

Dermato-allergologie

Paradoxe et pertinence des tests épicutanés positifs aux corticoïdes

C. Le Coz

Consultation de dermato-allergologie, clinique dermatologique des hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg, France

allergies aux corticoïdes / tests épicutanés

corticosteroids allergy / patch tests

L'hypersensibilité aux corticostéroïdes (CS) topiques a été signalée depuis plusieurs décennies déjà [1-4], mais c'est surtout depuis les années 1980 que les publications, émanant principalement des équipes de Goossens en Belgique, de Lepoittevin en France [5-9] et de Wilkinson en Grande-Bretagne, ont permis la mise au point du problème. L'usage topique des CS est actuellement considérable, mais variable selon les habitudes médicales, différentes d'un pays à l'autre. En dermatologie, ils constituent le traitement de référence de la dermatite atopique ou de la phase aiguë de l'eczéma de contact, et d'autres dermatoses inflammatoires peuvent en bénéficier comme le psoriasis, le lichen ou les piqûres d'insectes. La sphère ORL bénéficie largement des ces traitements dans des indications aussi variées que les rhinites allergiques et inflammatoires, les pharyngites de diverses origines ou les otites. L'ophtalmologie peut avoir recours à de nombreux collyres cortisonés en cas d'inflammation non infectieuse de l'œil ou de ses annexes. Enfin, l'arbre trachéobronchique bénéficie depuis de nombreuses années de la corticothérapie locale dans l'asthme, grâce à la mise au point de substances micronisées accédant aux confins des bronchioles. Les CS d'usage local ne sont guère utilisés seuls qu'en dermatologie ou en pneumologie et sont très (trop ?) fréquemment asso-

ciés aux antifongiques et/ou aux antibiotiques locaux dans les spécialités ORL et ophtalmologiques [10, 11].

RAPPELS BIOCHIMIQUES

Les CS de synthèse dérivent de la cortisone ou de l'hydrocortisone (*figure 1*). Les modifications moléculaires ont pour but de modifier les propriétés pharmacologiques des molécules initiales [11]. L'adjonction d'une double liaison en C₁C₂ augmente l'activité glucocorticoïde ; la substitution halogénée en C₉ augmente la puissance minéralocorticoïde et glucocorticoïde ; la substitution méthyle en C₁₆ annule l'augmentation minéralocorticoïde due à la fluoration en C₉ ; l'adjonction de chaînes latérales ou de fonctions ester en C₁₆, C₁₇ ou C₂₁, a pour but de majorer la lipophilie de la molécule initiale. Ainsi la bétaméthasone possède-t-elle une double liaison entre les carbones C₁ et C₂, une substitution méthyle (CH₃) en C₁₆, et une autre substitution par un atome de fluor en position 9. Le budésonide quant à lui possède une fonction diol ou acétonide en C₁₆C₁₇.

Signalons l'importance de certaines substitutions, qui seront rappelées lorsque seront abordés les différents groupes allergéniques de CS : fonction ester en C₁₇ (17-butyrate d'hydrocortisone) et/ou en C₂₁ (17-acétate-21-propionate ou acéponate d'hydro-

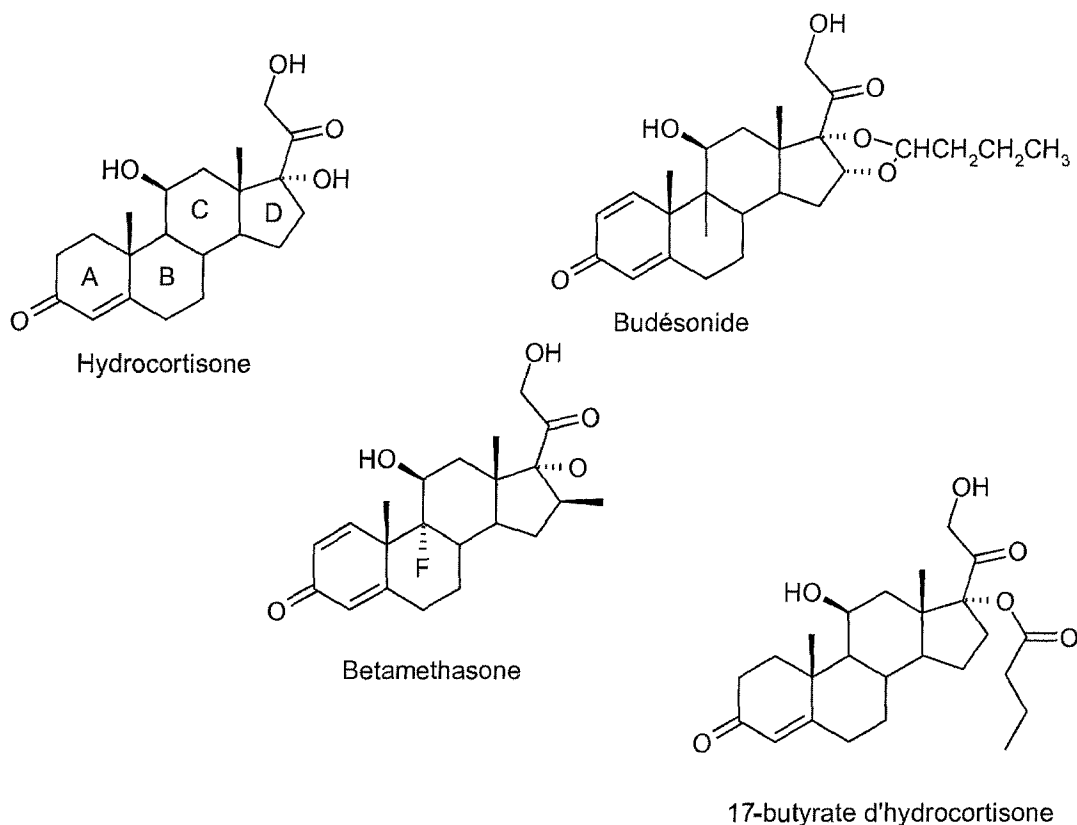


Figure 1. Structures chimiques des corticostéroïdes représentatifs des quatre grands groupes allergéniques.

cortisone), substitution méthyle en C₁₆ (bétaméthasone), fonction diol en C₁₆ et C₁₇ (budésonide).

PARADOXES DES TESTS POSITIFS AUX CORTICOÏDES

L'hypersensibilité aux CS topiques peut sembler antinomique dans la mesure où elle concerne une famille de substances réputée pour ses propriétés anti-allergiques : il s'agit en fait d'un faux paradoxe. Ces propriétés anti-allergiques, désirées, sont d'ordre pharmacologique : elles mettent en jeu l'action du CS sur l'ensemble des récepteurs cellulaires aux stéroïdes. L'effet allergénique et indésirable des CS est quant à lui d'ordre immunologique : il implique une reconnaissance antigénique du CS en tant qu'haptène, par un lymphocyte T spécifique d'haptène [12]. Le même phénomène entre en jeu lors d'un eczéma de contact à un antibiotique local : son effet phar-

macologique est antibactérien, son effet immunologique potentiel est d'induire une hypersensibilité retardée à médiation cellulaire.

Il ne faut jamais perdre de vue que l'effet cutané d'un CS résulte de la coexistence de propriétés pharmacologiques P constantes, et immunogènes I éventuellement présentes. Le niveau maximum de l'effet P est fonction de la puissance du CS et/ou de la concentration d'utilisation. Le délai nécessaire à l'obtention de l'effet maximum est variable, en fonction du métabolisme cutané du stéroïde qui peut varier d'un malade à l'autre. P va induire sur une peau saine une vasoconstriction dermique, reproduction du test de MacKenzie qui sert à évaluer le niveau d'activité du CS. Ceci se traduit par une pâleur cutanée localisée. P provoque aussi, indirectement lors de la disparition de la vasoconstriction, une vasodilatation réactionnelle, finement télangiectasique,

observée chez certains sujets. Elle est la raison d'une roseur plus ou moins prononcée, rarement d'un érythème vrai. L'effet P est constant et varie selon la molécule de CS, sa puissance, sa pénétration cutanée, son métabolisme local et la concentration utilisée. L'effet I, inducteur des manifestations d'hypersensibilité retardée, ne s'observe que chez les malades sensibilisés aux CS. L'expression de I dépend des mêmes facteurs que précédemment et du niveau de sensibilité allergique du malade, avec parfois un décalage temporel entre les effets P et ceux de I. On retrouve ces phénomènes lors de l'utilisation in vivo des CS, soit lors de traitement topiques, soit lors des tests épicutanés.

Si le malade n'est sensibilisé à aucun CS, seul l'effet P sera présent. Le CS utilisé sur la dermatose inflammatoire corticosensible sera efficace. On observera aussi lors de la dépose des tests une blancheur de vasoconstriction, voire déjà un discret érythème télangiectasique. Celui-ci peut n'apparaître qu'à la 72^e ou à la 96^e heure. Cette réaction peut être cotée douteuse (+/- ou + ?) en raison de l'érythème, bien que l'on puisse avec l'habitude distinguer les fines télangiectasies. Il faudra contrôler ce test par une lecture suivante, confirmant sa négativité.

Si un malade est sensible à une molécule donnée de CS, avec un seuil de sensibilité qui lui est propre, les manifestations cutanées observées sont fonction du rapport des forces de I et de P. Notons qu'elles varient, quoique de façon non linéaire, avec les concentrations du CS utilisé. Considérons une concentration précise d'utilisation du CS, par exemple 0,05 %. Si $I \geq P$, on a une dermite de contact ou un test épicutané positif allergique. Si $P \geq I$, l'action pharmacologique annihile la réaction allergique et la dermite de contact est peu visible, voire invisible, et le test est négatif.

I et P varient pour un même sujet et une même molécule de CS, avec la concentration utilisée. On observe ainsi un second paradoxe, qui consiste en l'observation de tests positifs à certaines concentrations, négatifs avec d'autres. Certaines études concernant les dilutions sériées notent ce fait avec, par exemple, des réactions positives pour certaines concentrations, négatives pour d'autres : ainsi le budésonide testé positif à 0,01 % et 0,0001 % mais

négatif pour des taux de 0,001 % ou 0,00001 %, ou le désoside positif à 1 % et 0,01 % mais négatif à 0,1 % [13].

Intervient également dans la révélation de l'hypersensibilité de contact aux CS la durée relative de chaque effet. Si, chez un malade, l'effet P a une durée inférieure à celle de l'effet I, alors que $P \geq I$, on observe des réactions négatives durant les premières lectures à 48, 72 voire 96 heures, qui ne se positivent que tardivement, vers le cinquième jour et au-delà. On considère ainsi que des lectures effectuées jusqu'à 96 heures seulement font perdre jusqu'à 30 % des tests positifs [14, 15]. Si la durée de P est supérieure à celle de I et que $P \geq I$, on aura un faux négatif persistant. Ces constatations sont surtout observées chez les malades présentant un seuil de sensibilisation élevé, c'est-à-dire réagissant à une forte concentration moléculaire : de tels malades sont souvent réactifs à un faible nombre de molécules.

Pour une concentration donnée utilisée lors d'un test, étant donné la technique qui consiste à déposer l'allergène dilué au centre de la chambre de test, il est vraisemblable que la quantité de CS est plus importante au centre de la chambre. Si $P \geq I$ à cet endroit, le test y est négatif. En revanche, si $I \geq P$ en bordure, là où les molécules de CS sont peu nombreuses, il s'y développe une réaction allergique. La conjonction des deux phénomènes se traduit par un test positif reproduisant un cercle (si l'on utilise des chambres rondes) ou un cadre (si l'on use de chambres carrées) : cette réaction est nommée effet bord ou *edge effect* [9, 16]). Elle se complète souvent après quelques jours où la réaction allergique remplit la zone de test. Nous reviendrons sur ce phénomène lors des descriptions cliniques.

LA RECHERCHE DE LA PERTINENCE

La pertinence d'un test, *relevance* en anglais, correspond au lien que l'on peut faire entre la positivité d'un test épicutané et un épisode d'eczéma lié au contact avec la substance testée [17]. Il s'agira d'une pertinence passée si l'on obtient par l'interrogatoire la notion d'œdème intrabuccal après utilisation de pastilles d'Oropivalone® quelques années auparavant, chez un malade ayant un test positif au pivalate

de tixocortol mais consultant par exemple pour un eczéma de contact à un cosmétique [18]. On parle de pertinence actuelle lorsque le malade consulte pour une dermite de contact liée à l'utilisation de crème contenant du dipropionate de bétaméthasone et que le test réalisé avec ce produit est positif. Un troisième cas de figure peut se présenter, une espèce de pertinence future, une propriété prédictive de ces tests épicutanés positifs. La constatation d'un test épicutané positif à un CS, en l'absence de toute manifestation antérieure, témoigne très probablement d'une sensibilisation et devrait permettre de définir une population à risque cutané vraisemblable, lors de l'administration future de la molécule. En fait, aucune étude n'est disponible et les rares épreuves de provocation orale ont été faites chez des sujets ayant déjà eu une éruption cutanée [19]. La recherche de prévalence passe par la connaissance des données épidémiologiques, cliniques et allergologiques de contact.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Il est délicat de fournir des chiffres de prévalence d'hypersensibilité aux CS dans la population générale. Toutefois, selon les différents auteurs intéressés, le taux de sensibilisation des consultants d'un service de dermato-allergologie est de l'ordre de 2 à 5 % des sujets testés [7, 14, 15, 20-22]. Cette sensibilisation se traduit en pratique par la présence d'un test épicutané positif à l'un ou l'autre des CS testés. Il faut donc considérer ces substances parmi les allergènes les plus fréquemment rencontrés au même titre, même s'ils semblent moins banals, que le sulfate de nickel, le baume du Pérou et le mélange de parfums, le bichromate de potassium, la colophane ou les isothiazolinones. Les sujets atteints de dermatoses chroniques sont les plus exposés. Il s'agira essentiellement, mais non exclusivement, d'eczémaux atopiques, de malades souffrant de dermatites des mains ou d'ulcères de jambes [9, 23].

MANIFESTATIONS CLINIQUES

La difficulté du diagnostic vient d'abord de la méconnaissance par le clinicien du phénomène d'hypersensibilité aux CS [9]. Il est vrai qu'un eczéma de contact à un topique cortisoné peut être dû aux autres

composants de la formulation : un excipient comme le propylène glycol ou un conservateur tel que le chlorocrésol ou les parabènes [24]. Il n'est cependant pas rare de constater que des médecins ignorent encore la réalité de l'hypersensibilité aux CS. Cette difficulté provient aussi de l'aspect souvent bâtarde de la symptomatologie, lié à la coexistence antagoniste des effets allergénique et anti-inflammatoire.

L'eczéma de contact vrai peut être dû à l'utilisation de CS à usage cutané, muqueux ou inhalés. Il apparaît sur le revêtement cutané adjacent à la muqueuse sur laquelle le CS a été administré. Il s'agit alors d'un eczéma souvent très œdémateux, par exemple de la région médiofaciale après utilisation de spray nasal contenant du pivalate de tixocortol (Pivalone®). Des phénomènes similaires sont observés après usage de pastilles contenant la même substance (Oropivalone®). Un eczéma péribuccal est possible après inhalation de budésonide (Pulmicort®) pour un asthme [9, 25]. L'eczéma peut aussi survenir lorsque le CS topique a été appliqué sur une lésion cutanée minime : l'apparition ou l'extension des phénomènes inflammatoires doit alerter le clinicien. Cette situation, en réalité assez rare, a une expression remarquable. L'eczéma, en fait plus œdémateux que vésiculeux, s'étend de manière centrifuge au fur et à mesure des applications alors même que la partie centrale est le siège d'une guérison due à l'action anti-inflammatoire du CS. On peut alors observer un anneau œdémateux d'extension centrifuge, à guérison centrale [16].

L'absence de réponse à la corticothérapie locale bien effectuée d'une dermatose réputée corticosensible ou plus encore l'aggravation d'une dermatose après une phase d'amélioration sont les situations les plus fréquentes. Elles sont aussi les plus « logiques » compte tenu des propriétés pharmacologiques du produit utilisé qui masquent partiellement l'effet indésirable.

On peut aussi rencontrer une éruption diffuse érythémato-œdémateuse ou la réactivation d'une dermatose ancienne après administration systémique (par voie intraveineuse, intra-articulaire, intramusculaire, orale voire bronchique) du même CS ou d'une molécule allergéniquement proche [16, 19].

Enfin, les manifestations d'hypersensibilité immédiate (urticair, asthme voire choc anaphylactique)

rapportées à l'utilisation parentérale d'un CS sont exceptionnelles. Bien que parfaitement possibles, elles souffrent d'une documentation allergologique parfois discutable. Il s'avère que le CS est exceptionnellement en cause, et qu'un excipient comme la carboxyméthylcellulose est le plus souvent responsable des manifestations anaphylactiques (observation personnelle).

LES GROUPES ALLERGÉNIQUES DE CORTICOÏDES

L'usage de batteries de tests de CS très étendues a mis en évidence de fréquentes associations de tests positifs entre certains CS tels que hydrocortisone et pivalate de tixocortol, budésonide et amcinonide ou désenide, budésonide et 17-butyrate d'hydrocortisone [5]. L'analyse des structures moléculaires tridimensionnelles, associée à la plus banale lecture des formules chimiques, a permis de définir ultérieurement des similitudes allergéniques entre certaines molécules de CS. Ces correspondances expliquent les phénomènes d'allergie croisée, qui résultent d'une confusion à l'échelle moléculaire et cellulaire : la reconnaissance allergénique par un lymphocyte spécifique d'haptène d'une molécule voisine mais non identique [12]. On a ainsi défini quatre grands groupes de CS, nommés A, B, C et D (*figure 2*) [8]. Ceux-ci sont définis d'après les modifications apportées au cycle D des molécules de CS. Le groupe A renferme les stéroïdes proches de l'hydrocortisone pour lesquels il n'y a pas de substitution sur le noyau D, hormis des esters à chaîne courte sur le C₂₁ : (pivalate de) tixocortol, prednisone, prednisolone, méthylprednisolone, etc. Ils sont fréquemment utilisés par voie systémique et muqueuse [10, 26]. Le groupe B comprend les molécules possédant une fonction diol ou acétonide en C₁₆ et C₁₇ : acétonide de triamcinolone, amcinonide, budésonide, désenide, flunisolide, halcinonide, etc., rencontrées dans de nombreuses spécialités à usage cutané, muqueux ou systémique retard [8, 10, 26]. Le groupe C est plus mal connu, car les CS qui le constituent sont des allergènes rares. Il comporte essentiellement les CS possédant une substitution méthyle en C₁₆, du type de la dexaméthasone ou de la bétaméthasone, mais sans chaîne latérale en C₁₇ [8, 27]. Le groupe D est celui des esters à longue chaîne en C₁₇. Un travail

récent [27] propose de scinder le groupe D en deux sections. Le sous-groupe D1 est un vaste ensemble qui comprend les molécules possédant une substitution méthyle (CH₃) en C₁₆ et une chaîne latérale en C₁₇ : esters de dexaméthasone et de bétaméthasone comme le 17-valérate de bétaméthasone et le 17,21-dipropionate de bétaméthasone, l'alclométhasone et le clobétasol. Le sous-groupe D2 contient les esters à longue chaîne en C₁₇ ou C₂₁, dont le 17-butyrate d'hydrocortisone et l'acéponate d'hydrocortisone. Les malades sensibilisés aux CS du groupe D1 réagissent souvent à ceux du groupe D2. Les CS du groupe D2 peuvent aussi subir une hydrolyse *in vivo*, d'où le nom de groupe D labile : cette hydrolyse permet la disparition de la fonction ester caractéristique du groupe D pour donner lieu à un CS du groupe A. On explique ainsi que l'acéponate d'hydrocortisone ou le 17-butyrate d'hydrocortisone, en donnant naissance à de l'hydrocortisone après hydrolyse, peuvent réagir chez des malades sensibilisés aux CS du groupe A, alors que ceux-ci appartiennent (avant leur hydrolyse) au groupe D.

Chaque groupe possède un « marqueur d'allergie », molécule pouvant être utilisée dans le dépistage de la sensibilisation de groupe : à l'hydrocortisone qui pénètre mal la peau saine, on préfère le pivalate de tixocortol pour le groupe A, le budésonide pour le groupe B, le budésonide et 17-butyrate d'hydrocortisone pour le groupe D [8, 22, 28, 29]. Cette particularité du budésonide s'explique par le fait qu'il s'agit en fait d'un mélange de deux diastéréoisomères, l'un ayant la conformation des CS du groupe B, l'autre celle des CS du groupe D : il fait office de double marqueur d'allergie B et D [8].

La classification des CS en groupes présente un intérêt majeur, puisqu'elle définit un risque d'hypersensibilité croisée au sein du groupe. Ainsi, un malade sensibilisé au budésonide a un risque élevé de réagir à l'amcinonide ; un autre sensibilisé à l'hydrocortisone a un risque élevé de réagir à la prednisone. En revanche, ces différents groupes apparaissent assez étanches, les sensibilisations A et B ou B et D apparaissant rares. Ainsi, un sujet sensibilisé à la prednisolone a peu de chance de réagir avec la triamcinolone [30].

Il existe cependant certains cas où les malades sensibles aux CS n'ont pas le « profil » de sujets aller-

GROUPE A : pas de substitution majeure sur le cycle D cortisone acétate : <i>Cortisone Roussel</i> fludrocortisone acétate : <i>Bléphaseptyl</i>®, <i>Panotile</i>® fluormétholone : <i>Flucon</i>® hydrocortisone : <i>Dermaspray Demangeaisons</i>®, <i>Hydracort</i>®, <i>Hydrocortisone Astier</i>® crème, <i>Hydrocortisone Roussel</i>® cp, <i>Anti-hémorroïdaires Cassenne</i>®, <i>Soframycine hydrocortisone</i>® hydrocortisone acétate : <i>Colofoam</i>®, <i>Dermaspraid Demangeaisons</i>®, <i>Hydrocortisone Roussel</i>® susp inj, <i>Proctocort</i>®, <i>Anti-hémorroïdaires Cassenne</i>® suppositoires, <i>Bacicoline à la bacitracine</i>®, <i>Cornéo</i>®, <i>Dermiclone</i>®, <i>Dermocalm</i>®, <i>Madécassol Néomycine Hydrocortisone</i>®, <i>Onctose hydrocortisone</i>® hydrocortisone (hémi-)succinate : <i>Hydrocortisone Roussel</i>® inj lyoph, <i>Hydrocortisone Upjohn</i>® méthylprednisolone : <i>Médrol</i>® méthylprednisolone acétate : <i>Dépo-Médrol</i>® méthylprednisolone (hémi-) succinate : <i>Methylprednisolone Dakota Pharm</i>®, <i>Solu-Médrol</i>® prednisolone : <i>Hydrocortancyl</i>® cp, <i>Cortisal</i>®, <i>Dérinox</i>® prednisolone acétate : <i>Hydrocortancyl</i>® inj prednisolone caproate (hexanoate) : <i>Deliproct</i>® prednisolone métasulfobenzoate sodique : <i>Solupred</i>®, <i>Déso-cort</i>®, <i>Tergynan</i>® prednisolone phosphate disodique : <i>Colicor</i>®, <i>Déturgylone</i>®, <i>Solucor</i>®, <i>Solucort ophta</i>® prednisone : <i>Cortancyl</i>® tixocortol pivalate : <i>Dontopivalone</i>®, <i>Oropivalone bacitracine</i>®, <i>Pivalone</i>®, <i>Pivalone néomycine</i>®, <i>Rectovalone</i>®, <i>Thiovalone</i>® GROUPE B : fonction diol ou cétonide en C₁₆ et C₁₇ amcinonide : <i>Penticort</i>®, <i>Penticort néomycine</i>® budésonide : <i>Entocort</i>®, <i>Pulmicort</i>®, <i>Pulmicort Turbuhaler</i>® désomide : <i>Locapred</i>®, <i>Locatop</i>®, <i>Tridésonit</i>®, <i>Cirkan à la prednacinolone</i>® flunisolide : <i>Bronilide</i>®, <i>Nasalide</i>® fluocinolone acétonide : <i>Synalar</i>®, <i>Antibio-Synalar</i>®, <i>Synalar néomycine</i>® fluocinonide : <i>Topsyne</i>®, <i>Topsyne néomycine</i>®, <i>Topsyne Gras</i>®, <i>Topsyne APG</i>® fluclorolone acétonide : <i>Topilar</i>® halcinonide : <i>Halog</i>®, <i>Halog-Néomycine</i>® triamcinolone (hex)acétonide : <i>Hexatrione</i>®, <i>Kénacort retard</i>®, <i>Cidermex</i>®, <i>Corticotulle Lumière</i>®, <i>Kenalcol</i>, <i>Localone</i>®, <i>Mycolog</i>®, <i>Nasacort</i>®, <i>Pevision</i>® triamcinolone diacétate : <i>Tédarol</i> triamcinolone hexacétonide :	GROUPE C : substitution méthyle en C₁₆, sans chaîne latérale en C₁₇, parfois chaîne en C₂₁ bétaméthasone : <i>Célestène</i>®, <i>Célestamine</i>® bétaméthasone acétate : <i>Célestène chronodose</i>® bétaméthasone phosphate disodique : <i>Betnesol</i>®, <i>Célestène</i>®, <i>Célestène chronodose</i>®, <i>Diprostène</i>®, <i>Gentasone</i>® cortivazol : <i>Altim</i>® dexaméthasone : <i>Décadron</i>®, <i>Maxidex</i>®, <i>Maxi-drol</i>®, <i>Percutalgine</i>®, <i>Pimafucort</i>®, <i>Ster-Dex</i>®, <i>Tobradex</i>® dexaméthasone acétate : <i>Dectancyl</i>®, <i>Percutalgine gel</i>® dexaméthasone isonicotinate : <i>Auxisone</i>® dexaméthasone métasulfobenzoate : <i>Optidex</i>®, <i>Polydexa</i>®, <i>Polydexa à la phényléphrine</i>® dexaméthasone phosphate (di)sodique : <i>Auricularum</i>®, <i>Cébé-dex</i>®, <i>Cébédexacol</i>®, <i>Chibro-cadron</i>®, <i>Corticétine</i>®, <i>Désocort</i>®, <i>Dexagane</i>®, <i>Frakidex</i>®, <i>Framyxone</i>®, <i>Soludecadron</i>® desoximétasone : <i>Topicort</i>®, <i>Topifram</i>® diflucortolone 21-valérate : <i>Nérisonne</i>®, <i>Nerisone Gras</i>®, <i>Nérissalic</i>®, <i>Nérisonne C</i>® flumétasone 21-pivalate : <i>Locacortène</i>®, <i>Locacortène vio-forme</i>®, <i>Locasalène</i>®, <i>Psocortène</i>® fluocortolone : <i>Ultralan</i>®, <i>Myco-Ultralan</i>® fluocortolone triméthylacétate : <i>Ultraproct</i>® fluocortolone caproate (hexanoate) : <i>Myco-ultralan</i>®, <i>Ultralan</i>®, <i>Ultraproct</i>® mométhasone furoate : <i>Elocom</i>®, <i>Nasonex</i>® GROUPE D : D1 : substitution méthyle en C₁₆ et ester en C₁₇ (parfois ester en C₂₁) alclométasone dipropionate : <i>Aclosone</i>® beclométhasone dipropionate : <i>Aldécine</i>, <i>Beclorhino</i>®, <i>Beclojet</i>®, <i>Béconase</i>®, <i>Bécotide</i>®, <i>Bemedrex Easyhaler</i>®, <i>Prolair Autohaler</i>®, <i>Rhinirex</i>®, <i>Spir</i>® bétaméthasone 17,21-dipropionate : <i>Diprolène</i>®, <i>Diprosone</i>®, <i>Diprostène</i>®, <i>Diprosalic</i>®, <i>Diprosept</i>®, <i>Diprosone néomycine</i>® bétaméthasone 17-valérate : <i>Betneval</i>®, <i>Betneval buccal</i>®, <i>Betneval lotion</i>®, <i>Betnésalic</i>®, <i>Célestoderm</i>®, <i>Célestoderm relais</i>®, <i>Betnéval néomycine</i>® clobétasol 17-propionate : <i>Dermoval</i>® fluticasone : <i>Flixonase</i>®, <i>Flixotide</i>®, <i>Flixotide Diskus</i>® D2 (esters à longue chaîne en 17 ou 21, sans substitution méthyle en C₁₆) budésonide : <i>Pulmicort</i> hydrocortisone acéponate : <i>Efficort crème</i>, <i>Efficort lipophile</i> hydrocortisone 17-butyrate : <i>Locoïd</i>
--	--

Figure 2. Classification allergénique non exhaustive des corticostéroïdes commercialisés. Les dermocorticoïdes sont soulignés.

giques aux CS de tel ou tel groupe. Il est possible que les CS possèdent un site de reconnaissance majeur, situé sur le noyau D, alors que le second site, mineur,

serait situé sur le noyau A [31]. Ceci pourrait rendre compte des rares cas d'hypersensibilité aux CS appartenant à plusieurs groupes A, B, C et/ou D [16].

DIAGNOSTIC POSITIF DE L'HYPERSENSIBILITÉ AUX CORTICOSTÉROÏDES

Suspecté d'après la clinique, le diagnostic positif d'hypersensibilité retardée aux CS est fondé sur la réalisation des tests allergologiques à lecture retardée.

Les intradermoréactions, peut-être un peu plus sensibles que les épidermotests, ne sont guère recommandées en pratique. Elles donnent lieu à de très nombreux faux positifs, surtout si l'on fait l'erreur d'une lecture immédiate sans sujets témoins et sans solvant témoin. La réaction papuleuse est presque constante, d'autant plus que le produit est plus concentré. Les effets secondaires comme l'atrophie cutanée au site d'injection ne sont pas à négliger.

Les tests épicutanés sont ainsi la méthode optimale. Cependant, le véhicule idéal reste à déterminer : si la vaseline blanche est pratique et allergologiquement inerte, l'éthanol est fréquemment utilisé par certaines équipes et paraît permettre des réactions plus précocement positives. La concentration utilisée et le choix des CS à tester ne font pas l'unanimité [32, 33]. Certains décrivent des réactions positives avec des concentrations extrêmement faibles de CS, alors que les tests sont négatifs avec des concentrations plus élevées [13, 34]. D'exceptionnels cas de sensibilisation au budésonide ont été rapportés lors de patch tests [34]. Il semble toutefois qu'une concentration de 1 % ou 0,1 % soit acceptable [13, 34]. Le choix des CS doit renvoyer à ce qui a été dit précédemment : il semble indispensable de tester systématiquement en ajout à la batterie standard EECDRG, le pivalate de tixocortol à 1 % dans la vaseline et le budésonide à 0,1 % dans la vaseline [8, 22]. Ces deux molécules ont été incluses dans la batterie réactualisée de l'ICDRG [36]. Le topique du malade doit aussi être testé, à condition que son usage ait été mis en évidence à l'interrogatoire et qu'il ait été apporté lors de la consultation. Les batteries de CS proposées par les firmes n'ont guère d'intérêt en première intention. Les mélanges de CS ou mix ont pour but un dépistage global de l'hypersensibilité aux CS : leur utilisation est en cours d'évaluation [14, 15].

La lecture des tests épicutanés aux CS est particulièrement délicate [9, 27], et doit être souvent

détaillée car les critères usuels de lecture [37] sont parfois insuffisants.

Le test positif est plus souvent érythémateux et œdémateux (+) que vésiculeux (++). Il est exceptionnellement bulleux ou nécrotique (+++).

L'un des pièges est celui du test douteux (+ ? ou +/-), à la 72^e heure le plus souvent : on observe dans toute la surface du test de fines téléangiectasies sur un fond de vasoconstriction. Ce phénomène est lié à la levée progressive de l'effet pharmacologique de vasoconstriction. Un contrôle du test s'impose toutefois, puisqu'un test douteux peut être la traduction d'un effet minimal d'hypersensibilité retardée.

Un autre piège est celui du test positif en cadre. Cet « effet bord », « effet bordure » ou *edge effect* est vraisemblablement lié à la compétition pharmacologique : l'effet anti-inflammatoire prédomine au centre de la zone de test et annule partiellement la réaction immune. Ce test est un vrai positif, mais d'interprétation difficile. On observe toutefois un remplissage de ce cadre lors des lectures suivantes.

En routine, sans forte suspicion d'allergie aux CS, la lecture des tests devra être effectuée au moins à 48 heures et à 72 ou 96 heures. En cas de suspicion d'hypersensibilité, et a fortiori en cas de réalisation de batteries complémentaires de CS, une lecture supplémentaire devra être faite au sixième ou au septième jour, voire plus tardivement encore. En effet, il est noté des réactions tardives chez un pourcentage de patients pouvant atteindre 30 % [9, 14, 15]. En cas de doute persistant, c'est-à-dire de tests négatifs malgré une clinique évocatrice, un test d'applications ouvertes itératives (ROAT) sera réalisé, avec deux applications d'un CS commercial sur le pli du coude durant sept jours. Il importe, en cas de test positif à l'un ou l'autre CS testé en routine, d'effectuer une batterie de tests complémentaires. Ceux-ci nécessitent une technique éprouvée et un nombre de substances important appartenant aux différents groupes de CS, qui rendent difficile leur utilisation en pratique courante. Les centres hospitaliers spécialisés se doivent alors d'assurer la suite de l'exploration. Celle-ci menée, une carte d'allergie sera remise au malade, mentionnant les substances testées positivement, la notion du groupe de CS impliqué et une éventuelle liste d'éviction ou d'autorisation des CS des autres groupes.

CONCLUSION

L'allergie de contact aux CS reproduit peu fréquemment une dermite de contact typique. La manifestation clinique la plus habituelle est l'absence de guérison d'une dermatose corticosensible. Il convient d'y penser en permanence, surtout chez les malades atteints de dermite chronique : ulcère de jambe, dermite des mains et eczéma atopique. La constatation d'une sensibilisation de contact à un CS de dépistage, budésonide ou pivalate de tixocortol, est habituelle en allergologie de contact et les CS font partie des allergènes de contact à inclure systématiquement dans la batterie standard. Le *testing* minimal doit comprendre en routine le pivalate de tixocortol et le budésonide, marqueurs des principaux groupes d'allergie A, B et D. La lecture et l'interprétation des tests sont parfois délicates et une lecture tardive au septième jour est souhaitable. La recherche de pertinence, et exceptionnellement l'épreuve de réintroduction, permettent de trouver la cause de la sensibilisation. Les mesures d'éviction doivent concerner les CS du même groupe allergénique que celui ayant donné un test positif.

RÉFÉRENCES

- Kooij R. Hypersensitivity to hydrocortisone. *Br J Dermatol* 1953 ; 71 : 392-4.
- Burckhardt W. Kontaktekzem durch Hydrocortison. *Hautarzt* 1959 ; 10 : 42-3.
- Church R. Sensitivity to hydrocortisone acetate ointment. *Br J Dermatol* 1954 ; 72 : 341-4.
- Alani MD, Alani SD. Allergic contact dermatitis to topical corticosteroids. *Ann Allergy* 1972 ; 30 : 181-5.
- Coopman S, Degreef H, Doooms-Gossens A. Identification of cross reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. *Br J Dermatol* 1989 ; 121 : 27-34.
- Doooms-Gossens A, Andersen KE, Burrows D, Camarasa JC, Ducombs G, Frosch PJ, et al. A survey of the results of patch tests with tixocortol pivalate. *Contact Dermatitis* 1989 ; 20 : 158.
- Doooms-Gossens A, Morren M. Results of routine patch testing with a corticosteroid series in 2073 patients. *Contact Dermatitis* 1992 ; 26 : 182-91.
- Lepoittevin JP, Drieghe J, Doooms-Gossens A. Studies in patients with corticosteroid contact allergy. Understanding cross-reactivity among different steroids. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 31-7.
- Doooms-Gossens A. Sensitisation to corticosteroids. Consequences for anti-inflammatory therapy. *Drug Experience* 1995 ; 13 : 123-9.
- Vidal 2000. 76^e édition. Paris : OVP-Éditions du Vidal ; 2000.
- Täuber U. Dermatocorticosteroids: structure, activity, pharmacokinetics. *Eur J Dermatol* 1994 ; 4 : 419-29.
- Lepoittevin JP, Leblond I. Hapten-peptide-T cell receptor interactions: molecular basis for the recognition of haptens by T lymphocytes. *Eur J Dermatol* 1997 ; 7 : 151-4.
- Le Coz C, Heid E, Grosshans E. Hypersensibilité retardée aux corticoides. Intérêt des dilutions élevées lors des tests épicutanés et de l'étude des réactions croisées. *Ann Dermatol Vénereol* 1998 ; 125 Suppl 3 : 14.
- Isaksson M, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Bruze M, Camarasa JG, et al. Patch testing with corticosteroid mixes in Europe. A multicentre study of the EECDRG. *Contact Dermatitis* 2000 ; 42 : 27-35.
- Le Coz CJ, Lefebvre C, El Aboubi S, Chaigneau V, Heid E, Grosshans E. Corticosteroid mixtures for detection of hypersensitivity to corticosteroids: preliminary results. 5th congress of the ESCD, Amsterdam, 15-18 May 2000.
- Le Coz C, Caussade P, Wanner R, Katz JC, Grosshans E. Une dermatose annulaire singulière : l'eczéma de contact aux corticoides locaux. *Ann Dermatol Vénereol* 1999 ; 126 Suppl 2 : 140-1.
- Grosshans E, Marquart-Elbaz C. Pertinence des tests épicutanés positifs. *Progrès en dermato-allergologie*, Lyon 1999. Paris : John Libbey Eurotext ; 1999. p. 303-8.
- Le Coz CJ, Ball C. Recurrent allergic contact dermatitis and cheilitis due to castor oil. *Contact Dermatitis* 2000 ; 42 : 114-5.
- Räsänen L, Tuomi ML, Ylitalo L. Reactivity of tixocortol pivalate-positive patients in intradermal and oral provocation tests. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 931-4.
- Wilkinson SM, English JSC. Hydrocortisone sensitivity: a prospective study of the value of tixocortol pivalate and hydrocortisone acetate as patch-test markers. *Contact Dermatitis* 1991 ; 25 : 132.
- Bircher AJ, Thürlimann W, Hunziker Th, Pasche-Koo F, Hunziker N, Perrenoud D, et al. Contact hypersensitivity to corticosteroids in routine patch test patients. A multi-centre study of the Swiss Contact Dermatitis Research Group. *Dermatology* 1995 ; 191 : 109-14.
- Lauerma AI. Screening for corticosteroid contact sensitivity. Comparison of tixocortol pivalate, hydrocortisone-17-butyrate and hydrocortisone. *Contact Dermatitis* 1991 ; 24 : 123-30.
- Wilkinson SM, English JSC. Hydrocortisone sensitivity: clinical features of fifty-nine cases. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27 : 683-7.
- Le Coz CJ, Scrivener Y, Santinelli F, Heid E. Sensibilisation de contact au cours des ulcères de jambe. *Ann Dermatol Vénereol* 1998 ; 125 : 694-9.
- Jorro G, Rochina A, Morales C, Burches E, Pelaez. Contact allergy to topical budesonide in nasal spray. *Contact Dermatitis* 1993 ; 28 : 254.
- Budavari S, O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE, Kinneary JF, eds. The merck index. 12th edition, Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, NJ, USA ; 1996.
- Matura M. Contact allergy to locally applied corticosteroids. Thèse de sciences, Leuven ; 1998.
- Reitamo S, Lauerma A, Förström L. Detection of contact hypersensitivity to topical corticosteroids with hydrocortisone-17-butyrate. *Contact Dermatitis* 1989 ; 21 : 159-65.
- A multi-centre study of the swiss contact dermatitis research group. *Dermatology* 1995 ; 191 : 109-14.
- Bircher AJ, Levy F, Langauer S, Lepoittevin JP. Contact allergy to topical corticosteroids and systemic contact dermati-

- tis from prednisolone with tolerance of triamcinolone. *Acta Derm Venereol*, Stockholm, Suede. 1995 ; 75 : 490-3.
- 31 Wilkinson SM. Corticoid cross-reactions: an alternative view. *Contact Dermatitis* 2000 ; 42 : 59-63.
- 32 Wilkinson SM, Beck MH. Corticosteroid contact hypersensitivity: what vehicle and concentration? *Contact Dermatitis* 1996 ; 34 : 305-8.
- 33 Reitamo S, Lauerma AI, Förtsröm L. Optimal testing for contact allergy to topical corticosteroids. In: Frosch PJ, Doornik A, Lachapelle JM, Rycroft RJG, Schepers RJ, eds. *Current topics in contact dermatitis*. Berlin: Springer; 1989. p. 244-7.
- 34 Isaksson M, Bruze M, Matura M, Goossens A. Patch testing with low concentrations of budesonide detects contact allergy. *Contact Dermatitis* 1997 ; 37 : 241-2.
- 35 Le Coz CJ, El Bakali A, Untereiner F, Grosshans E. Active sensitization from budesonide and paraphenylenediamine by patch testing. *Contact Dermatitis* 1998 ; 39 : 153-5.
- 36 Lachapelle JM, Ale SI, Freeman S, Frosch PJ, Goh CL, Hannuksela M, et al. Proposal for a revised international standard series of patch-tests. *Contact Dermatitis* 1997 ; 36 : 121-3.
- 37 Adams RM. Patch testing: a recapitulation. *J Am Acad Dermatol* 1981 ; 5 : 629-43.