

Sensibilisation aux corticostéroïdes Conséquences pour les traitements anti-inflammatoires

A. GOOSSENS

RÉSUMÉ

La fréquence des sensibilisations aux corticostéroïdes est sous-estimée et dépend de facteurs tels que le type et la dose du corticostéroïde utilisé, la connaissance de la nécessité d'identifier par des tests la sensibilité aux corticostéroïdes ainsi que celle des méthodes à appliquer. Les réactions allergiques sont surtout consécutives à l'usage topique des corticostéroïdes, mais aussi à leur emploi par inhalation ou par voie générale. Le tableau clinique peut être trompeur, de même que les patch-tests. En outre, fréquentes sont les réactions concomitantes et les réactions croisées.

MOTS-CLÉS : Dermate de contact – Corticostéroïdes.

SUMMARY

Sensitisation to corticosteroids. Consequences for anti-inflammatory therapy. – The frequency with which sensitisation to corticosteroids occurs is underrecognized, and depends on factors such as the type and amount of corticosteroid used, the awareness of the need to test for corticosteroid sensitivity and the methods used to do so. Topically applied corticosteroids, in particular, but also inhalation and systemic corticosteroids may cause allergic reactions. The clinical picture as well as the patch test reactions can be deceptive. Moreover, concomitant and cross-reactions are common.

KEY-WORDS : Contact dermatitis – Corticosteroids.

La dernière édition du Martindale, le livre de référence sur les médicaments, mentionne : « *On a rapporté quelques cas de réactions d'hypersensibilité et parfois d'anaphylaxie aux corticostéroïdes. Dans certains cas, la réaction est due à l'un des produits utilisés pour la fabrication de la préparation corticostéroïdienne* ». Quoique d'autres substances telles que des conservateurs et des excipients puissent jouer un rôle dans les réactions allergiques consécutives à l'emploi de ces préparations, cette déclaration est certainement en contradiction avec l'image donnée par la littérature dermatolo-

gique récente d'après laquelle l'allergie aux corticostéroïdes eux-mêmes, surtout utilisés en préparations topiques, est de plus en plus considérée comme un phénomène fréquent.

Les corticostéroïdes sont utilisés comme traitement de substitution dans l'insuffisance surrénalienne et sont aussi prescrits pour leurs effets anti-inflammatoires et immuno-suppresseurs dans une grande variété d'états pathologiques [1]. Cette dernière phrase exprime probablement la plus importante des raisons expliquant que les réactions aller-

Département de Dermatologie, Hôpital Universitaire, Katholieke Universiteit Leuven, 3000 LOUVAIN (Belgique).

Traduction du texte original. DOOMS-GOOSSENS AN. – Sensitisation to corticosteroids. Consequences for antiinflammatory therapy. *Drug Safety*, 1955, 13, 123-129.

Tirés à part : A. Goossens (adresse ci-dessus).

Reçu le 4 février 1997.

GOOSSENS A. – Sensibilisation aux corticostéroïdes. Conséquences pour les traitements anti-inflammatoires. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, 37 (5), 634-640.

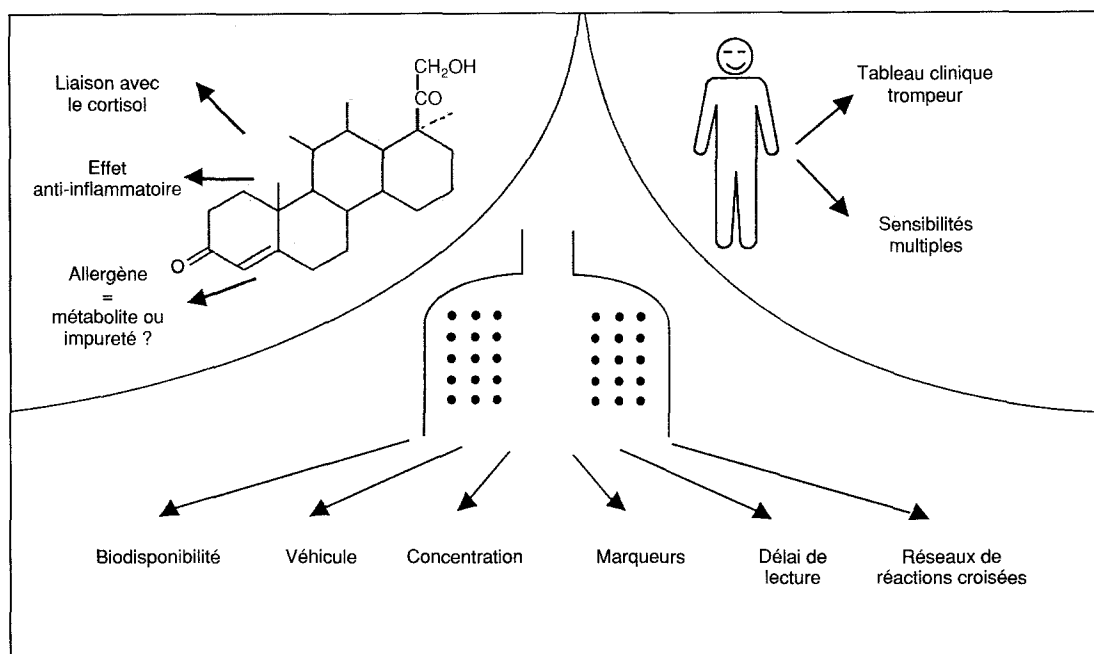


Fig. 1. – Les difficultés rencontrées dans la détection de l'allergie aux corticostéroïdes.

giques aux corticostéroïdes ne soient que si rarement soupçonnées. En outre, le tableau clinique atypique (généralement dermatite rebelle) offert par les patients allergiques aux corticostéroïdes, tout comme les nombreux pièges présentés par les patch-tests avec les corticostéroïdes constituent d'autres raisons importantes pour expliquer que l'allergie de contact aux corticostéroïdes ait été, jusqu'à présent, sous-estimée (fig. 1).

FACTEURS CONDITIONNANT LA FRÉQUENCE DES RÉACTIONS ALLERGIQUES DE CONTACT AUX CORTICOSTÉROÏDES.

On constate des différences considérables entre les estimations [4-8] de la fréquence des réactions allergiques aux corticostéroïdes : 2,9 p. cent [4], 4,1 p. cent, [5, 6] et 4,8 p. cent [7-8]. En fait plusieurs facteurs sont à considérer :

Le degré de suspicion de l'allergie aux corticostéroïdes

Beaucoup de dermatologistes n'acceptent pas encore la notion de la fréquence d'une telle allergie et par conséquent ne pratiquent que rarement,

sinon jamais, des tests épicutanés avec les corticostéroïdes. Il faut convenir que son tableau clinique peu spécifique n'encourage guère à le faire.

La quantité de corticostéroïdes employée dans un pays

En Belgique par exemple, l'application locale de corticostéroïdes est deux fois plus élevée *per capita* que dans les Pays-Bas, ce qui explique en partie la disparité entre les fréquences des allergies.

La nature des corticostéroïdes utilisés

Avec les corticostéroïdes « classiques », principalement les fluorés, rares sont les réactions allergiques. A l'expérience, ces substances se montrent moins sensibilisantes que d'autres, alors que des corticostéroïdes plus récemment mis sur le marché semblent avoir une plus grande potentialité allergénique. L'une des raisons pourrait être qu'ils sont souvent formulés dans le but d'une biodisponibilité optimale (p.o. l'utilisation de formes esters qui subissent souvent une bio-transformation dans la peau afin de devenir plus « biologiquement » actifs).

Différences dans les modalités de prescription

Dans notre expérience (mais on pourrait aussi bien proposer des preuves cliniques [11] et expérimentales [12]) les médicaments pour usage topique, corticostéroïdes compris, sont moins aptes à sensibiliser un patient atteint de psoriasis qu'un autre atteint d'eczéma : si un corticostéroïde comme le budésonide qui provoque assez souvent des réactions allergiques, n'est prescrit que pour le psoriasis, comme c'est la règle aux Pays-Bas, nous pensons qu'on risquerait moins de voir apparaître des réactions d'intolérance que dans les pays où il est aussi utilisé pour le traitement de l'eczéma, comme en Belgique.

La sélection des patients testés

On s'attend moins à rencontrer une sensibilisation aux corticostéroïdes dans une consultation de dermatites professionnelles que dans une consultation plus orientée vers les réactions allergiques aux produits cosmétiques et/ou pharmaceutiques. Par exemple, un patient porteur d'une dermite de stase et/ou d'un ulcère de jambe court un risque nettement plus élevé de voir apparaître une allergie aux corticostéroïdes [4, 13, 14]. De plus, ces patients présentent souvent des sensibilisations multiples à plusieurs composants pharmaceutiques comme la néomycine ou la lanoline. Il y a là un piège pour le dermatologue à la recherche des allergènes présents dans de telles préparations : on a tendance à se satisfaire d'avoir identifié un composant allergénique alors qu'en fait le patient peut être sensibilisé à plusieurs, y compris le corticostéroïde lui-même.

Les méthodes utilisées pour déceler les sensibilisations aux corticostéroïdes

C'est non seulement la nature du produit, mais aussi la méthode des tests qui est importante car les choix de la concentration et du véhicule peuvent être inadéquats. La survenue de tests épicutanés faussement négatifs a conduit certains investigateurs à faire des tests intra-dermiques pour rechercher les allergies à l'hydrocortisone aussi bien qu'à d'autres corticostéroïdes [7].

Problèmes posés par la lecture des résultats des tests :

Un certain nombre de facteurs liés de façon générale à l'action pharmacologique des corticostéroïdes peuvent compliquer la lecture des résultats

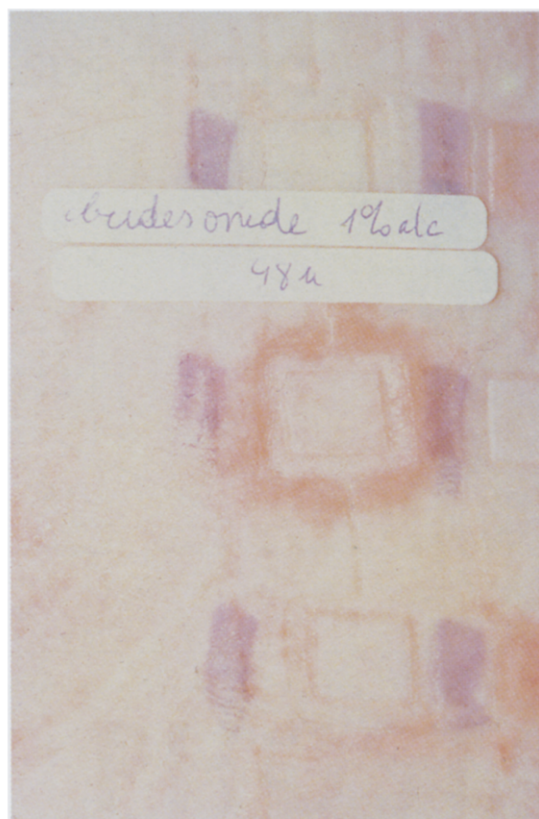


Fig. 2. – « L'effet de bordure » à la lecture, au 2^e jour, d'une réaction positive au budésonide (1 % dans l'alcool).

tats des tests, tels que réactions faussement négatives, effets de vaso-constriction et de vaso-dilatation et « effet de bordure » (fig. 2) [2,3] qui est une réaction eczémateuse exclusivement visible sur la bordure du site du test épicutané, surtout lors de la première lecture. Ce qui se produit probablement, c'est que l'inflammation est encore supprimée au milieu du site où la concentration du corticostéroïde est la plus forte, tandis qu'autour de la bordure du site, le corticostéroïde diffuse à travers la peau et les faibles concentrations permettent à l'effet allergénique de prévaloir.

RÉACTIONS CROISÉES

Nombreuses sont les molécules de corticostéroïdes qui ont été reconnues capables de provoquer des réactions allergiques de contact ; d'autre part la plupart des patients sensibilisés aux corticostéroïdes réagissent à plusieurs corticostéroïdes – ce qui pourrait s'expliquer en partie par le fait que presque tous ces patients ont utilisé un grand

nombre de corticostéroïdes, au risque d'induire des sensibilisations concomitantes. Des réactions croisées cependant peuvent aussi se produire. Une preuve irréfutable de l'existence de ces réactions croisées est fournie par les réactions aux corticostéroïdes non commercialisés comme le budésonide (à ses débuts) et le prednicarbate. Toutefois il ne faut pas perdre de vue que, ici aussi, le véhicule du test épicutané est capital pour ne pas passer à côté de molécules aptes à donner une allergie croisée si les réactions sont faussement négatives. C'est pour cette raison que Wilkinson et son équipe [15] ont utilisé des tests intra-dermiques pour détecter l'allergie aux corticostéroïdes : cette méthode évite non seulement les problèmes de pénétration, mais aussi ceux qui sont liés au métabolisme cutané (ce qui pourrait être un désavantage également...).

Les études d'allergie croisée sont précieuses du point de vue scientifique parce qu'elles permettent d'obtenir des informations sur la structure moléculaire des déterminants antigéniques. En outre elles rendent possible l'identification des agents de détection (marqueurs de l'allergie de contact aux corticostéroïdes) et des substances que les patients allergiques aux corticostéroïdes peuvent utiliser sans risque.

Après avoir analysé statistiquement les cas rapportés dans la littérature et nos propres cas jusqu'en 1988, Coopman et coll. [16] ont avancé que les réactions croisées se produisaient principalement dans certains groupes de corticostéroïdes :

- **Groupe A** : hydrocortisone, pivalate de tixocortol (la partie pivalate se scinde facilement dans le peau pour libérer le tixocortol qui diffère seulement de l'hydrocortisone par la présence d'un groupe SH- au lieu d'un groupe OH en position C-21), etc.
- **Groupe B** : triamcinolone acétonide, amcinonide, etc.
- **Groupe C** : bêtaméthasone, dexaméthasone, etc.
- **Groupe D** : hydrocortisone - 17 - butyrate, clo-bétasone - 17 - butyrate, etc.

Ces constatations cliniques furent pleinement confirmées par une étude de l'analyse conformationnelle des structures électroniques des corticostéroïdes. Les groupes A, B et D (fig. 3) furent trouvés parfaitement homogènes à l'intérieur de chaque groupe en termes de structures moléculaires, tandis que des différences significatives étaient observées entre les groupes [17] (le groupe C ne diffère pas significativement à cet égard du groupe A). Cette étude reposait sur 2 hypothèses : la première étant que tous les corticostéroïdes devaient interagir avec les protéines de façon identique ; la deuxième, basée sur des

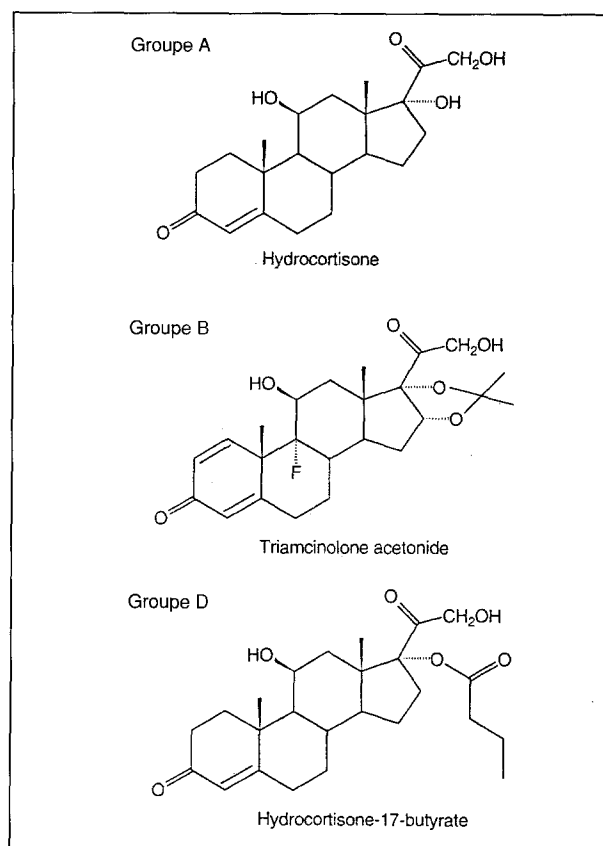


Fig. 3. - Exemples des structures chimiques des corticostéroïdes des groupes A, B et D.

notions chimiques, étant que les esters en position 21 sont facilement hydrolysés pour donner un alcool libre, tandis que les esters en position 17 sont plus résistants à l'hydrolyse à cause d'une forte liaison stérique. Que des substitutions en position C-21 soient sans effet sur la survenue d'une réaction positive à l'hydrocortisone a été également avancé par Wilkinson et English [18] qui ont suggéré que la chaîne latérale C-17 est impliquée dans une liaison protéinique. Ceci était basé sur l'hypothèse de Bundgaard [19] portant sur la possibilité d'une dégradation oxydative à C-17 en glyoxals stéroïdiens. De plus, ces auteurs suggèrent que les boucles A et C sont également importantes pour la détermination de réactions croisées entre les corticostéroïdes.

Cependant, à notre avis, ils peuvent avoir une influence sur l'aptitude des corticostéroïdes à pénétrer dans la peau ou à être métabolisés, mais pas nécessairement sur la nature du déterminant antigénique lui-même.

Cette récente étude indiquait de plus que budésonide, hydrocortisone et pivalate de tixocortol détectaient des groupes différents de patients allergiques aux corticostéroïdes. En 1986, on avait

d'abord suggéré que des réactions croisées pouvaient se produire entre hydrocortisone et pivalate de tixocortol [20] et ceci fut ultérieurement confirmé par Wilkinson et coll. en 1991 [15]. L'analyse conformationnelle a mis en évidence des analogies de structure de ces molécules de corticostéroïdes. De plus le budésonide est un bon agent de détection non seulement pour d'autres acétonides comme l'amcinonide (groupe B), mais aussi pour quelques esters du groupe D comme le butyrate d'hydrocortisone et le dipropionate d'alclométasone. Le comportement spécial du budésonide s'explique parfaitement par sa structure moléculaire qui est unique. En effet le budésonide est virtuellement un mélange à parties égales de 2 diastéréo-isomères que l'on peut désigner comme isomères R- ou S- en rapport avec la configuration R- et S- du centre acétyl asymétrique. L'isomère R- permet au budésonide de mimer les acétonides tandis que l'isomère S- mime la poche hydrophobique des molécules du groupe ester [17].

PRÉPARATIONS POUR APPLICATION TOPIQUE

Les premiers cas d'allergie de contact provoquée par applications topiques d'hydrocortisone furent publiés en 1959 par Burckhardt [21] et Kooij [22]. Puis Church [23] démontra que des impuretés pouvaient aussi être en cause et décrivit un cas de sensibilité à une crème due à l'acétate d'hydrocortisone 21-diolacétate, un précurseur de l'hydrocortisone acétate. Cependant la littérature sur l'allergie de contact aux molécules de corticostéroïdes elles-mêmes s'est régulièrement enrichie et est devenue particulièrement importante dans les 5 dernières années [6, 18, 13].

Quoique ne soit pas rare la sensibilisation à l'hydrocortisone elle-même (jusqu'à 4,8 p. cent des patients ayant une dermite de contact de type allergique [15]), dans notre expérience [10, 13], les réactions par allergie de contact semblent survenir principalement avec les plus récents corticostéroïdes (non fluorés). Ces nouveaux produits, malgré leur pénétration plus facile dans la peau sont considérés comme ayant moins d'effets locaux « classiques » (comme la rosacée et l'atrophie) – quoique tous les auteurs ne soient pas d'accord là-dessus [24] –, aussi bien que moins d'effets systémiques [25]. Les substances comme le pivalate de tixocortol (non utilisé en dermatologie), le budésonide, le butyrate d'hydrocortisone, le dipropionate d'alclométasone et le prednicarbate, en particulier, sont, en réalité des allergènes plus fréquents que les produits plus anciens

comme la bêtaméthasone, la dexaméthasone, la fluméthasone et leurs esters qui, d'une façon générale, semblent offrir une alternative moins risquée pour les patients sensibilisés aux corticostéroïdes.

CORTICOSTÉROÏDES INHALÉS

Une revue générale est déjà parue sur ce sujet [26]. Au cours des dernières années sont apparus sur le marché plusieurs corticostéroïdes pour inhalation : corticostéroïdes pour inhalation orale comme le dipropionate de bécloéthasone et le budésonide (utilisés pour le traitement du spasme bronchique) et corticostéroïdes pour inhalation nasale comme le dipropionate de bécloéthasone, le budésonide, le pivalate de tixocortol et le flunisolide (utilisés pour le traitement des rhinites allergiques et des rhinites vaso-motrices). L'absence de réponse à des inhalations de corticostéroïdes peut relever d'une allergie aux corticostéroïdes et pas nécessairement d'une inefficacité du traitement ou du besoin d'un autre plus puissant.

C'est en France [27] qu'ont été rapportées les premières observations de réactions dues à l'application sur les muqueuses de corticostéroïdes. Il s'agissait de plusieurs cas de lésions eczémateuses aiguës de la face survenant 1 à 8 jours après le début de l'usage de gouttes nasales au pivalate de tixocortol. L'éventualité d'une allergie pré-existante aux corticostéroïdes était suggérée par la survenue parfois quasi immédiate de la réaction cutanée-allergique : cette hypothèse a été depuis confirmée [28]. Par la suite plusieurs cas furent publiés dans lesquels étaient impliquées des pulvérisations nasales contenant du pivalate de tixocortol [29-31]. Après 1986 différentes publications démontrent la responsabilité d'aérosols contenant du budésonide dans des éruptions eczémateuses autour du nez et sur les joues [32] et les paupières [33]. Dans quelques cas il y avait extension vers d'autres parties du corps ou association avec des manifestations endonasales comme rougeur, congestion, sensations de brûlure et de prurit [33]. Plus rarement ont été rapportés des spasmes bronchiques sévères à la suite de l'administration d'aérosols de dipropionate de bécloéthasone et de flunisolide. On a rapporté, à la suite de l'inhalation de dipropionate de bécloéthasone des lésions nodulaires intranasales douloureuses évoluant vers des ulcérations superficielles hémorragiques [36] et aussi une exacerbation d'asthme [37]. La nature précise, allergique ou non, de ces réactions n'a pas été déterminée.

Bien établie, est la possibilité de réactions à l'inhalation de corticostéroïdes, mais celles-ci

semblent relativement rares par rapport à l'usage étendu qui en est faite. Il y a risque que les patients se sensibilisent d'abord via la peau et ensuite déclenchent une réaction allergique à la première administration d'un corticostéroïde inhalé. Il semble que l'inhalation soit rarement la voie initiale d'induction de la sensibilisation.

CORTICOSTÉROÏDES PAR VOIE SYSTÉMIQUE

Les corticostéroïdes peuvent aussi causer des réactions allergiques lorsqu'ils sont administrés par voie systémique, c'est-à-dire orale, intra-veineuse ou intra-articulaire [38-40]. Ce peuvent être soit des réactions anaphylactoïdes immédiates, soit des réactions cutanées de type retardé sous forme de flambées aux sites antérieurs d'une dermatite allergique de contact, de réactions maculaires ou papulo-vésiculaires ou de purpura. Bien plus, l'usage d'hydrocortisone ou de tétracosactide chez des patients ayant une allergie de contact à l'hydrocortisone peut entraîner un réveil des zones antérieurement eczémateuses ou de réactions cutanées érythémateuses [42] et d'urticaire [43].

Pour ce qui concerne les allergies de type immédiat à IgE, des anticorps anticorticostéroïdes spécifiques ont été trouvés dans quelques cas. Chez des patients ayant une hypersensibilité de type retardé à l'hydrocortisone et une réaction immédiate à la suite d'une injection intra-dermique de succinate sodique d'hydrocortisone, un taux significativement augmenté d'anticorps IgG à l'hydrocortisone a été constaté par rapport à des patients donneurs de sang bien portants et à des allergiques au nickel. Les auteurs suggèrent que ces patients pourraient courir le risque de faire des réactions de type III et peut-être de type I lors d'une administration systémique d'hydrocortisone [44].

Par ailleurs, même d'autres hormones stéroïdiennes présentes dans l'organisme peuvent causer une hypersensibilité (comme c'est le cas avec la dermatite auto-immune à la progestérone) ; ainsi plusieurs de nos patients sensibilisés aux corticostéroïdes avaient aussi des tests épicutanés positifs pour des substances telles que la progestérone et la 17-hydroxyprogestérone [45]. Des constatations analogues ont été faites par Wilkinson et Beck [46] chez des patients allergiques à d'autres corticostéroïdes. Cependant

aucune réaction positive n'a pu être obtenue avec la progestérone ou la 17 α -hydroxyprogestérone chez les patients atteints de dermatite auto-immune à la progestérone qui n'étaient pas allergiques à un corticostéroïde [47].

CONCLUSION

Les corticostéroïdes, surtout lorsqu'ils sont utilisés de façon topique, mais aussi par voie respiratoire ou systémique, peuvent provoquer des réactions allergiques. Les patients souffrant d'un eczéma chronique et ne répondant pas à la corticothérapie doivent être suspectés d'avoir une allergie de contact pour un ou plusieurs corticostéroïdes : un tel traitement doit donc, si possible, être interrompu. En cas d'eczéma suintant on peut appliquer des pansements humides et donner des anti-histaminiques pour soulager le prurit. Lorsque s'impose le choix d'un corticostéroïde, nous proposons la bétaméthasone et ses esters (rarement sensibilisants), aussi bien pour usage externe que systémique. Une fois les lésions disparues, il faut pratiquer chez ces patients des tests épicutanés avec tous leurs produits pharmaceutiques utilisés, ainsi que tous les ingrédients, y compris le corticostéroïde lui-même. A ce point, il est important de ne pas avoir d'idée préconçue au sujet du pouvoir sensibilisant de tel ingrédient particulier car le patient peut très bien révéler des sensibilisations multiples, souvent pour des substances inattendues. Il faut pratiquer une lecture retardée, au moins après cinq jours, pour ne pas méconnaître des réactions positives tardives. Enfin les réactions érythémateuses et les réactions à peine oedémateuses ne doivent pas être rejetées mais étudiées plus car tout dépend des conditions techniques des tests.

Il semble qu'il n'y ait pas de produit idéal (« marqueur ») en patch test pour la détection globale de l'allergie à tous les corticostéroïdes. D'après notre propre expérience, le pivalate de tixocortol (à 1 p. cent dans la vaseline) le butyrate d'hydrocortisone ainsi que le budésonide (à 0,1 p. cent dans la vaseline), paraissent détecter la plupart des sensibilisations aux corticostéroïdes. En principe, ils devraient être inclus dans toutes les batteries standard, sans dispenser de tester pour des corticostéroïdes propres à chaque patient. Dans les cas où est fortement soupçonnée une allergie aux corticostéroïdes et où les tests épicutanés restent négatifs, on peut envisager de pratiquer des tests intra-dermiques.

RÉFÉRENCES

1. Reynolds J.E.F., editor. – Martindale, the extra pharmacopoeia. 30th ed. London. *The Pharmaceutical Press*, 1993, 712-713.
2. Doooms-Goossens A., Degreef H. – Clinical aspects of contact allergy to corticosteroids. *Dermatology*, 199, 189 (Suppl.), 54-55.
3. Doooms-Goossens A. – Contact dermatitis to topical corticosteroids. In: *Diagnostic problems*, Menne T, Maibach H.I, editors. Exogenous dermatoses: environmental dermatitis. Boca Raton: CRC Press, 1991, 299-310.
4. Doooms-Goossens A., Degreef H., Mariën J. et al. – Contact allergy to corticosteroid: a frequently missed diagnosis? *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1989, 21, 538-543.
5. Lauerma A.I., Reitamo S. – Contact allergy to corticosteroids. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1993, 28, 618-628.
6. Lauerma A.I. – Screening for corticosteroid contact sensitivity: comparison of tixocortol pivalate, hydrocortisone-17-butyrate and hydrocortisone. *Contact Dermatitis*, 1991, 24, 123-130.
7. Wilkinson S.M., English J.S.C. – Patch tests are poor detectors of corticosteroid allergy. *Contact Dermatitis*, 1992, 36, 67-68.
8. Wilkinson S.M. – Hypersensitivity to topical corticosteroids. *Clin. Exp. Dermatol.*, 1994, 19, 1-11.
9. Doooms-Goossens A., Meinardi M.M.H.M., Bos J.D., et al. – Contact allergy to corticosteroids: the results of a two-centre study. *Br. J. Dermatol.*, 1994, 130, 42-47.
10. Degreef H., Doooms-Goossens A. – The newer corticosteroids: are they effective and safe? *Dermatol. Clin.*, 1993, 11, 155-160.
11. Fedler R., Strömer K. – Nickel sensitivity in atopics, psoriatics and healthy subjects. *Contact Dermatitis*, 1993, 29, 65-69.
12. Sandner-Roth S., Foussereau J., Basset A. – 2,4-Dinitrochlorobenzene sensitization of psoriatic patients. *Contact Dermatitis*, 1975, 1, 184-186.
13. Doooms-Goossens A., Morren M. – Results of routine patch testing with corticosteroid series in 2073 patients. *Contact Dermatitis*, 1992, 26, 182-191.
14. Wilkinson S.M., English J.S.C. – Hydrocortisone sensitivity: clinical features of fifty-nine cases. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1992, 27, 683-687.
15. Wilkinson S.M., Cartwright P.H., English J.S.C. – Hydrocortisone: an important cutaneous allergen. *Lancet*, 1191, 337, 761-762.
16. Coopman S., Degreef H., Doooms-Goossens A. – Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. *Br. J. Dermatol.*, 1989, 121, 27-34.
17. Lepoittevin J.P., Drieghe J., Doooms-Goossens A. – Studies in patients with corticosteroid contact allergy: understanding cross-reactivity among different steroids. *Arch. Dermatol.*, 1995, 131 (1), 91-92.
18. Wilkinson S.M., English J.S.C. – Hydrocortisone sensitivity: an investigation into the nature of the allergen. *Contact Dermatitis*, 1991, 25, 178-181.
19. Bundgaard H. – The possible implication of steroid-glyoxal degradation product in allergic reactions to corticosteroids. *Arch. Pharm. Chem. Sci.*, 1980, 8, 83-90.
20. Doooms-Goossens A., Verschaeve H., Degreef H. et al. – Contact allergy to hydrocortisone and tixocortol pivalate: problems in the detection of corticosteroid sensitivity. *Contact Dermatitis*, 1986, 14, 94-102.
21. Burckhardt W. – Kontaktekzem durch Hydrocortison. *Der. Hautarzt.*, 1959, 71, 392-394.
22. Kooij R. – Hypersensitivity to hydrocortisone. *Br. J. Dermatol.*, 1959, 71, 392-394.
23. Church R. – Sensitivity to hydrocortisone acetate ointment. *Br. J. Dermatol.*, 1960, 72, 341-344.
24. Koivukangas V., Karvonen J., Risteli J. et al. – Topical momethasone furoate and betamethasone-17-valerate decrease collagen synthesis to a similar extent in human skin *in vivo*. *Br. J. Dermatol.*, 1995, 132, 66-68.
25. Thalén A., Brattsand A., Anderson P.H. – Development of glucocorticosteroids with enhanced ratio between topical and systemic effects. *Acta. Derm. Venereal (Stockh)*, 1983, 69 (Suppl. 151), 11-19.
26. Doooms-Goossens A. – Contact allergy to inhalation corticosteroids: a review. *Am. J. Contact Dermatitis*, 1995, 6, 1-3.
27. Boujnah-Khouadja A., Brandle L., Reuter G. et al. – Allergy to 2 new corticoid molecules. *Contact Dermatitis*, 1984, 11, 83-87.
28. Jelen G. – Un nouveau cas d'allergie au pivalate de tixocortol. Allergie croisée avec l'hydrocortisone. *La Lettre du Gerda*, 1986, 3, 27-29.
29. Camarasa J.G., Malet A., Serra-Baldrich E. et al. – Contact allergy to tixocortol pivalate. *Contact Dermatitis*, 1988, 19, 147-148.
30. Bircher A.J. – Short induction phase of contact allergy to tixocortol pivalate in a nasal spray. *Contact Dermatitis*, 1990, 22, 237-238.
31. Jeune R. – Eczéma de contact à la Pivalone (nouvelle observation). *La Lettre de Gerda*, 1991, 8, 60.
32. Meding B., Dahlberg E. – Contact allergy to budesonide in a nasal spray. *Contact Dermatitis*, 1986, 14, 253-254.
33. Jerez J., Rodriguez F., Garcès M. et al. – Allergic contact dermatitis from budesonide. *Contact Dermatitis*, 1990, 22, 231-232.
34. McGovern D.V., Macfarlan J.T. – Severe bronchoconstriction after inhalation of budesonide. *BMJ*, 1984, 288, 447.
35. Miranda A., Garcia J.J., Torres M.J. et al. – Bronchospasm reaction induced by inhaled budesonide [abstract]. *Allergy*, 1993, 48, 148.
36. Dobbe N. – Reaction to beclomethasone dipropionate nasal spray. *BMJ*, 1986, 290, 518.
37. Clark R.J. – Exacerbation of asthma after nebulized beclomethasone dipropionate. *Lancet*, 1986, 6, 574-575.
38. Uter W. – Allergische Reaktionen auf Glukokortikoide. *Dermatosen*, 1990, 38, 75-90.
39. Räsänen L., Hasan T. – Allergy to systemic and intralesional corticosteroids. *Br. J. Dermatol.*, 1993, 128, 407-411.
40. Lauerma A.I., Reitamo S. – Allergic reactions to topical and systemic corticosteroids. *Eur. J. Dermatol.*, 1994, 5, 354-358.
41. Lauerma A.I., Reitamo S., Maibach H.I. – Systemic hydrocortisone/cortisol induces allergic skin reactions in presensitized subjects. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1991, 24, 182-185.
42. Toores V., Tavarer-Bello R., Melo H. et al. – Systemic contact dermatitis from hydrocortisone. *Contact Dermatitis*, 1993, 29, 106.
43. Clee M.D., Ferguson J., Browning M.C.K. et al. – Glucocorticoid hypersensitivity in an asthmatic patient: presentation and treatment. *Thorax*, 1985, 40, 477-478.
44. Wilkinson S.M., Matthey D.L., Beck M.H. – IgG antibodies and early intradermal reactions to hydrocortisone in patients with cutaneous delayed type hypersensitivity to hydrocortisone. *Br. J. Dermatol.*, 1994, 131, 495-498.
45. Schoenmakers A., Vermorken A., Degreef H. et al. – Corticosteroid or steroid allergy? *Contact Dermatitis*, 1992, 25, 159-162.
46. Wilkinson S.M., Beck M.H. – The significance of positive patch tests to 17-hydroxyprogesterone. *Contact Dermatitis*, 1994, 30, 302.
47. Stephens C.J.M., McFadden J.P., Black M.M. et al. – Autoimmune progesterone dermatitis: absence of contact sensitivity to glucocorticoids, oestrogen and 17- α -hydroxyprogesterone. *Contact Dermatitis*, 1994, 31, 108-110.

