

Allergie immédiate aux corticoïdes

J.L. Bourrain*

Allergologie – photobiologie, département pluridisciplinaire de médecine, CHU, BP 217 X, 38043 Grenoble, France

Résumé

Il est maintenant bien connu que les corticostéroïdes peuvent induire des réactions allergiques. Les eczémas de contact aux dermocorticoïdes sont à la fois les allergies les plus fréquentes et les mieux connues. En revanche, les manifestations immédiates, anaphylactiques ou anaphylactoïdes sont tout à fait exceptionnelles. Les patients asthmatiques, intolérants à l'aspirine ainsi que les insuffisants rénaux seraient, d'après les publications, les plus à risque de tels accidents. Les symptômes rapportés sont des bronchospasmes, des urticaires, des angio-œdèmes, voire de véritables chocs. Les mécanismes ne sont pas toujours très clairs, et la nature anaphylactique n'est le plus souvent pas prouvée. Les molécules en causes sont très diverses, celles qui sont le plus souvent incriminées sont l'hydrocortisone, la méthylprednisolone et les formes esters. Les intradermoréactions paraissent être la méthode diagnostique la plus fiable. Enfin, il faut savoir que les allergies aux conservateurs sont plus fréquemment en cause que les corticoïdes eux-mêmes. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

allergie / choc anaphylactoïde / anaphylaxie / corticostéroïde

Summary – Immediate allergic reactions to glucocorticoids.

It is now well known that glucocorticoids could induce allergic symptoms. Contact dermatitis induced by topical glucocorticoids is the most frequent manifestation. Immediate symptoms, by anaphylaxis or anaphylactoid mechanisms, are exceptional. Patients with asthma, nonsteroid anti-inflammatory intolerance and renal failure are risk factors for immediate allergy to glucocorticoids. The symptoms are asthma, urticaria, angioedema or shock. Hydrocortisone, methylprednisolone and esters are the most often accused. Diagnosis is based on the results of intradermic tests. But allergy to the preservatives are most frequent than glucocorticoid allergy. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

allergy / anaphylactoid shock / anaphylaxis / corticosteroid

L'utilisation des corticoïdes systémique remonte à une soixantaine d'années et leur utilisation topique à 1952. Après une période d'euphorie initiale, le monde médical s'est rapidement rendu compte de leurs nombreux effets secondaires aussi bien après administration locale que systémique. Cependant, les problèmes allergiques sont encore longtemps restés ignorés

ou minorés, bien que les premiers cas furent constatés dès les années 1950 [1]. Et bien que toute molécule étrangère au corps puisse provoquer une réponse immunologique, les corticostéroïdes ont pendant longtemps échappé à toute suspicion quant à leur pouvoir allergisant. Si les manifestations d'hypersensibilité retardée à type d'eczéma qui sont les plus fréquemment rencontrées sont maintenant bien connues, les allergies immédiates, même si elles sont

*Correspondance et tirés à part.

exceptionnelles, ne doivent pas être négligées car elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Il est difficile d'en apprécier une fréquence précise, en effet ces accidents restent tout à fait exceptionnels et les publications les concernant ne rapportent pour la plupart que des cas ponctuels, et en tout moins d'une centaine de cas. La voie orale n'est pas la plus souvent utilisée à l'origine de ses accidents, au bénéfice des voies intraveineuses, intra-articulaires et, à un moindre degré intramusculaires [2-4]. À la différence des corticoïdes topiques responsables principalement des manifestations retardées à type d'eczéma, les corticoïdes systémiques sont moins fréquemment en cause, et les cas publiés appartiennent principalement au groupe des manifestations allergiques de nature immédiate. Étonnamment, un travail prospectif s'intéressant aux effets adverses des corticoïdes utilisés par voie intraveineuse à forte dose chez les enfants atteints de maladies rhumatismales a retrouvé une fréquence d'anaphylaxie de 0,5 %, mais ce travail ne concernait qu'une série de 213 enfants [5]. Ces accidents semblent plus souvent survenir chez des patients asthmatiques ou intolérants à l'aspirine, en particulier pour les bronchospasmes. Cette dernière notion est cependant discutée par certains auteurs qui n'ont pas retrouvé de réelle réactivité croisée par la pratique de tests de provocation [6]. Les insuffisants rénaux pourraient également être plus à risque [7].

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Si ces accidents sont exceptionnels, les symptômes déclenchés sont eux, en revanche, le plus souvent sévères. Ils appartiennent au groupe des manifestations anaphylactiques ou anaphylactoïdes [2, 3]. Il peut ainsi survenir principalement des bronchospasmes, mais également de façon isolée ou associés aux précédents des urticaires, des angio-œdèmes, voire de véritables chocs mettant en jeu le pronostic vital. Parfois, les signes cutanés sont moins clairement définis et c'est le terme de rash maculopapuleux qui est employé. Les symptômes surviennent le plus souvent très rapidement de quelques secondes à quelques minutes, plus rarement au cours des heures suivant l'administration du corticoïde incriminé. Si les manifestations systémiques sont de très loin les plus

fréquentes, des urticaires de contact seraient également possibles, à ne pas confondre avec un eczéma à un dermocorticoïde. La voie cutanée pourrait par ailleurs, pour certains auteurs, constituer une des voies possibles de sensibilisation [3, 8].

MÉCANISMES

Dans la très grande majorité des cas publiés, la nature anaphylactique n'est pas clairement prouvée, mais évoquée par les auteurs en raison de la nature des symptômes constatés, de la positivité des tests cutanés et de la rareté de ces accidents. Quelques publications auraient mis en évidence des IgE spécifiques vis-à-vis du succinate sodique de méthylprednisolone confirmant ainsi la nature anaphylactique des symptômes [2]. Dans un certain nombre d'observations maintenant anciennes, un mécanisme pseudoallergique a été évoqué dans la survenue de bronchospasme chez des personnes asthmatiques intolérantes à l'aspirine. Ces accidents ont été décrits lors d'injections par voie intraveineuse de succinate de corticoïde. Une intolérance a alors été évoquée en raison de la négativité des tests cutanés réalisés et de la constatation d'un effet dose dépendant [3, 9].

Il est donc vraisemblable que les mécanismes responsables soient mixtes et peut-être parfois intriqués. Pour certains patients, il apparaît probable que les symptômes seraient dus à une authentique allergie de type anaphylactique. Pour d'autre, il semblerait que l'on soit plus en face d'accidents anaphylactoïdes pour lesquels les mécanismes ne sont pas connus, mais pour lesquels l'existence d'un asthme ou d'une intolérance à l'aspirine constitueraient des facteurs de risque [2].

MOLÉCULES EN CAUSE

Les corticoïdes en cause sont très divers (*tableau I*). L'hydrocortisone et la méthylprednisolone paraissent

Tableau I. Corticoïdes responsables d'allergie immédiate.

Hydrocortisone et ses esters
Méthylprednisolone et ses esters
Prednisolone, prednisone
Dexaméthasone
Pivalate de tixocortol
Bétaméthasone
Triamcinolone acétonide
Budésonide

cependant représenter les deux molécules le plus souvent incriminées [7]. Il semblerait également que les formes esters de ces molécules utilisées par voie intraveineuse ou intra-articulaire aient été plus fréquemment mises en cause. Pour ce qui est du risque de réaction croisée, à la différence des eczémas de contact aux corticoïdes topiques, il n'y a pas de sensibilisation croisée clairement démontrée, même si quelques cas de polysensibilisation ont été publiés [10-12]. L'enquête allergologique doit donc porter sur plusieurs molécules de corticostéroïdes, afin de déterminer précisément quelles alternatives sont possibles [13], en allant même parfois jusqu'à s'appuyer sur une réintroduction systémique réaliste en milieu hospitalier.

DIAGNOSTIC

Il convient bien sûr comme pour toutes les suspicions d'allergies médicamenteuses d'être très précis dans le recueil des éléments de l'anamnèse, que ce soit pour les symptômes présentés, car trop souvent les caractéristiques séméiologiques sont très imprécises rendant l'analyse a posteriori très difficile à faire, mais aussi pour la chronologie des symptômes ainsi que des différentes prises médicamenteuses concomitantes, mais aussi précédentes et suivantes. En effet, une réintroduction même accidentelle reste un élément capital. Les tests cutanés permettent ensuite d'apporter des arguments positifs ou négatifs supplémentaires. Compte tenu que l'on cherche à mettre en évidence une allergie de type immédiat, on privilégie les tests entraînant une pénétration immédiate du produit testé suivi d'une lecture à 20 minutes, voire parfois semi-retardée, soit le prick-test et en cas de négativité l'intradermoréaction. Les prick-tests permettent en effet rarement le diagnostic, au contraire des intradermoréactions qui ont également dans cette indication une meilleure sensibilité qui resterait cependant médiocre, autour de 50 % de positifs dans les cas rapportés [2, 3, 14]. Il convient cependant d'être prudent dans leur réalisation autant que dans leur interprétation. Ces tests sont invasifs et leur réalisation doit donc être prudente en débutant par le test le moins invasif et à des concentrations faibles et progressivement croissantes. Ils ne sont pas standardisés et exposent assez facilement au risque de faux négatifs, comme cela a été constaté avec les succinates, mais aussi de faux positifs, dès que l'on teste à des concentrations peu diluées. Aussi,

les résultats de ces tests doivent toujours être confrontés aux éléments de l'anamnèse et éventuellement complétés d'une réintroduction médicamenteuse [15, 16].

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Autre cause non allergique

Une fois les symptômes authentifiés, des hypothèses non allergiques doivent être évoquées et éliminées. En effet, par exemple, la plupart des urticaires n'ont pas une origine allergique. Il est donc toujours très important d'analyser les antécédents des patients ainsi que tous les symptômes présentés et leur chronologie en fonction de prises médicamenteuses. Ainsi, un œdème de Quincke à moins de risque d'être d'origine allergique que lorsqu'il est associé à une urticaire ou un bronchospasme. De même, les urticaires dues à une allergie disparaissent rapidement lorsque l'exposition allergénique a cessé.

Autre cause allergique

Les symptômes allergiques n'ont guère de spécificité allergénique, il faut donc évoquer toutes les causes allergiques possibles. L'enquête allergologique doit ainsi rechercher tous les allergènes non médicamenteux, mais également porter sur l'ensemble des médicaments consommés. Enfin, au sein du médicament consommé, la molécule active n'est pas la seule qui puisse être en cause, et une allergie ou une intolérance aux additifs qui accompagne la molécule de corticoïde proprement dite est toujours possible. Il est même d'ailleurs communément admis que ces additifs sont plus souvent en cause au cours des manifestations immédiates que le stéroïde lui-même. Les plus fréquemment imputés sont la carboxyméthylcellulose en particulier présente dans les corticostéroïdes utilisés pour les infiltrations articulaires [11, 17], mais aussi l'alcool benzylique des corticoïdes en particulier retards [18]. Le métabisulfite de sodium reste également présent dans certaines préparations commercialisées et le sorbitan sesquioléate a été responsable d'une urticaire de contact dans une préparation commerciale de corticoïde [19].

En conclusion, s'ils sont exceptionnels les accidents « allergiques » aux corticostéroïdes ne doivent pas être négligés en raison des risques vitaux potentiels qu'ils entraînent. Et bien que les mécanismes

en cause, anaphylaxie ou pseudoallergie, ne soient pas clairement connus, une enquête allergologique bien conduite doit être effectuée tant pour confirmer le diagnostic que pour proposer une alternative thérapeutique à la molécule incriminée. Enfin, lors de l'administration de corticoïdes injectables, il faut prendre en compte les antécédents et les facteurs de risque du patient, et réaliser des injections lentes suivies d'une surveillance clinique médicale.

RÉFÉRENCES

- Moreno-Ancillo A, Martin-Munoz F, Martin-Barroso JA, Diaz-Pena JM, Ojeda JA. Anaphylaxis to 6-alpha-methylprednisolone in an eight-year-old child. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 97 : 1169-71.
- Laine-Cessac P, Moshinaly H, Gouello JP, Geslin P, Allain P. Réactions anaphylactoïdes graves après corticoïdes intraveineux. *Thérapie* 1990 ; 45 : 505-8.
- Reitamo S, Lauerma AI. Allergie aux corticoïdes. *Ann Dermatol Vénéréol* 1991 ; 118 : 557-64.
- Goossens A. Sensibilisation aux corticostéroïdes. Conséquences pour les traitements anti-inflammatoires. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1997 ; 37 : 634-40.
- Klein-Gitelman M, Pachman L. Intravenous corticosteroids : adverse reactions are more variable than expected in children. *J Rheumatol* 1998 ; 25 : 1995-2002.
- Feigenbaum P, Stevenson D, Simon R. Hydrocortisone sodium succinate does not cross-react with aspirin-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995 ; 96 : 545-8.
- Kamm GL, Hagmeyer KO. Allergic-type reactions to corticosteroids. *Ann Pharmacother* 1999 ; 33 : 451-60.
- Nettis E, Muratore L, Calogiuri G, Ferrannini A, Tursi A. Urticaria to hydrocortisone. *Allergy* 2001 ; 56 : 802-3.
- Asakawa H, Araki T, Imai I, Tsutsumi Y, Kawakami F. Skin tests of steroid allergy. *Allergy* 1999 ; 54 : 645-6.
- 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. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996 ; 6 : 324-7.
- 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.
- Borja JM, Galindo PA, Feo F, Gomez E. Urticaria to methylprednisolone sodium hemisuccinate. *Allergy* 2001 ; 56 : 791.
- Caduff C, Reinhart WH, Hartmann K, Kuhn M. Immediate hypersensitivity reactions to parenteral glucocorticoids ? Analysis of 14 cases. *Schweiz Med Wochenschr* 2000 ; 130 : 977-83.
- Mace S, Vadas P, Pruzanski W. Anaphylactic shock induced by intraarticular injection of methylprednisolone acetate. *J Rheumatol* 1997 ; 24 : 1191-4.
- Lauerma AI, Reitamo S, Maibach HI. Systemic hydrocortisone/cortisol induces allergic skin reactions in presensitized subjects. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 182-5.
- Polosa R, Prosperini G, Pintaldi L, Rey JP, Colombrita R. Anaphylaxis after prednisone. *Allergy* 1998 ; 53 : 330-1.
- 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 : 163-5.
- Vereken P, Birringer C, Knitellius AC, Herbaut D, Germaux MA. Sensitization to benzyl alcohol : a possible cause of 'corticosteroid allergy'. *Contact Dermatitis* 1998 ; 38 : 106.
- Hardy M, Maibach H. Contact urticaria syndrome from sorbitan sesquileate in a corticosteroid ointment. *Contact Dermatitis* 1995 ; 32 : 114.