molécules dotées d'une fonction mono-ester en C17 et d'un groupe hydroxyle libre en C21 sont également instable en milieu acide ou basique et peuvent rapidement donner lieu à une conversion non enzymatique en C21 mono-esters. Cette conversion non enzymatique sera rapidement suivie de l'hydrolyse, cette fois enzymatique de la fonction ester en C21 avec formation d'alcool libre. En général, les corticostéroïdes qui sont rapidement métabolisés dans la peau (groupe D2 des esters labiles) produisent plus de réactions allergiques que les molécules non ou lentement métabolisées.

8.2.3. Pouvoir sensibilisant des métabolites

Il semble de plus en plus évident que l'allergène déclenchant la réaction immunitaire ne soit pas le corticostéroïde lui-même mais un produit de sa dégradation métabolique. Les principaux produits de dégradation de l'hydrocortisone en solution aqueuse ou alcoolique sont les dérivés 21 déhydro ou stéroïdes glyoxals [89]. Toutes les molécules n'ont pas le même pouvoir sensibilisant ce qui explique la différence parfois très importante du nombre de réactions allergiques rencontrées avec les différents corticostéroïdes.

8.2.4. Liaison aux protéines

8.2.4.1. *Stéroïdes glyoxals et liaison protéique.* En partant de l'idée que tout corticostéroïde interagirait avec les protéines de manière identique, ce serait les stéroïdes glyoxals ou 21-déhydrocorticostéroïdes (aldéhydes), produits de dégradation oxydative ou non oxydative des corticostéroïdes, qui permettrait leur liaison aux résidus nucléophiles des protéines [89,90]. L'oxydation de la fonction hydroxyle en C21 est en effet à l'origine de dérivés 21-déhydro, α -cétoaldéhyde très réactifs.

Un pH alcalin pourrait augmenter la dégradation en aldéhydes. Les résultats concordants des tests avec corticos-

téroïdes et aldéhydes correspondants menés par Matura et al. [91] soutiennent l'hypothèse du rôle de ces produits de dégradation dans la sensibilisation aux corticostéroïdes. Par ailleurs, chez les sujets allergiques aux corticostéroïdes on retrouve un taux plus élevé de tests positifs à l'éthanol. Etant donné que l'éthanol, comme les corticostéroïdes, est métabolisé par des déshydrogénases via des aldéhydes, les réactions concomitantes à ces deux types de molécules peut résulter de l'accumulation de ces aldéhydes suite à une dysfonction enzymatique, par exemple d'origine génétique ou liée à une hépatite chronique [91–93].

Ces molécules issues de la dégradation oxydative des corticostéroïdes formeraient donc, après liaison aux résidus guanidine de l'arginine, des complexes immuns stables responsables de réactions d'hypersensibilité retardée [20,89]. Il est démontré que les stéroïdes glyoxals peuvent se lier à n'importe quel acide aminé à l'exception de la proline et de l'hydroxyproline. Toutefois la réaction avec l'arginine est nettement prédominante et a la caractéristique d'être irréversible [94,95]. Wilkinson et Jones [94] ont démontré que les corticostéroïdes ayant une plus grande capacité de liaison à l'arginine présentent une plus grande puissance allergénique et récemment, Berl et al. [95] ont confirmé que les stéroïdes réagissent sélectivement avec l'arginine.

D'autres mécanismes de liaison protéique ont été décrits [94]. Notamment les thio-stéroïdes (groupe thioester en C21) comme le pivalate de tixocortol se lient rapidement, après hydrolyse en tixocortol, par ponts disulfures, aux acides aminés comme la méthionine.

8.2.4.2. *Substitution halogénée.* Les corticostéroïdes non fluorés subissent une dégradation métabolique plus rapide et se lient donc beaucoup plus facilement avec l'arginine que les dérivés fluorés.

8.2.4.3. *Substitution méthyle en C16 et/ou ester en C17.* Les substitutions méthyle en C16 et/ou longue chaîne ester en C17 semblent stabiliser les molécules et donc les protéger d'une dégradation trop rapide [90]. En effet, ceux-ci modifient la configuration de la chaîne C20-C21-OH et empêchent l'accès au groupe hydroxyle libre et donc son oxydation et la liaison corticostéroïde-aldéhyde-protéine en découlant. Cette hypothèse est confirmée par le taux très faible de réaction avec les corticostéroïdes du groupe C ou certains stéroïdes du groupe D.

8.3. Réactions croisées versus réactions concomitantes

Les patients sensibilisés présentent souvent des tests positifs pour plusieurs corticostéroïdes. Bien que l'existence de véritables réactions croisées est confirmée, par exemple, par la positivité des tests cutanés avec des corticostéroïdes de synthèse auxquels le patient n'a jamais été exposé (notamment parce que non commercialisés), les réactions concomitantes ou subséquentes ne peuvent jamais être totalement exclues. Il est souvent extrêmement difficile de déterminer avec précision les corticostéroïdes auxquels un patient allergique a été exposé

dans le passé. Il est donc, comme l'a souligné Isaksson et Bruze [96], opportun de parler, de manière générale, de sensibilisation concomitante (et d'éventuelles réactions croisées). C'est également la raison pour laquelle de nombreux auteurs ont étudié la possibilité d'utiliser un modèle animal pour l'allergie aux corticostéroïdes [97,98]. Seuls des arguments statistiques ou l'analyse tridimensionnelle des structures chimiques et moléculaires permettent d'aborder la question de ces réactivités croisées.

8.3.1. Classification ABCD

En 1989, Coopman et al. [99] ont proposé de classer les corticostéroïdes en quatre familles : A, B, C et D. La définition de groupes allergéniques résulte de l'observation d'associations significatives de réactions cutanées positives, étayée par l'étude d'analogies moléculaires, essentiellement du cycle D. Le volume occupé par des groupements spécifiques sur le cycle D semble un élément critique de la reconnaissance du corticostéroïde par les récepteurs des cellules immunocompétentes.

En 1995, Lepoittevin et al. [100] ont apporté des preuves complémentaires, par analyse conformationnelle informatisée, d'une base structurelle aux réactivités croisées entre corticostéroïdes. Les groupes A, B et D comprennent au sein de chaque groupe, des molécules très homogènes en termes de structure moléculaire tandis que des différences significatives sont mises en évidence entre corticostéroïdes de familles différentes. Le comportement tout particulier du budésonide peut être attribué à sa structure moléculaire tout à fait unique : c'est sa fonction acétal qui lui confère la particularité de ressembler sur le plan moléculaire, à la fois aux molécules du groupe B mais aussi du groupe D. Il n'existe en revanche pas de caractéristiques, en termes de forme et de volume, spécifiques du groupe C (par ailleurs assez proche structurellement du groupe A).

Matura et Goossens en 2000 [20] ont confirmé grâce à des données cliniques complémentaires, l'existence de ces quatre grandes familles de corticostéroïdes (classification ABCD). Le comportement différent de certains constituants du groupe D, les a amenés à proposer de subdiviser ces corticostéroïdes en deux groupes distincts : le groupe D1 dont les molécules disposent d'une substitution méthyle en C16 et d'une halogénéation du cycle B et le groupe D2, groupe des « esters labiles » dont les molécules sont dépourvues de ces deux substitutions. Les corticostéroïdes de ce deuxième groupe disposent d'une fonction ester instable, de propriétés lipophiles (leur permettant une pénétration aisée dans la peau) et sont rapidement métabolisés, donnant lieu à des molécules porteuses d'une fonction hydroxyle libre en C21 et en C17. Ces caractéristiques confèrent aux molécules de ce sous-groupe des propriétés allergéniques particulières.

Le Tableau 2 reprend la classification en cinq groupes.

Les corticostéroïdes du groupe C et D1 n'ont historiquement provoqué que très peu de réactions allergiques et n'interagissent la plupart du temps pas avec les corticostéroïdes des autres groupes. C'est l'exemple du fuorate de mométasone dont la configuration spécifique de la chaîne latérale en C17 expliquerait le faible nombre de réactions cutanées positives observées [101]. Le fluticasone propionate également présente non seulement un atome de fluor en C9, une substitution méthyle en C16 mais aussi une substitution tout à fait unique en C17 empêchant la liaison haptène-protéine et donc rendant cette molécule très peu allergénique. Le risque de sensibilisation primaire à ce corticostéroïde est donc extrêmement faible de même que les réactions croisées avec d'autres corticostéroïdes [102].

Les corticostéroïdes du groupe D2 en revanche, au même titre que les corticostéroïdes du groupe A et que le budésonide,

Tableau 2

Classification des corticostéroïdes selon Coopman et al., Matura et Goossens. [20,99].

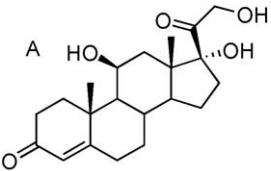
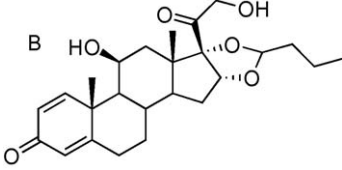
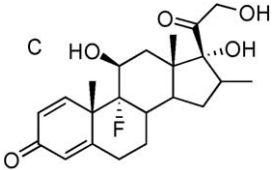
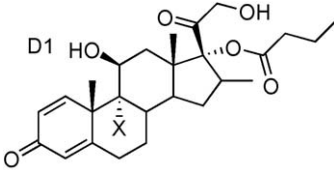
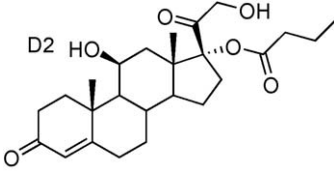
Groupe	Caractéristiques	Membres	Réactions croisées possibles en dehors du groupe
	Pas de substitution sur le cycle D à l'exception d'une courte chaîne ester ou thioester en C21	Cloprednol Cortisone acétate Dichlorisone acétate Fludrocortisone acétate Fluorométholone Fluprednisolone acétate Hydrocortisone Hydrocortisone acétate Hydrocortisone 21-butyrate Hydrocortisone hémisuccinate Isofluprednone acetate Maziapredone Médrysone Méthylprednisolone acétate Méthylprednisolone hémisuccinate Prednisolone Prednisolone caproate Prednisolone pivalate Prednisolone sodium metasulpho benzoate Prednisolone succinate Prednisone Tixocortol pivalate	D2

Tableau 2 (Suite)

Groupe	Caractéristiques	Membres	Réactions croisées possibles en dehors du groupe
	Structure cis kétal ou diol en C16, C17 Chaîne latérale en C21 possible	Amcinonide Budésonide Désoside Fluchloronide Flumoxonide Flunisolide Fluocinolone acétonide Fluocinonide Halcinonide Triamcinolone Triamcinolone acétonide Triamcinolone bénétonide Triamcinolone diacétate Triamcinolone hexacétonide	
	Substitution méthyle en C16 sur le cycle D Substitution halogénée Pas de chaîne latérale en C17 Chaîne latérale en C21 possible	Bétaméthasone Bétaméthasone sodium phosphate Desoxyméthasone Dexaméthasone Dexaméthasone acétate Dexaméthasone sodium phosphate Diflucortolone valérate Fluméthasone pivalate Fluocortin butyl Fluocortolone Fluocortolone caprylate Fluocortolone pivalate Fluprednidène acétate Halométhasone Méprednisone	
	Substitution méthyle en C16 Substitution halogénée Chaîne latérale ester en C17 Chaîne latérale en C21 possible	Alclométhasone dipropionate Beclométhasone dipropionate Bétaméthasone dipropionate Bétaméthasone 17-valérate Clobétasol propionate Clobétasone butyrate Diflorasone diacétate Fluticasone propionate Mométasone furoate	
	Pas de substitution méthyle en C16 Pas de substitution halogénée Chaîne latérale ester en C17 Chaîne latérale en C21 possible	Difluprednate Hydrocortisone acéponate Hydrocortisone 17-butyrate Méthylprednisolone acéponate Prednicarbate	A Budésonide (isomère S)

sont pourvoyeurs d'allergie avec souvent des réactions croisées intra- mais également inter-groupes.

8.3.2. Réactions croisées intra-groupe

Les réactions croisées entre corticostéroïdes d'une même famille s'expliquent principalement par la ressemblance structurelle des molécules ou par leurs voies de métabolisation communes. Plusieurs études démontrent que l'épitope allergénique responsable de la reconnaissance du corticostéroïde par les cellules immunitaires est, pour l'ensemble des corticostéroïdes, toujours localisé sur ou autour du cycle D. Comme décrit précédemment, la structure moléculaire du cycle D est homogène au sein d'un même groupe. Les voies de métabolisation étant souvent identiques ou très proches pour

les molécules d'un même groupe, les structures hapténiques formées par leurs métabolites seront indistinctement reconnues par les clones lymphocytaires responsables de la réaction allergique.

8.3.3. Réactions croisées intergroupe

Il existe de manière évidente, des réactions croisées entre molécules de classes différentes. C'est le cas notamment du groupe A et D2 ou du budésonide (groupe B) et du groupe D2.

8.3.3.1. Groupe A et Groupe D2. Les corticostéroïdes du groupe D2 ont montré qu'ils étaient rapidement transformés dans la peau en molécules correspondantes avec hydroxyle libre en C21 et /ou C17. La structure de la molécule appliquée

sur la peau correspond donc aux corticostéroïdes estérifiés, esters labiles du groupe D2, alors que la structure de leurs métabolites correspond à celle du groupe A. Un exemple de cette biométabolisation intracutanée est celui de l'hydrocortisone 17-butyrate (groupe D2) qui est converti en hydrocortisone 21-butyrate, à son tour transformé par voie enzymatique en hydrocortisone (groupe A). Cela illustre les réactivités croisées observées entre le groupe A et le groupe D2.

8.3.3.2. Budésonide et groupe D2. Le budésonide peut être considéré comme une molécule particulière dans le sens où il s'agit, sur base de la configuration de la fonction acétal, d'un mélange à part égale de deux diastéréoisomères R et S [100]. Ces diastéréoisomères se distinguent uniquement par la géométrie des molécules sans être des images en miroir l'un de l'autre. De manière équivalente, les diastéréoisomères R et S peuvent développer des réactions croisées avec les molécules du groupe B alors que seul le diastéréoisomère S peut interagir avec les molécules du groupe D2 [103]. Une analyse conformationnelle montre que, à l'inverse de l'isomère R qui présente une symétrie tout à fait caractéristique du groupe B, l'isomère S est capable de prendre un aspect asymétrique, proche de la large « cavité » hydrophobe au niveau de la fonction ester en C17 caractéristique du groupe D2.

8.3.3.3. Stéroïdes sexuels. D'autre part, plusieurs patients sensibilisés aux corticostéroïdes ont des tests cutanés positifs pour d'autres hormones stéroïdiennes comme les stéroïdes sexuels [104,105]. Wilkinson et Beck [106] estiment la prévalence de l'allergie à la 17-hydroxyprogestérone chez les patients ayant des tests positifs à l'hydrocortisone entre 19 et 26 % et expliquent celle-ci par une sensibilité croisée. Ils considèrent également que la plupart du temps, cette association n'a pas de conséquences cliniques. Toutefois, ces réactions croisées entre différents groupes de stéroïdes peuvent induire, par exemple, une allergie à la progestérone endogène responsable d'un tableau clinique caractérisé par une éruption généralement eczémateuse s'aggravant de manière récurrente en période prémenstruelle et appelée « dermatite auto-immune à la progestérone (AIPD) » [107]. À l'inverse aussi, une allergie aux corticostéroïdes devra être recherchée chez toute patiente présentant un tableau clinique compatible avec une AIPD.

8.3.3.4. Autres hypothèses concernant la réactivité croisée.

La classification ABCD ne permet pas d'expliquer l'ensemble des réactions croisées observées et l'analyse purement structurale des corticostéroïdes ne justifie pas l'existence du groupe C.

Wilkinson émet l'hypothèse suivante : chaque corticostéroïde pourrait avoir plusieurs sites immunologiques différents [108] et les deux principaux sites impliqués dans la reconnaissance immunologique dépendent, d'une part, de la substitution en C16/C17 et, d'autre part, de celle en C6/C9. Ils ont mis en évidence que les modifications de la chaîne latérale en C21 n'influence pas le développement d'une réaction d'hypersensibilité. Les réactions de métabolisation et de dégradation sont probablement responsables de la faible influence des

ces esters sur le profil de sensibilisation. Ils défendent également que les substitutions halogénées du cycle B (C6-C9) sont les déterminants majeurs des réactions croisées entre corticostéroïdes [108,109]. Bien que l'atome de fluor ait une taille et une forme comparable à l'atome d'hydrogène, ils expliquent la différence de réactivités observées entre les molécules halogénées et non halogénées principalement par une différence de charge électrique [110]. L'hydrogène est relativement électropositif, tandis que l'atome de fluor est électronégatif. Il est possible également que la substitution halogénée en position C9 exerce un phénomène d'attraction électronique sur le carbone C11 conférant au corticostéroïde une plus grande stabilité et limitant ainsi la production de métabolites allergisants. Plusieurs auteurs se sont basés sur les hypothèses de Wilkinson pour choisir, chez les patients allergiques aux corticostéroïdes, des molécules de remplacement porteuses de ses substitutions halogénées. Toutefois, bien que cette hypothèse (moins de réactions allergiques avec les dérivés halogénés) se vérifie avec les molécules du groupe D1 et D2, la plupart des molécules du groupe C et certaines molécules du groupe A, la plupart des dérivés du groupe B, malgré la présence d'une substitution halogénée, par exemple amcinonide, triamcinolone, triamcinolone acetonide donnent fréquemment des tests positifs [12]. Il persiste une zone d'ombre quant au rôle respectif des substitutions méthyle et des substitutions halogénées dans la détermination du potentiel allergénique d'un corticostéroïde. L'illustration en est la différence entre les corticostéroïdes du groupe D1 (substitution méthyle en C16 et substitution halogénée) et du groupe D2 (pas de substitution méthyle en C16 et pas de substitution halogénée).

Certains patients développent une hypersensibilité à pratiquement l'ensemble des corticostéroïdes synthétisés. Ils possèderaient un système enzymatique puissant d'hydrolyse qui transforme tous les stéroïdes en hydrocortisone (à laquelle ils seraient sensibilisés) ou en molécules apparentées [28]. Ces patients pourraient également développer des LT reconnaissant la structure de base des corticostéroïdes [111] ou à des structures communes aux différents groupes [99]. L'illustration en est le positionnement souvent difficile dans la classification des corticostéroïdes à courtes chaînes esters ou certaines molécules combinant plusieurs substitutions.

L'analyse des résultats des tests cutanés d'une série de 315 patients allergiques aux corticostéroïdes, nous a amené récemment à proposer certains ajustements par rapport à la classification ABCD, avec subdivision D1, D2, actuellement utilisée (Fig. 1). La position particulière du budésonide et l'observation d'une subdivision du groupe C en molécules estérifiées et non estérifiées a fait l'objet d'une attention particulière dans l'adaptation de la classification [12].

8.4. Particularités de la voie systémique

Les patients sensibilisés par voie systémique à un corticostéroïde donné présentent très fréquemment des tests positifs à d'autres molécules. Il importe de définir si dans ce cas, les réactions croisées observées correspondent à la même classification que pour les corticostéroïdes topiques.

8.4.1. Réactions immédiates

8.4.1.1. Pathogenèse. La pathogenèse des réactions immédiates aux corticostéroïdes est encore mal connue :

- HSA. Seuls quelques auteurs ont mis en évidence des anticorps IgE spécifiques vis-à-vis de certains corticos-

téroïdes confirmant ainsi la nature immunologique des symptômes [48,57–59]. La négativité des tests ou l'absence d'IgE spécifiques n'exclut toutefois pas une réaction due à des anticorps spécifiques ;

- HSNA. Des réactions pseudo-allergiques, IgE indépendantes, idiosyncrasiques similaires à celles observées avec l'acide

Groupe	Caractéristiques	Membres	Réactions croisées possibles en dehors du groupe
A "esters labiles" Taux le plus élevé de réactions positives	Non esterifiés ou courte chaîne ester en C21 Esters labiles en C17 et/ou C21 Diastéréoisomères S du budésone Pas de substitution halogénée sauf pour le cloprednol et le budésone <i>Groupe A</i>	Cloprednol Cortisone acétate Dichlorisone acétate Fludrocortisone acétate Fluorométholone Fluprednisolone acétate Hydrocortisone Hydrocortisone acétate Hydrocortisone 21-butyrate Hydrocortisone hémisuccinate Isofluprednone acétate Mazipredone Médrysone Méthylprednisolone acétate Méthylprednisolone hémisuccinate Prednisolone Prednisolone caproate Prednisolone pivalate Prednisolone sodium métasulpho benzoate Prednisolone succinate Prednisone Tixocortol pivalate	B via budésone
	<i>Actuel groupe D2</i>	Difluprednate Hydrocortisone acéponate Hydrocortisone 17-butyrate Méthylprednisolone aceponate Prednicarbate	
	<i>Actuellement membre du groupe D1</i>	Alclométhasone dipropionate (position particulière)	
	<i>Diastéréoisomère S</i>	Budésone	
B Second taux le plus élevé de réactions positives	Structure cis kétal or diol en C16, C17 Diastéréoisomère R du budésone <i>Groupe B</i>	Amcinonide Désonide Fluchloronide Flumoxonide Flunisolid Fluocinolone acétonide Fluocinonide Halcinonide Triamcinolone Triamcinolone acétonide Triamcinolone bénétonide Triamcinolone diacétate Triamcinolone hexacétonide	A via budésone C

Figure 1. Classification ajustée des corticostéroïdes [12].

	<i>diastéréoisomère R</i> }	Budésouide	
C1	Substitution méthyle en C16 sur le cycle D Pas de chaîne latérale en C17 Pas de chaîne latérale en C21 Substitution halogénée	Bêtaméthasone Desoxyméthasone Dexaméthasone Fluocortolone Halométhasone Mèprednisone	B
C2 "esters stables" Rarement sensibilisants	Substitution méthyle en C16 sur le cycle D Pas de chaîne latérale en C17 Chaîne latérale en C21 Substitution halogénée	Bêtaméthasone sodium phosphate Dexaméthasone acétate Dexaméthasone sodium phosphate Diflucortolone valérate Flumétasone pivalate Fluocortin butyl (position particulière) Fluocortolone caprylate Fluocortolone pivalate Fluprednidene acétate	
D "esters stables" Rarement sensibilisants	Substitution méthyle en C16 sur le cycle D Chaîne latérale ester en C17 Chaîne latérale en C21 possible Substitution halogénée <i>Actuel groupe D1</i>	Béclométhasone dipropionate Bêtaméthasone dipropionate Bêtaméthasone 17-valérate Clobétasol propionate Clobétasone butyrate Diflorasone diacétate Fluticasone propionate Mométasone furoate	

Figure 1. (Suite).

acétylsalicylique (surproduction de leukotriènes par blocage de la voie cyclooxygénase) pourraient expliquer certaines réactions immédiates aux corticostéroïdes [112]. D'autres mécanismes non IgE dépendant impliquent le relargage d'histamine par les mastocytes. Par ailleurs des réactions de toxicité cardiovasculaire aiguë ont été décrites lors de perfusion rapide de hautes doses de corticostéroïdes [18,113]. Ces réactions semblent d'avantage liées à un blocage α -adrénergique et un effet inotropique négatif du médicament qu'à un phénomène immunologique.

8.4.1.2. Réactions croisées. Peu d'auteurs ont étudié la possibilité d'extrapoler aux réactions immédiates la classification décrite par Coopman et al. [99]. Les corticostéroïdes les plus fréquemment impliqués sont l'hydrocortisone et la méthylprednisolone, appartenant tous deux au groupe A selon Coopman [99] et entre lesquels des réactions croisées ont été observées [27]. Venturini et al. [114] ont rapportés sept cas d'hypersensibilité immédiate aux corticostéroïdes systémiques. Ils n'ont pu démontrer l'existence de réactions croisées entre différents corticostéroïdes, même appartenant à une famille identique. De manière identique, certains patients, allergiques à l'hydrocortisone et la méthylprednisolone (estérifiées ou non) tolèrent la prednisolone et/ou prednisone,

appartenant pourtant à la même famille de corticostéroïdes (groupe A) [27,115–117].

Burgdorff et al. [57] ont, quant à eux, décrit le cas d'un patient allergique au méthylprednisolone sodium succinate présentant des réactions croisées avec toutes les molécules porteuses de ce même ester succinate. Les tests cutanés et les épreuves de réintroduction avec d'autres corticostéroïdes sans cet ester particulier ou porteur d'un autre type de substitution en C21 étaient strictement négatifs. D'autres auteurs confirment l'absence de réactions croisées entre les corticostéroïdes porteurs de cet ester et les molécules porteuses d'autres esters (ester phosphate par exemple) ou aux formes non estérifiées d'hydrocortisone ou de méthylprednisolone [118–120].

L'inverse est également possible ; par exemple, réaction allergique aux molécules natives d'hydrocortisone et de méthylprednisolone et non aux sels sodiques succinate correspondants [121].

Plusieurs études ont montré une excellente tolérance de molécules halogénées type bêtaméthasone ou dexaméthasone chez des patients allergiques aux esters succinate d'hydrocortisone et de méthylprednisolone [116,117,122–124]. Deux auteurs ont par ailleurs mis en évidence l'absence de réactivité croisées entre bêtaméthasone et dexaméthasone (molécules de structure chimique identique, ne différant que par la position

alpha ou bêta du groupement méthyle en C16) lors de réactions allergiques immédiates [125,126].

L'hypersensibilité immédiate aux corticostéroïdes semble donc être une entité très hétérogène. Certains patients ont des réactions au stéroïde lui-même, d'autres plus spécifiquement à un dérivé estérifié. Il apparaît toutefois que les esters succinate d'hydrocortisone et de méthylprednisolone sont les molécules les plus fréquemment impliquées dans les réactions d'hypersensibilité immédiate, tandis que les dérivés halogénés ne le sont que très rarement.

8.4.2. Réactions retardées

Il est extrêmement difficile d'analyser les cas publiés dans la littérature tant les nomenclatures utilisées pour décrire les réactions observées sont variées et les bilans utilisés pour confirmer le diagnostic sont peu standardisés.

9. Conclusion

L'hypersensibilité allergique aux corticostéroïdes n'est pas un phénomène exceptionnel dans la pratique dermatologique, la peau étant la principale voie de sensibilisation vis-à-vis de ces molécules. Les réactions d'hypersensibilité retardée sont par ailleurs nettement plus fréquentes que les réactions d'hypersensibilité immédiate. Toutefois, les corticostéroïdes, de par leur effet anti-inflammatoire, peuvent masquer les signes cliniques d'allergie mais aussi rendre l'interprétation des tests cutanés extrêmement difficile. C'est ainsi que l'allergie aux corticostéroïdes, et a fortiori leurs réactions croisées, restent largement méconnues d'un grand nombre de cliniciens parmi lesquels beaucoup sont prescripteurs de ces médicaments, non seulement topiques mais également systémiques.

De plus, en raison de la fréquence des réactions croisées entre molécules chimiquement proches, nombreux sont les patients, reconnus comme allergiques, qui reçoivent malgré tout un corticostéroïde qu'ils ne tolèrent pas.

Certaines molécules appartenant aux groupes A, B et D2 (esters labiles) sont davantage aptes à induire une sensibilisation que d'autres (par exemple les corticostéroïdes du groupe D1).

La classification ABCD et sous-classification D1, D2, ainsi que ses récentes propositions d'ajustement, bien que précieuses dans l'orientation du choix d'une molécule de remplacement, ne pourront toutefois jamais se substituer à une évaluation individuelle systématique pour chaque patient.

Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer la validité de cette classification lors des réactions immédiates ou retardées aux corticostéroïdes administrés par voie systémique.

Conflit d'intérêt

Les auteurs n'ont pas transmis de conflit d'intérêt.

Références

- [1] Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatic arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1949;24:181.
- [2] Sulzberger MB, Witten VH. Preliminary and short reports. The effect of topically applied compound F in selected dermatoses. *J Invest Dermatol* 1952;19:101–2.
- [3] Lauerma A. Contact hypersensitivity to glucocorticosteroids. *Am J Contact Dermat* 1992;31:112–32.
- [4] Burckhardt W. Kontaktekzem durch hydrocortisone. *Hautarzt* 1959;10:42–3.
- [5] Kooij R. Hypersensitivity to hydrocortisone. *Br J Dermatol* 1959;71:392–4.
- [6] Kendall PH. Untoward effects following local hydrocortisone injection. *Ann Phys Med* 1958;4:170–5.
- [7] Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions – new concepts. *Clin Exp Allergy* 2007;37:989–99.
- [8] Allergie et hypersensibilité. In: Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchi MT editors. *Immunobiologie* 2^e Ed. De Boeck, 2003:471–500.
- [9] Rozieres A, Hennino A, Rodet K, Gutowski MC, Gunera-Saad N, Berard F, et al. Detection and quantification of drug-specific T cells in penicillin allergy. *Allergy* 2009;64:534–42.
- [10] Beeler A, Zaccaria L, Kawabata T, Gerber BO, Pichler WJ. CD69 upregulation on T cells as an in vitro marker for delayed-type drug hypersensitivity. *Allergy* 2008;63:181–8.
- [11] Baeck M, Marot L, Nicolas JF, Pilette C, Tennstedt D, Goossens A. Allergic hypersensitivity to topical and systemic corticosteroids: A review. *Allergy* 2009;64:978–94.
- [12] Baeck M, Chemelle JA, Terreux R, Drieghe J, Goossens A. Delayed hypersensitivity to corticosteroids in a series of 315 patients: Clinical data and patch test results. *Contact Dermatitis* 2009;61:163–75.
- [13] Baeck M, Pilette C, Drieghe J, Goossens A. Allergic contact dermatitis to inhalation corticosteroids. *Eur J Dermatol* 2010;20:1–7.
- [14] Baeck M, Goossens A. Patients with airborne sensitization/contact dermatitis from budesonide-containing aerosols “by proxy”. *Contact Dermatitis* 2009;1:1–8.
- [15] Lauerma AI. Occupational contact sensitization to corticosteroids. *Contact Dermatitis* 1998;39:328–9.
- [16] Karsh J, Yang WH. An anaphylactic reaction to intra-articular triamcinolone: A case report and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:254–8.
- [17] Nakamura H, Matsuse H, Obase Y, Mitsuta K, Tomari S, Saeki S, et al. Clinical evaluation of anaphylactic reactions to intravenous corticosteroids in adult asthmatics. *Respiration* 2002;69:309–13.
- [18] Kamm GL, Hagemeyer KO. Allergic type reactions to corticosteroids. *Ann Pharmacother* 1999;33:451–60.
- [19] Just N, Nyunga M, Lelong J, Wallaert B. Immediate allergy to oral corticosteroids. *Rev Med Interne* 2005;26:331–4.
- [20] Matura M, Goossens A. Contact allergy to corticosteroids. *Allergy* 2000;55:698–704.
- [21] Wilkinson SM, Morrey K, Hollowood K, Heagerty AH, English JSC. HLA-A,B and DR antigens in hydrocortisone contact hypersensitivity. *Contact Dermatitis* 1993;28:295–7.
- [22] Bennett ML, Fountain JM, McCarty MA, Sherertz EF. Contact allergy to corticosteroids in patients using inhaled or intranasal corticosteroids for allergic rhinitis or asthma. *Am J Contact Dermat* 2001;12:193–6.
- [23] Isaksson M. Skin reactions to inhaled corticosteroids. *Drug Saf* 2001;24:369–73.
- [24] Isaksson M, Bruze M, Hörnblad Y, Svenonius E, Wihl JA. Contact allergy to corticosteroids in asthma/rhinitis patients. *Contact Dermatitis* 1999;40:327–8.
- [25] Malik M, Tobin AM, Shanahan F, O'Morain C, Kirby B, Bourke J. Steroid allergy in patients with inflammatory bowel disease. *Br J Dermatol* 2007;157:967–9.
- [26] Klein-Gitelman AS, Pachman LM. Intravenous corticosteroids: Adverse reactions variable than expected in children. *J Rheumatol* 1998;25:1995–2002.
- [27] Freymond N, Catelain A, Queille E, Augéy F, Nicolas JF. Allergic reaction to methylprednisolone. *Rev Med Interne* 2003;24:698–700.
- [28] Le Coz CJ. Hypersensitivity to corticosteroids. *Ann Dermatol Venerol* 2002;129:346–7.

- [29] Dooms-Goossens A, Degreef H. Clinical aspects of contact allergy to corticosteroids. *Dermatology* 1994;189:54–5.
- [30] Dooms-Goossens A. Corticosteroid contact allergy: A challenge to patch testing. *Am J Contact Dermatitis* 1993;4:120.
- [31] Goh CL. Cross sensitivity to multiple topical corticosteroids. *Contact Dermatitis* 1989;20:65–7.
- [32] Rodriguez-Serna M, Silvestre JF, Quecedo E, Martinez A, Miguel FJ, Gauchia R. Corticosteroid allergy: Report of 3 unusually acute cases. *Contact Dermatitis* 1996;35:361–2.
- [33] Stingeni I, Caraffini S, Assalve D, Lapomarda V, Lisi P. Erythema-multiforme-like contact dermatitis from budesonide. *Contact Dermatitis* 1996;34:154–5.
- [34] Stingeni L, Hansel K, Lisi P. Morbilliform erythema-multiforme-like eruption from desoxymethasone. *Contact Dermatitis* 1996;35:363–4.
- [35] Miranda-Romero A, Sanchez-Sambucety P, Bajo C, Martinez M, Garcia-Munoz M. Genital oedema from contact allergy to prednicarbate. *Contact Dermatitis* 1998;38:228–9.
- [36] Rietschel RL. Photocontact dermatitis to hydrocortisone. *Contact Dermatitis* 1978;4:334–7.
- [37] Mathias CGT, Robertson DB. Delayed hypersensitivity to a corticosteroid suspension containing methylprednisolone. Two cases of conjunctival inflammation after retrobulbar injection. *Arch Dermatol* 1985;121:258–61.
- [38] Monk BE, Skipper D. Allergy to topical corticosteroids in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003;52:597.
- [39] Dooms-Goossens A. Allergy to inhaled corticosteroids: A review. *Am J Contact Dermat* 1995;6:1–3.
- [40] Gonzalo Garijo MA, Bobabilla Gonzalez P. Cutaneous-mucosal allergic contact reaction due to topical corticosteroids. *Allergy* 1995;50:833–6.
- [41] Bircher AJ, Pelloni F, Langauer Messmer S, Muller D. Delayed hypersensitivity reactions to corticosteroids applied to mucous membranes. *Br J Dermatol* 1996;135:310–3.
- [42] Isaksson M, Bruze M, Wihl JA. Contact allergy to budesonide and perforation of the nasal septum. *Contact Dermatitis* 1997;37:133.
- [43] Pirker C, Mistic, Frosch PJ. Angioedema and dysphagia caused by contact allergy to inhaled budesonide. *Contact Dermatitis* 2003;49:77–9.
- [44] Callens A, Vaillant L, Machel L, Pelucio-Lopez C, de Calan S, Lorette G. Contact stomatitis from tixocortol pivalate. *Contact Dermatitis* 1993;29:161.
- [45] Clark RJ. Exacerbation of asthma after nebulised beclomethasone dipropionate. *Lancet* 1986;6:574–5.
- [46] Mc Divern DV, Macfarlane JT. Severe bronchoconstriction after inhalation of budesonide. *Br Med J* 1984;288:447.
- [47] Miranda A, Garcia JJ, Torres MJ, Del Cano A, Rondon C, Aguilar MJ, et al. Bronchospasm reaction induced by inhaled budesonide. *Allergy* 1993;48:148.
- [48] Lauerma A, Kiistala R, Makinen-Kiljunen S, Haahtela T. Allergic skin reaction after inhalation of budesonide. *Clin Exp Allergy* 1993;23:232–3.
- [49] Fuchs T, Uter W, Sprotte U. Urticaria due to budesonide – late phase IgE dependent reaction? *Allergologie. Jahrgang* 1991;14:234–8.
- [50] Ponten A. Airborne occupational contact dermatitis caused by extremely low concentrations of budesonide. *Contact Dermatitis* 2006;55:121–4.
- [51] Amin N, Brancaccio R, Cohen D. Cutaneous reactions to injectable corticosteroids. *Dermatitis* 2006;17:143–6.
- [52] Valsecchi R, Reseghetti A, Leghissa P, Cologni L, Cortinovis R. Erythema-multiforme-like lesions from triamcinolone acetonide. *Contact Dermatitis* 1998;38:362–3.
- [53] Lopez-Serrano MC, Moreno-Ancillo A, Contreras J, Ortega N, Cabanas R, Barranco P, et al. Two cases of specific adverse reactions to systemic corticosteroids. *Invest Allergol Clin Immunol* 1998;6:324–7.
- [54] Mace S, Vadas P, Pruzanski W. Anaphylactic shock induced by intra-articular injection of methylprednisolone acetate. *J Rheumatol* 1997;24:1191–4.
- [55] Fernandez de corres L, Urrutia I, Audicana M, Echechipia S, Gastaminza G. Erythroderma after intravenous injection of methylprednisolone. *Contact Dermatitis* 1991;25:68–70.
- [56] Armingaud P, Martin L, Wierzbicka E, Esteve E. Baboon syndrome due to polysensitization with corticosteroids. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:675–7.
- [57] Burgdorff T, Venelmalm L, Vogt T, Landthaler M, Stolz W. IgE mediated anaphylactic reaction induced by succinate ester of methylprednisolone. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:425–8.
- [58] Pryse-Phillips WEM, Chandra RK, Rose B. Anaphylactoid reaction to methylprednisolone pulsed therapy for multiple sclerosis. *Neurology* 1984;34:1119–21.
- [59] Räsänen L, Tarvainen K, Makinen-Kijunen S. Urticaria to hydrocortisone. *Allergy* 2001;56:352–3.
- [60] Fernandez S, Reano M, Vives R. 6-methylprednisolone-induced bronchospasm. *Allergy* 1997;52:780–2.
- [61] Freedman MD, Schocker AL, Chapel N, Gerber JG. Anaphylaxis after intravenous methylprednisolone administration. *JAMA* 1981;245:607–8.
- [62] King RA. A severe anaphylactoid reaction to hydrocortisone. *Lancet* 1960;2:1093–4.
- [63] Isaksson M, Brandao FM, Bruze M, Goossens A. Recommendation to include budesonide and tixocortol pivalate in the European standard series. *Contact Dermatitis* 2000;43:41–63.
- [64] Isaksson M, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Bruze M, Camarsa J, et al. Patch testing with corticosteroid mixes in Europe: A Multicentre Study of the EECDRG. *Contact Dermatitis* 2000;42:27–35.
- [65] Wilkinson SM, Beck MH. Corticosteroid contact hypersensitivity: What vehicle and concentration? *Contact Dermatitis* 1996;34:305–8.
- [66] Isaksson M, Beck MH, Wilkinson SM. Comparative testing with budesonide in petrolatum and ethanol in a standard series. *Contact Dermatitis* 2002;47:123–4.
- [67] Isaksson M, Grubberger B, Persson L, Bruze M. Stability of corticosteroid patch test preparations. *Contact Dermatitis* 2000;42:144–8.
- [68] Isaksson M, Bruze M. Late patch-test reactions to budesonide need not be a sign of sensitization induced by the test procedure. *Am J Contact Dermat* 2003;14:154–6.
- [69] Isaksson M, Bruze M, Björkner B, Hindsen M, Svensson L. The benefit of patch testing with a corticosteroid at a low concentration. *Am J Contact Dermat* 1999;10:31–3.
- [70] Isaksson M, Bruze M, Goossens A, Lepoittevin JP. Patch testing with budesonide in serial dilutions: The significance of dose, occlusion time and reading time. *Contact Dermatitis* 1999;40:24–31.
- [71] Isaksson M, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Bruze M, Diepgen T, et al. Patch testing with budesonide in serial dilutions. A multicentre study of the EECDRG. *Contact Dermatitis* 2000;42:352–4.
- [72] Isaksson M, Bruze M, Matura M, Goossens A. Patch testing with low concentrations of budesonide detects contact allergy. *Contact Dermatitis* 1997;37:241–2.
- [73] Isaksson M. Corticosteroid contact allergy – the importance of late readings and testing with corticosteroids used by the patients. *Contact Dermatitis* 2007;56:56–7.
- [74] Weber F, Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Danchin A, Schmutz JL. Unusual clinical presentation in a case of contact dermatitis due to corticosteroids diagnosed by ROAT. *Contact Dermatitis* 2001;44:105–6.
- [75] Seukeran DC, Wilkinson SM, Beck MH. Patch testing to detect corticosteroid allergy: Is it adequate? *Contact dermatitis* 1997;36:127–30.
- [76] Wilkinson SM, English JS. Patch tests are poor detectors of corticosteroid allergy. *Contact Dermatitis* 1992;26:67–8.
- [77] Degreef H, Dooms-Goossens A. The new corticosteroids: Are they effective and safe? *Dermatol Ther* 1993;11:155–60.
- [78] Murieta-Aguttes M, Michelen V, Leynadier F, Duarte-Risselin C, Halpern GM, Dry J. Systemic allergic reactions to corticosteroids. *J Asthma* 1991;28:329–39.
- [79] Patterson D, Yunginger J, Dunn W, Jones R, Hunt L. Anaphylaxis induced by the carboxymethylcellulose component of injectable triamcinolone acetonide suspension (Kenalog). *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:163–6.
- [80] Nancey S, Freymond N, Catelain A, Cousin F, Rozieres A, Nicolas JF. Effects of local corticosteroids on acute experimental urticaria. *Eur J Dermatol* 2004;14:323–6.
- [81] 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;58:854–63.

- [82] Buettiker U, Keller M, Picheler WJ, Braathen LR, Yamalkar N. Oral prednisolone induced acute generalized exanthematous pustulosis due to corticosteroids of group A confirmed by epicutaneous testing and lymphocyte transformation tests. *Dermatology* 2006;213:40–3.
- [83] Comaish S. A case of hypersensitivity to corticosteroids. *Br J Dermatol* 1969;81:919–25.
- [84] Wilkinson SM, English JSC, Matthey DL. In vitro evidence of delayed-type hypersensitivity to hydrocortisone. *Contact dermatitis* 1993;29:241–5.
- [85] Braathen SR, Thorsby E. Human epidermal langerhans cells are more potent than blood monocytes in inducing some antigen-specific T cell responses. *Br J Dermatol* 1983;108:139–46.
- [86] Lauerma A, Rasanen L, Reunala T, Reitamo S. Langerhans cells but not monocytes are capable of antigen presentation in vitro in corticosteroid contact hypersensitivity. *Br J Dermatol* 1990;123:699–705.
- [87] Ebo D, Dombrecht E, Bridts C, Aerts N, De Clerck L, Stevens W. Combined analysis of intracellular signalling and immunophenotype of human peripheral blood basophils by flow cytometry: A proof of concept. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1668–75.
- [88] Reynolds J. The extra Pharmacopeia. In: Martindale, editor. *Corticosteroids*. 29th ed, London: The Pharmaceutical Press; 1989. p. 872–902.
- [89] Bundgaard H. The possible implication of steroid-glyoxal degradation products in allergic reactions to corticosteroids. *Arch Pharm Chem* 1980;8:83–90.
- [90] Fleischer D. Chemical stability of pharmaceuticals: A handbook for pharmacists. In: Connors KA, Amidon GL, Stella VJ, editors. *Hydrocortisone*. New York: John Wiley and sons; 1986. p. 483–90.
- [91] Matura M, Lepoittevin JP, Arbez-Gindre C, Goossens A. Testing with corticosteroid aldehydes in corticosteroid sensitive subjects (preliminary results). *Contact Dermatitis* 1998;38:106–8.
- [92] Dooms-Goossens A. Is there a relationship between contact allergy to alcohols and contact allergy to corticosteroids? *Eur J Dermatol* 1993;3:713.
- [93] Kuligowski ME, Chang A, Van Baar H. Contact allergy to alcohols with coexisting hypersensitivity to corticosteroids. *Eur J Dermatol* 1993;3:183–6.
- [94] Wilkinson SM, Jones MF. Corticosteroid usage and binding to arginine. Determinants of corticosteroid hypersensitivity. *Br J Dermatol* 1996;135:225–30.
- [95] Berl V, Claudel E, Gerberick G, Lepoittevin JP. Allergic contact dermatitis to corticosteroids: A mechanistic study. *Contact Dermatitis* 2008;58:10.
- [96] Isaksson M, Bruze M. Corticosteroid cross reactivity. *Contact Dermatitis* 2003;49:53–4.
- [97] Hausen BM, Foussereau J. The sensitizing capacity of tixocortol pivalate. *Contact Dermatitis* 1988;18:63–4.
- [98] Bruze M, Björkner B, Dooms-Goossens A. Sensitization studies with mometasone furoate, tixocortol pivalate and budesonide in the guinea pig. *Contact Dermatitis* 1996;34:161–4.
- [99] Coopman S, Degreef H, Dooms-Goossens A. Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. *Br J dermatol* 1989;121:27–34.
- [100] Lepoittevin JP, Drieghe J, Dooms-Goossens A. Studies in patients with corticosteroid contact allergy: Understanding cross-reactivity among different steroids. *Arch Dermatol* 1995;131:31–7.
- [101] Dooms-Goossens A, Lepoittevin JP. Studies on the contact allergenic potential of mometasone furoate: A clinical and molecular study. *Eur J Dermatol* 1996;6:339–40.
- [102] Goossens A, Huygens S, Matura M, Degreef H. Fluticasone propionate: A rare contact sensitizer. *Eur J Dermatol* 2001;11:29–34.
- [103] Isaksson M, Bruze M, Lepoittevin JP, Goossens A. Patch testing with serial dilutions of budesonide, its R and S diastereomers, and potentially cross-reacting substances. *Am J Contact Dermat* 2001;12:170–6.
- [104] Schoenmakers A, Vermorken A, Degreef H, Dooms-Goossens A. Corticosteroid or steroid allergy? *Dermatitis* 1992;26:159–62.
- [105] Lamb SR, Wilkinson SM. Contact allergy to progesterone and estradiol in a patient with multiple corticosteroid allergies. *Dermatitis* 2004;15:78–81.
- [106] Wilkinson SM, Beck MH. The significance of positive patch tests to 17-hydroxyprogesterone. *Contact Dermatitis* 1994;30:302–3.
- [107] Ingber A, Trattner A, David M. Hypersensitivity to an estrogen – progesterone preparation and possible relationship to autoimmune progesterone dermatitis and corticosteroid hypersensitivity. *J Dermatolog Treat* 1999;10:139.
- [108] Wilkinson SM. Corticosteroid cross-reactions: An alternative view. *Contact Dermatitis* 2000;42:59–63.
- [109] Wilkinson SM, Hollis S, Beck MH. Reactions to other corticosteroids in patients with allergic contact dermatitis to hydrocortisone. *Br J Dermatol* 1995;132:766–77.
- [110] Block H, Holliday AK. *Modern physical chemistry*. London: Butterworths; 1973.
- [111] Isaksson M. Systemic contact allergy to corticosteroids revisited. *Contact Dermatitis* 2007;57:386–8.
- [112] Dajani BM, Sliman NA, Shubair KS, Hamzeh YS. Bronchospasm caused by intravenous hydrocortisone sodium succinate (solu-cortef) in aspirin-sensitive asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:201–4.
- [113] Erstad BL. Severe cardiovascular adverse effect in association with acute, high dose corticosteroid administration. *Ann Pharmacother* 1989;23:1019–22.
- [114] Venturini M, Lobera T, Del Pozo MD, Gonzales I, Blasco A. Immediate hypersensitivity to corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:51–6.
- [115] Fulcher D, Katelaris C. Anaphylactoid reaction to intravenous hydrocortisone sodium succinate: A case report and literature review. *Med J Aust* 1991;154:210–4.
- [116] Sieck JO, Al-ohaly Y, Saour J, Khan M, Henriquez H. An allergic reaction to intravenous methylprednisolone administration. *Br J Clin Pract* 1990;44:723–5.
- [117] Rao KV, Andersen RC, O'Brien T. Successful renal transplantation in a patient with anaphylactic reaction to solu-medrol (methylprednisolone sodium succinate). *Am J Med* 1982;72:161–3.
- [118] Calogiuri GF, Muratore L, Netti E, Ventura MT, Ferrannini A, Tursi A. Anaphylaxis to hydrocortisone hemisuccinate with cross sensitivity to related compounds in a pediatric patient. *Br J Dermatol* 2004;151:707–8.
- [119] Laine-Cessac P, Moshinaly H, Gouello JP, Geslin P, Allain P. Severe anaphylactoid reaction to intravenous corticosteroid therapy. A case report. *Therapie* 1990;45:505–8.
- [120] Peces R, Gorostidi M, Azofra J, Sanchez L, Alvares J. Anaphylaxis following intravenous methylprednisolone sodium succinate in a renal transplant recipient. *Nephron* 1991;59:497–8.
- [121] Mendelson LM, Meltzer EO, Hamburger RN. Anaphylaxis-like reactions to corticosteroid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1974;54:125–31.
- [122] Mansfield LE, Ting S, Haverly RW. Anaphylaxis caused by the sodium succinate ester of hydrocortisone and methylprednisolone. *J Asthma* 1986;23:81–3.
- [123] Ventura MT, Calogiuri GF, Matino MG, Dagnello M, Buquicchio R, Foti C, et al. Alternative glucocorticoids for use in case of adverse reaction to systemic glucocorticoids: A study on 10 patients. *Br J Dermatol* 2003;148:139–41.
- [124] Escribano-Rodriguez M, Gonzalez-Pol J, Munoz-Bellido F, De la Calle Toral A, Velazquez-Amor E, Conde-Hernandez J. Immediate reaction to methylprednisolone with tolerance of other corticosteroids. *Allergy* 1997;52:677–8.
- [125] Erdmann SM, Abuzahra F, Merck HF, Schroeder A, Baron JM. Anaphylaxis induced by glucocorticoids. *J Am Board Fam Pract* 2005;18:143–6.
- [126] Ventura MT, Sanapo F, Calogiuri GF, Satriano F. Anaphylaxis induced by intramuscular betamethasone disodium phosphate: Reflections on a clinical case. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007;20:387–91.