

Dermite allergique de contact aux corticoïdes

J.P. Lepoittevin*

Laboratoire de dermatochimie associé au CNRS (UMR 7123), université Louis-Pasteur, clinique dermatologique, Hôpitaux universitaires, 67091 Strasbourg cedex, France

Résumé

Les allergies de contact aux corticostéroïdes sont reconnues comme un problème clinique et thérapeutique important. La présence sur le marché de nombreuses molécules analogues conduit à l'apparition de réactions en allergie croisée qu'il est important de pouvoir prévoir. Des études épidémiologiques et chimiques ont permis de classer les différents corticostéroïdes en quatre classes de réactivité en fonction des substituants présents sur le cycle D de la molécule. Cette classification a permis de sélectionner des marqueurs de l'allergie aux corticostéroïdes. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

allergie de contact / corticostéroïdes / réactions en allergie croisée / métabolisme

Summary – Contact dermatitis to glucocorticoids.

Allergic contact dermatitis to corticosteroids has been shown to be an important clinical and therapeutic problem. The presence on the market of many analogous molecules leads to the occurrence of cross-reactions that are important to predict. Epidemiological and chemical studies have allowed the classification of corticosteroids into four different reactivity patterns according to substituents present on cycle D of the molecule. This classification has allowed the selection of corticosteroid markers.
© 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

allergic contact dermatitis / corticosteroids / cross-reactions / metabolism

INCIDENCE DES ALLERGIES AUX CORTICOÏDES

Les allergies de contact aux corticostéroïdes sont actuellement reconnues comme un problème clinique et thérapeutique important. La multiplication des formes topiques, et donc l'accroissement de l'exposition à ces molécules par voie cutanée, a conduit à une augmentation de l'incidence des allergies aux corticoïdes. Des études récentes aboutissent à une

incidence allant de 0,5 à 5 % selon les centres et surtout les habitudes de prescription des différents pays européens [1-5].

De nombreux cas d'allergie aux corticoïdes ne sont pas ou mal diagnostiqués [2]. La première raison est l'absence des corticoïdes dans la batterie standard européenne [6]. La seconde tient aux particularités pharmacologiques de ces molécules qui sont dotées d'une activité anti-inflammatoire plus ou moins marquée. Le choix des concentrations à utiliser est un paramètre important, puisqu'une trop forte concentration peu « éteindre » la réaction d'allergie. Contrairement à d'autres allergènes, une diminution des concentrations conduit souvent à une augmentation de la positivité des tests épicutanés et à un

*Correspondance et tirés à part.
Adresse e-mail : jlepoit@chimie.u-strasbg.fr (J.P. Lepoittevin).

meilleur diagnostic [7, 8]. Une lecture tardive (72 et 96 heures) est également souvent nécessaire, le test devenant positif lorsque l'action anti-inflammatoire de la molécule décroît avec le temps [8].

RÉACTIONS EN ALLERGIE CROISÉE

Le bénéfice thérapeutique important des corticoïdes a conduit au développement, par l'industrie pharmaceutique, de très nombreux analogues. Il est apparu très rapidement en testant des patients allergiques aux corticostéroïdes que des « profils » de sensibilisation pouvaient être dégagés [1]. Ces « profils » représentent en fait les différentes allergies croisées qui sont fortement ou faiblement susceptibles d'exister. À partir de ces observations cliniques, les molécules de corticostéroïdes ont été réparties en quatre classes, A, B, C et D [1, 9].

L'un des paramètres important pour comprendre les réactions en allergie croisée est la structure tridimensionnelle des molécules ou structure 3D. Pour des raisons de commodité, les molécules sont généralement représentées en deux dimensions (*figure 1*), chaque trait symbolisant la connexion entre deux atomes. Les molécules ont en fait une structure en volume, délimitée par le nuage électronique de chaque atome, et c'est ce volume moléculaire qui va être reconnu par les récepteurs des lymphocytes T lors des étapes de sensibilisation et de révélation (*figure 2*) [10]. Cette difficulté dans la représentation des molécules rend les analyses des réactions en allergie croisée a priori difficiles, et il est souvent nécessaire d'utiliser des logiciels de modélisation moléculaire pour pouvoir efficacement comparer deux structures.

MODÉLISATION MOLÉCULAIRE

La modélisation moléculaire permet de générer des structures 3D de molécules dont on souhaite comparer la structure. Cette technique a été appliquée aux

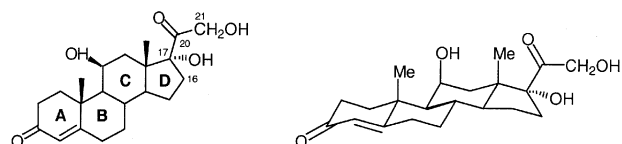


Figure 1. Structure en deux dimensions de l'hydrocortisone. Numérotation des positions importantes pour les substitutions.

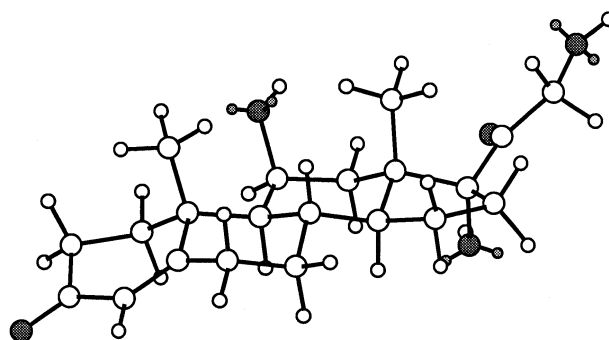


Figure 2. Structure en trois dimensions de l'hydrocortisone prenant en compte le volume électronique de la molécule.

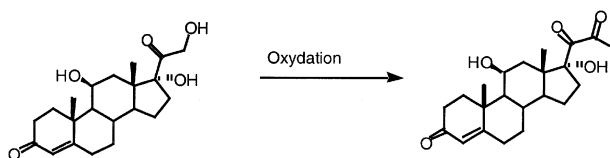


Figure 3. Oxydation des corticostéroïdes en α -céto-aldéhydes réactifs.

molécules de corticostéroïdes en considérant deux hypothèses raisonnables.

Les différentes molécules allergisantes se fixent sur les protéines cutanées par des mécanismes moléculaires similaires. L'hypothèse la plus largement acceptée pour expliquer la sensibilisation aux corticostéroïdes est l'oxydation de l'alcool en position 21 pour former un α -céto-aldéhyde réactif (*figure 3*) pouvant réagir avec les résidus arginine [12].

Le métabolisme des groupes esters présents sur les fonctions C-17 et C-21 obéit à des règles simples (*figure 4*). Les fonctions ester en position C-21 sont rapidement hydrolysées alors que les esters en position C-17 sont beaucoup plus stables à cause de l'encombrement. Toutefois ces esters peuvent s'hydrolyser lentement, soit directement soit après une étape de trans-estérification, pour donner une molécule de corticostéroïde de type hydrocortisone.

MOLÉCULES DU GROUPE A

Ces molécules appartiennent à la famille de l'hydrocortisone en termes de structures moléculaires. Appartiennent également à ce groupe des molécules qui portent des esters labiles en position C-21. C'est le cas, par exemple, du pivalate de tixocortol qui va

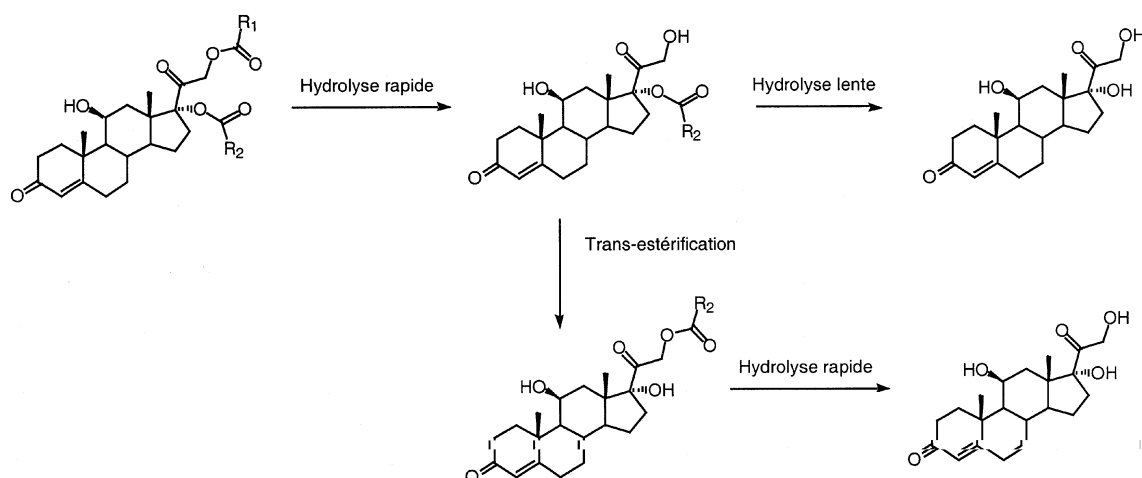


Figure 4. Principales règles de métabolisme des esters de corticostéroïdes. Hydrolyse des fonctions esters présentes en position C-17 et C-21.

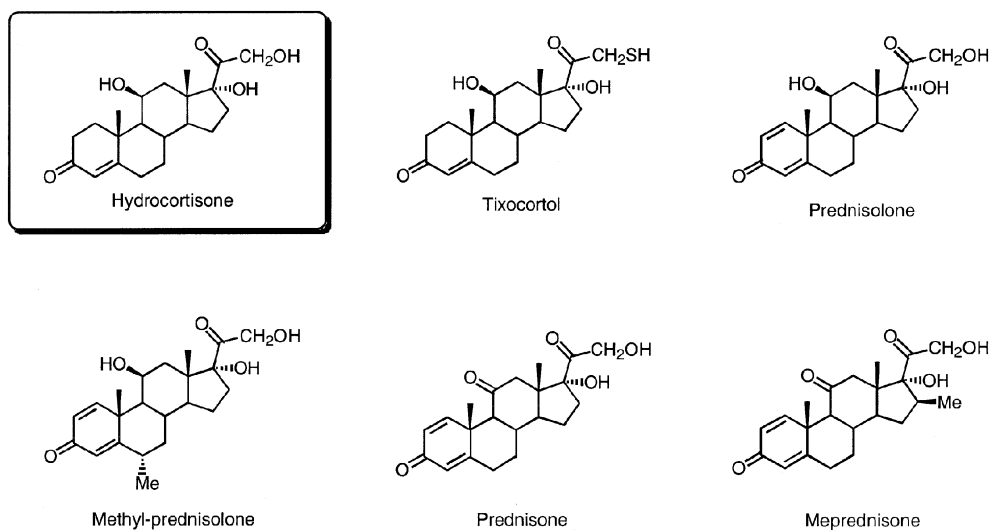


Figure 5. Structures chimiques des principales molécules du groupe A.

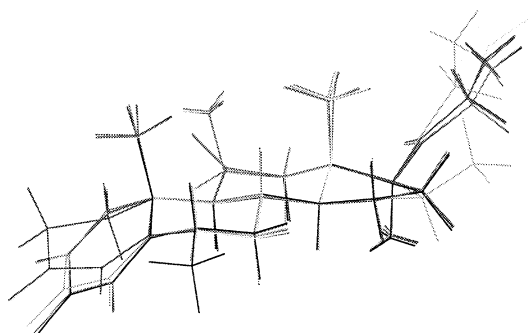


Figure 6. Comparaison des structures 3D des différentes molécules représentatives du groupe A.

rapidement s'hydrolyser pour donner du tixocortol dont la structure est très voisine de celle de l'hydrocortisone. Les différentes molécules de ce groupe (figure 5) ont été modélisées et leurs structures sont comparées dans la figure 6. Comme on peut le constater, il y a très peu de différences, au niveau moléculaire, entre ces différentes structures.

MOLÉCULES DU GROUPE B

Le groupe B comprend des molécules du type acétonide de triamcinolone. Ces molécules (figure 7) se

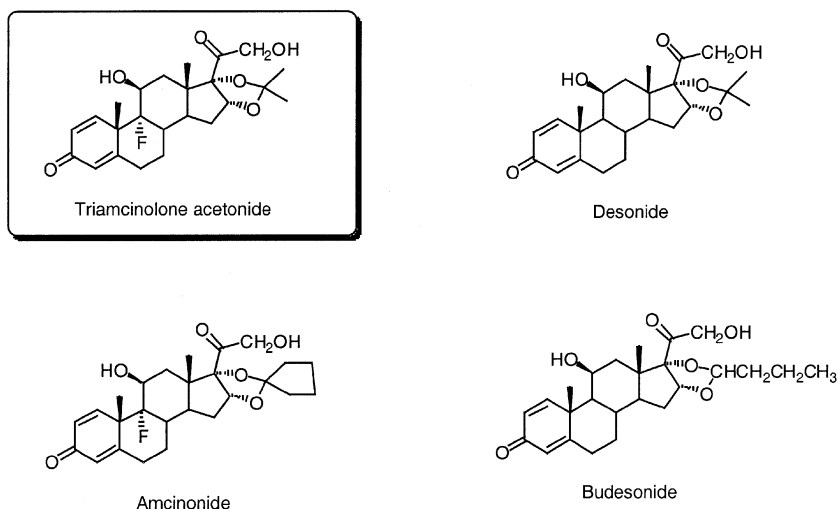


Figure 7. Structures chimiques des principales molécules du groupe B.

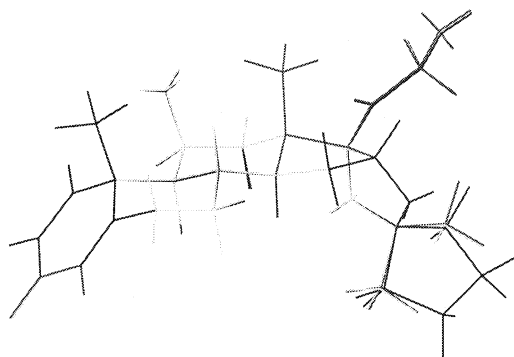


Figure 8. Comparaison des structures 3D des différentes molécules représentatives du groupe B.

caractérisent par la présence d'une fonction hydroxyle en position C-16. Les fonctions hydroxyles des positions C-16 et C-17 sont reliées entre elles par une fonction de type « acétal cyclique » qui génère un volume supplémentaire sous le cycle D du stéroïde. On voit très bien apparaître sur la *figure 8*, où sont comparées les structures de différentes molécules du groupe B, la présence d'une structure cyclique supplémentaire.

MOLÉCULES DU GROUPE D

Les molécules du groupe D se caractérisent par la présence d'une fonction ester en position C-17 (*figure 9*). Ces esters généralement assez encombrés

occupent un volume caractéristique sous le cycle D générant un encombrement très caractéristique (*figure 10*). Plus récemment, le Matura et Goossens ont proposé de sous classer les corticostéroïdes du groupe D en groupes D1 et D2 [11]. Cette sous-classification se réfère à la présence d'un groupe méthyle en position C-16, groupe qui pourrait influencer le métabolisme de ces molécules. Ainsi les esters du groupe D1, qui portent un groupe méthyle en C-16, sont très résistants à l'hydrolyse et conservent généralement la fonction ester en C-17. Les esters du groupe D2, qui sont plus facilement hydrolysables, peuvent chez certains patients se transformer en stéroïdes du groupe A par hydrolyse totale (*figure 3*).

COMPARAISONS ENTRE GROUPES

Les principes structuraux établis pour les groupes A, B, et D permettent d'expliquer pourquoi les molécules d'un même groupe peuvent facilement provoquer des réactions en allergie croisée. La comparaison entre des molécules de groupes différents permet, quant à elle, d'expliquer pourquoi les réactions en allergie croisée sont rares entre les groupes. Ainsi la comparaison entre la structure 3D de l'hydrocortisone (groupe A, gris) et de l'acétonide de triamcinolone (groupe B, noir) montre clairement un volume électronique supplémentaire dans le cas du groupe B (*figure 11*). La même observation peut être faite en

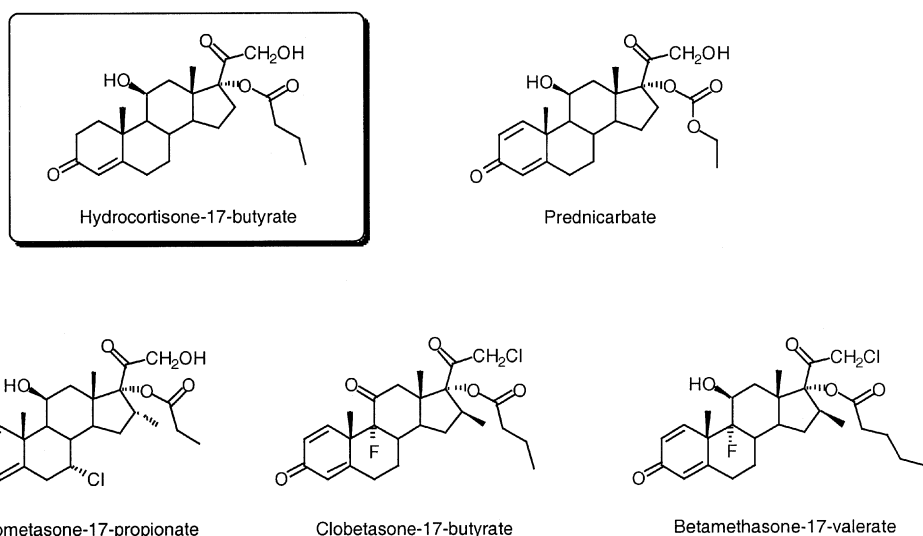


Figure 9. Structures chimiques des principales molécules du groupe D.

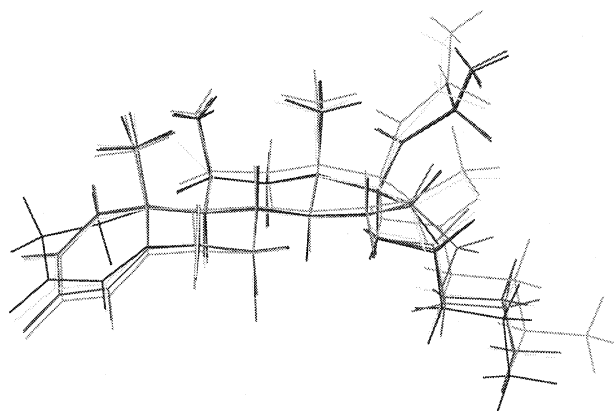


Figure 10. Comparaison des structures 3D des différentes molécules représentatives du groupe D.

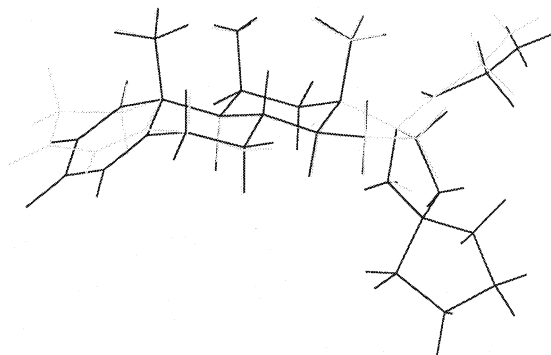


Figure 11. Comparaison des structures 3D d'une molécule du groupe A (hydrocortisone, en gris) et d'une molécule du groupe B (acétonide de triamcinolone, en noir). La différence de volume électronique entre les deux molécules est matérialisée par les points.

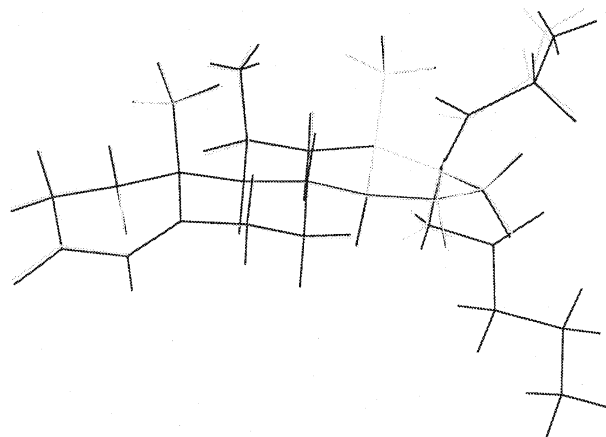


Figure 12. Comparaison des structures 3D d'une molécule du groupe A (hydrocortisone, en gris) et d'une molécule du groupe D (17-butyrate d'hydrocortisone, en noir). La différence de volume électronique entre les deux molécules est matérialisée par les points.

comparant, sur la *figure 12*, la structure 3D de l'hydrocortisone (groupe A, gris) et du 17 butyrate d'hydrocortisone (groupe D, noir).

CAS PARTICULIER DU BUDÉSONIDE

Le budésonide appartient au groupe B des corticostéroïdes mais contrairement aux autres stéroïdes, il s'agit d'un mélange de deux molécules qui diffèrent par l'orientation d'une chaîne alkyle sur la fonction acétal (noir et gris sur la *figure 13*). La disposition

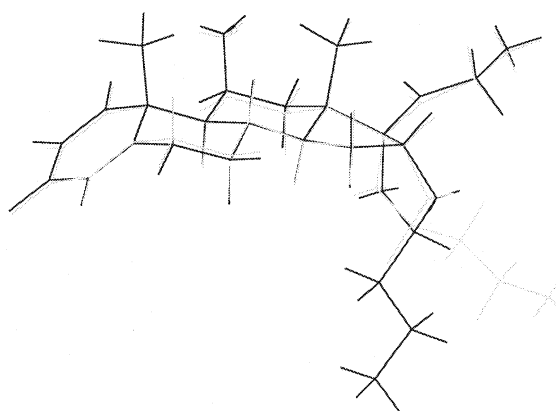


Figure 13. Structure des deux isomères du budésonide. La structure claire peut mimer le volume occupé par un ester de type groupe D.

particulière de cette chaîne permet au budésonide de « mimer » à la fois la structure des molécules du groupe B mais aussi la structure des molécules du groupe D.

MOLÉCULES DU GROUPE C

Le groupe C est particulier car il contient des molécules pour lesquelles il semble difficile de dégager des caractéristiques structurales nettes. Ce groupe comprend principalement la bétaméthasone, la dexaméthasone, le pivalate de fluméthasone et l'halométhasone.

méthasone, le pivalate de fluméthasone et l'halométhasone.

TABLEAU GÉNÉRAL

Le *tableau I* résume les caractéristiques moléculaires des corticostéroïdes allergisants avec en exemple les molécules les plus utilisées. Dans les cas généraux, ce tableau permet de prévoir les réactions en allergies croisées qui peuvent intervenir chez un patient allergique aux corticostéroïdes même s'il faut garder à l'esprit que des co-sensibilisations peuvent également exister.

MARQUEURS DES ALLERGIES AUX CORTICOSTÉROÏDES

À partir des observations sur les réactions en allergie croisée, il a été proposé d'introduire dans la batterie standard européenne le pivalate de tixocortol à 0,1 % et le budésonide à 0,01 % dans la vaseline [6]. Le pivalate de tixocortol, qui va être transformé en tixocortol, appartient au groupe A et se comporte comme un marqueur des molécules de ce groupe. Le budésonide quant à lui, grâce à sa structure particulière composée de deux stéréo-isomères, peut à la fois détecter les allergies aux stéroïdes du groupe B et du groupe D.

Tableau I. Classification des corticostéroïdes en fonction des allergies croisées d'après Matura et Goossens [11].

Groupes	Caractéristiques du groupe	Principaux membres	Réactions croisées possibles en dehors du groupe
A	Pas de substitution méthyle en C-16, pas de chaîne latérale en C-17, courte chaîne latérale possible en C-21	Cloprednol, acétate de fludrocortisone, hydrocortisone, méthylprednisolone, prednisolone, pivalate de tixocortol	Stéroïdes du groupe D2, acéponate d'hydrocortisone, 17-butyrate d'hydrocortisone, acéponate de méthylprednisolone, prednicarbate
B	Fonction diol ponté par un acétal en C-16 et C-17, chaîne latérale possible en C-21	Isomères S & R du budésonide, amcinonide, désenide, acétonide de fluocinolone, acétonide de triamcinolone	
C	Substitution méthyle en C-16, pas de chaîne latérale en C-17, chaîne latérale possible en C-21	Bétaméthasone, dexaméthasone, pivalate de fluméthasone, halométhasone	
D1	Substitution méthyle en C-16, chaîne latérale d'ester en C-17, souvent aussi en C-21	Dipropionate de bétaméthasone, 17-valérate de bétaméthasone, propionate de clobétasole, propionate de fluticasone, furoate de mométasone	
D2	Pas de substitution méthyle en C-16, chaîne latérale ester en C-17, chaîne latérale possible en C-21	Acéponate d'hydrocortisone, butéprate d'hydrocortisone, 17-butyrate d'hydrocortisone, acéponate de méthylprednisolone, prednicarbate	Isomère S du budésonide, corticostéroïdes du groupe A

RÉFÉRENCES

- 1 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.
- 2 Dooms-Goossens A. Contact dermatitis to topical corticosteroids : diagnostic problems. In : Menné T, Maibach H, Eds. *Exogenous dermatoses : environmental dermatitis*. Boca Raton, FL : CRC Press ; 1994. p. 300-7.
- 3 Dooms-Goossens A, Andersen KE, Brandao FM, et al. Corticosteroid contact allergy : EECDRG multicentre study. *Contact Dermatitis* 1996 ; 35 : 40-4.
- 4 Dooms-Goossens A, Morren M. Results of routine patch testing with corticosteroid series in 2,073 patients. *Contact Dermatitis* 1992 ; 26 : 182-91.
- 5 Dooms-Goossens A, Meinardi MMHM, Bos JD, Degreffe H. Contact allergy to corticosteroids : results of a two center study. *Br J Dermatol* 1994 ; 130 : 42-7.
- 6 Isaksson M, Brandao FM, Bruze M, Goossens A. On behalf of the ESCD and EECDRG. Recommendation to include budesonide and tixocortol pivalate in the European standard series. *Contact Dermatitis* 2000 ; 43 : 41-2.
- 7 Isaksson M, Bruze M, Björkner B, Hindsén M, Svensson L. The benefit of patch testing with corticosteroid at a low concentration. *Am J Contact Dermatitis* 1999 ; 10 : 31-3.
- 8 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.
- 9 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.
- 10 Lepoittevin J-P, Goossens A. Molecular basis for the recognition of haptens by T lymphocytes. In : Lepoittevin JP, Basketter D, Goossens A, Karlberg AT, Eds. *Allergic contact dermatitis : the molecular basis*. Berlin : Springer-Verlag ; 1998. p. 112-28.
- 11 Matura M, Goossens A. Contact allergy to corticosteroids. *Allergy* 2000 ; 55 : 698-704.
- 12 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.