



Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



## CLINIQUE

# Hypersensibilité aux dermocorticoïdes

## Hypersensitivity to topical steroids

C. Biver-Dalle<sup>a,b</sup>, A. Guichard<sup>a,b</sup>, M. Vigan<sup>a,b</sup>,  
P. Humbert<sup>a,b,c</sup>, F. Aubin<sup>a,\*,b,d</sup>

<sup>a</sup> Université de Franche-Comté, 1, rue Claude-Goudimel, 25000 Besançon, France

<sup>b</sup> Service de dermatologie, centre hospitalier universitaire, 2, place Saint-Jacques, 25030 Besançon cedex, France

<sup>c</sup> Inserm U1098, 25030 Besançon cedex, France

<sup>d</sup> EA3181, 25030 Besançon cedex, France

Reçu le 23 décembre 2011 ; accepté le 16 mars 2012

Disponible sur Internet le 26 mai 2012

Les dermocorticoïdes sont de puissants anti-inflammatoires et immunomodulateurs utilisés dans le traitement des manifestations allergiques au sens large. Paradoxalement, ils peuvent être à l'origine de véritables réactions d'hypersensibilité particulières par leur présentation clinique peu spécifique et l'interprétation des tests diagnostiques souvent difficile conduisant à une méconnaissance de ce type d'allergie par de nombreux cliniciens.

### Structure chimique de base des corticostéroïdes

La structure chimique de base des corticostéroïdes [1] est formée par un noyau cyclo-pentano-perhydro-phénantrène, rassemblant trois cycles hexane avec six atomes de carbone (cycles ou noyaux A, B, C) et un cycle pentane avec cinq atomes de carbone (cycle ou noyau D) (Fig. 1). C'est sur ce cycle pentane que vont venir se greffer différentes fonctions, notamment la fonction hydroxyle en C17, créant ainsi les 17 hydroxycorticostéroïdes tels que l'hydrocortisone, qui

est la structure de base à l'origine de l'activité glucocorticoïde.

À partir de la structure moléculaire de l'hydrocortisone, l'industrie pharmaceutique a cherché à réaliser des modifications chimiques et structurales pour améliorer la pénétration cutanée des dermocorticoïdes, retarder leur dégradation enzymatique et augmenter leur affinité pour les récepteurs cytosoliques. Parmi ces modifications possibles, citons une possible double liaison entre C1 et C2 [2], une halogénéation de la molécule (ajout d'un groupe fluor ou chlore en C6/C9), une substitution méthyle en C16, hydroxyle en C16/C17, un lien acétonide entre C16 et C17, une estérification de C17 ou C21. Mais l'amélioration des qualités pharmacologiques des dermocorticoïdes a aussi modifié leur immunogénicité.

### Historique et fréquence

En 1948 sont mises en évidence les propriétés thérapeutiques des corticostéroïdes par Hench et al. [3]. Sulzberger et Witten [4] décrivent en 1950 les propriétés anti-inflammatoires et antiprolifératives de l'hydrocortisone, principale hormone glucocorticoïde naturelle, dans les affections cutanées. Les premiers cas d'allergie aux dermo-

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : francois.aubin@univ-fcomte.fr (F. Aubin).

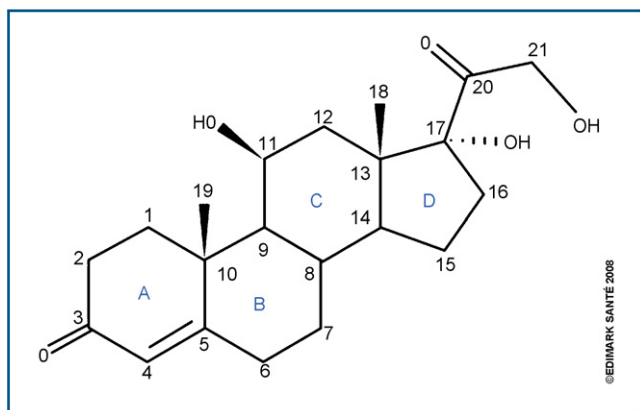


Figure 1. Structure chimique de l'hydrocortisone.

corticostéroïdes avec l'hydrocortisone sont rapportés dix ans plus tard [5].

La fréquence de ces réactions d'hypersensibilité aux dermocorticostéroïdes est variable selon les séries et les pays, mais est estimée en France autour de 3,4% des eczémateux et entre 0,2 et 5% des patients testés par patch-tests [2].

### Voies de sensibilisation aux corticostéroïdes et facteurs favorisants

Malgré la grande diversité des voies d'administration (locale/intraveineuse/inhalée/digestive/intra-articulaire), la voie de sensibilisation la plus fréquente est la voie cutanée.

Lors d'une réaction à un corticostéroïde administré par voie systémique, il est possible d'y avoir été sensibilisé au préalable par une molécule chimiquement apparentée utilisée par voie topique et vice versa, par l'intermédiaire de phénomènes de réactions croisées.

Il ne faut pas par ailleurs oublier les cas d'eczéma de contact aux dermocorticostéroïdes aéroportés ou par procuration.

Les facteurs favorisant la sensibilisation aux dermocorticostéroïdes sont exposés sur la Fig. 2 [2,6,7].

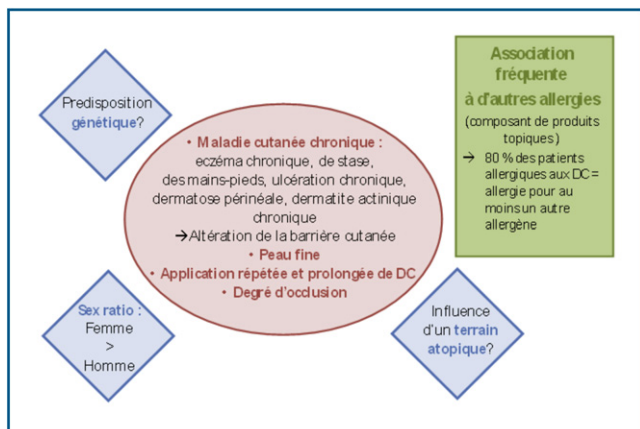


Figure 2. Facteurs favorisant la sensibilisation aux dermocorticostéroïdes.

### Potentiel allergénique des dermocorticostéroïdes

La principale voie de sensibilisation dans l'allergie aux dermocorticostéroïdes est une hypersensibilité retardée, de type IV selon Gell et Coombs. Le potentiel allergénique des dermocorticostéroïdes va dépendre de facteurs propres à la molécule, à l'origine de son immunogénicité, et des caractéristiques intrinsèques de l'individu, comme exposé sur la Fig. 3.

La pénétration cutanée du dermocorticostéroïde et son degré d'exposition aux cellules immunocompétentes vont varier selon :

- le véhicule utilisé ;
- la concentration du dermocorticostéroïde ;
- le caractère lipophile de la molécule ;
- le mode d'application ;
- la localisation et l'état de la peau traitée ;
- la répétition des applications ;
- l'occlusion, à l'origine d'une augmentation du pH cutané, qui va certes augmenter la pénétration du dermocorticostéroïde, mais aussi majorer en conséquence le risque de sensibilisation ;
- l'âge du patient.

Le métabolisme cutané du dermocorticostéroïde varie en fonction des constituants moléculaires du cycle ou noyau D (Fig. 1) et de l'existence de phénomènes d'halogénéation, qui vont orienter le profil des réactions croisées. La biotransformation des dermocorticostéroïdes, notamment l'hydrolyse de la fonction ester, est indispensable pour obtenir une activité biologique suffisante. Elle va directement dépendre de la stabilité et de la taille de l'ester (positionné en C21, il est plus instable, donc dit ester « labile » qu'en C17), des conditions dans lesquelles le produit est conservé et de l'équipement enzymatique du malade. Il existe par ailleurs de possibles conversions non enzymatiques (ex. : molécule avec mono-ester en C17 + groupe hydroxyle libre en C21 = instable → conversion non enzymatique en C21 mono-ester). À cela va s'ajouter la nécessité de liaison aux protéines de la peau selon différents mécanismes.

Il est donc important de comprendre que l'allergène qui déclenche la réaction immunitaire est généralement le métabolite du dermocorticostéroïde. Par conséquent, les dermocorticostéroïdes rapidement métabolisés dans la peau auront d'avantage tendance à déclencher des réactions allergiques.

L'existence de réactions croisées a été suggérée par le fait qu'un patient sensibilisé a souvent des tests positifs pour plusieurs corticostéroïdes, même s'il n'y a jamais été exposé au préalable. Elles doivent donc être différenciées d'une sensibilisation concomitante ou d'une réaction croisée entre dermocorticostéroïdes et stéroïdes sexuels (dermatite auto-immune à la progestérone [8]).

Les phénomènes de réactions croisées ont conduit à l'élaboration de classifications des hypersensibilités aux corticostéroïdes.

### Classification des hypersensibilités aux corticostéroïdes et réactions croisées

En 1989, Coopman et al. [9] ont défini quatre groupes allergéniques de réactions croisées A, B, C et D, basées sur

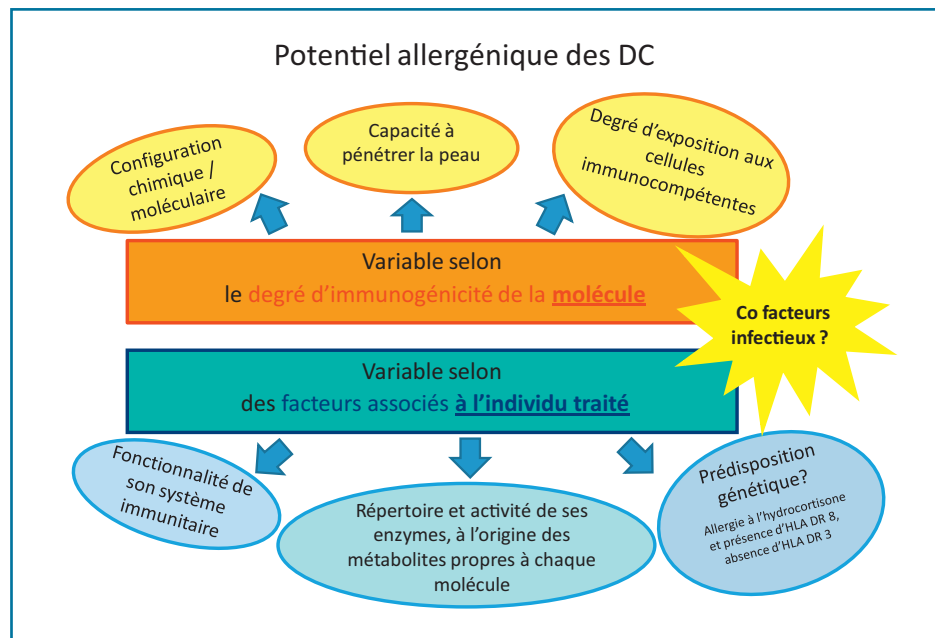


Figure 3. Potentiel allergénique des dermocorticoïdes.

l'observation de réactions cutanées préférentielles entre certains dermocorticoïdes puis étayées par les analogies moléculaires essentiellement du cycle D.

En 1995, Lepoittevin et al. [10] apportaient des preuves complémentaires d'une base structurale aux réactivités croisées entre corticostéroïdes, avec des structures moléculaires très homogènes au sein de groupes A, B et D. Cependant, il n'existe pas de caractéristiques stéréochimiques spécifiques du groupe C. Le budésonide, quant à lui, est un cas particulier car sa fonction « acétal » lui confère la particularité de ressembler aux groupes B et D.

En 2000, Matura et Goossens [11] confirmaient les quatre grandes familles de corticostéroïdes, avec subdivision du groupe D en D1 et D2 en raison de leur comportement allergénique différent (Tableau 1).

En 2009, Baeck et al. [6] ont proposé un ajustement de cette classification, suite à l'observation d'une série de 315 patients allergiques aux corticostéroïdes, en subdivisant le groupe C en molécules estérifiées et non estérifiées, et en insistant sur la position particulière du budésonide, à la frontière entre plusieurs groupes (Tableau 2).

Les réactions croisées surviennent de façon préférentielle au sein d'un même groupe. Elles sont en partie expliquées par des analogies structurales moléculaires ou des voies métaboliques communes, mais non de manière exclusive, comme l'illustrent les phénomènes de réactions croisées entre dermocorticoïdes de groupes différents (A et D2, B et D2). Cependant, la classification ABCD ne permet pas d'expliquer l'ensemble des réactions croisées constatées entre différents dermocorticoïdes. De plus, l'existence du groupe C n'est pas expliquée par l'analyse purement structurale des corticostéroïdes en faisant partie. En conséquence, d'autres facteurs étiologiques de réactions croisées ont été évoqués :

- Wilkinson et al. [7] ont formulé l'hypothèse qu'il existerait moins de réactions allergiques avec les dérivés halogénés. Néanmoins, la réactivité fréquente des dérivés du groupe B porteurs de ces substitutions halogénées (amcinonide, triamcinolone, triamcinolone acétonide) va à l'encontre de cette théorie ;
- l'hypothèse de système enzymatique d'hydrolyse « hyper » puissant a été suggérée, à l'origine d'une transformation en conséquence de tous les corticostéroïdes en hydrocortisone. Dans le contexte d'une sensibilisation à l'hydrocortisone, cela pourrait aboutir à une hypersensibilité à l'ensemble des corticostéroïdes de synthèse [2, 12].

En conséquence, en 2011, Baeck et al. [13] ont étudié la relation entre la structure moléculaire et les charges électrostatiques des corticostéroïdes et leur réactivité immunologique. Selon ces auteurs, une méthylation du corticostéroïde en C16 ainsi qu'un substitut fluor pour les corticostéroïdes du groupe A, C et D1 diminuerait le nombre de réactions au patch-test. Deux profils de patients avec probablement différents sites de reconnaissance immune sont distingués : les sujets réagissant vis-à-vis d'une molécule d'un seul groupe et les sujets réagissant vis-à-vis du spectre entier des corticostéroïdes. Une classification en trois groupes, selon leur structure moléculaire, a été proposée par les auteurs :

- groupe 1 : les corticostéroïdes non méthylés en C16 et le plus souvent non halogénés (A, D2, budésonide) ;
- groupe 2 : les corticostéroïdes halogénés avec une structure *cis* kétal ou diol en C16/17 (B) ;
- groupe 3 : les corticostéroïdes halogénés et méthylés en C16 (C, D1).

La classification simplifiée ainsi proposée distingue les patients réactifs vis-à-vis d'un seul groupe (en majorité le groupe 1) des patients réactifs au squelette général des corticostéroïdes, et par conséquent généralement réactifs à

**Tableau 1** Classification ABCD actuelle des corticostéroïdes en fonction de leur potentiel allergénique selon Matura et Goossens [11], restreinte aux molécules disponibles en France, avec le nom de la spécialité.

Groupe	Spécialités disponibles en France (DCI)		Réactions croisées		
A	Adixone <sup>®b</sup> (fludrocortisone acétate)	Fludrocortisone AP-HP <sup>®b</sup> (fludrocortisone acétate)	D2		
	Aphilan <sup>®a</sup> (hydrocortisone)	Hydrocortancyl <sup>®b</sup> (prednisolone)			
	Bacicoline <sup>®b</sup> (hydrocortisone)	Hydrocortisone <sup>®a</sup> (hydrocortisone)			
	Calmicort <sup>®a</sup> (hydrocortisone)	Medrol <sup>®b</sup> (méthylprednisolone acétate)			
	Colofoam <sup>®a</sup> (hydrocortisone)	Méthylprednisolone <sup>®b</sup> (méthylprednisolone acétate)			
	Cortancyl <sup>®b</sup> (prednisone)	Onctose hydrocortisone <sup>®a</sup> (hydrocortisone)			
	Cortapaisyl <sup>®a</sup> (hydrocortisone)	Panotile <sup>®b</sup> (fludrocortisone acétate)			
	Cortisal <sup>®a</sup> (prednisolone)	Pivalone <sup>®b</sup> (tixocortol pivalate)			
	Cortisedermyl <sup>®a</sup> (hydrocortisone)	Predforte <sup>®b</sup> (prednisolone)			
	Deliproct <sup>®a</sup> (prednisolone)	Prednisolone <sup>®b</sup> (prednisolone)			
	Depomedrol <sup>®b</sup> (méthylprednisolone acétate)	Prednisone <sup>®b</sup> (prednisone)			
	Derinox <sup>®b</sup> (prednisolone)	Septomixine pate dentaire <sup>®b</sup> (hydrocortisone)			
	Dermofenac <sup>®a</sup> (hydrocortisone)	Solumedrol <sup>®b</sup> (méthylprednisolone acétate)			
	Deturgylone <sup>®b</sup> (prednisolone)	Solupred <sup>®b</sup> (prednisolone)			
	Flucon <sup>®b</sup> (fluorométholone)	Thiovalone <sup>®b</sup> (tixocortol pivalate)			
	B	Antibio Synalar <sup>®b</sup> (fluocinolone acétonide)		Miflonil <sup>®b</sup> (budésone)	Pas de réactions avec les autres groupes
		Budésone <sup>®b</sup> (budésone)		Nasacort <sup>®b</sup> (triamcinolone)	
		Cidermex <sup>®b</sup> (triamcinolone)		Nasalide <sup>®b</sup> (flunisolide)	
		Cirkan <sup>®b</sup> (désone)		Novoplumon <sup>®b</sup> (budésone)	
Entocort <sup>®b</sup> (budésone)		Pevison <sup>®a</sup> (triamcinolone)			
Hexatrione <sup>®b</sup> (triamcinolone)		Pulmicort <sup>®b</sup> (budésone)			
Kenacort <sup>®b</sup> (triamcinolone)		Rafton <sup>®b</sup> (budésone)			
Localone <sup>®a</sup> (triamcinolone)		Rhinocort <sup>®b</sup> (budésone)			
Locapred <sup>®a</sup> (désone)		Symbicort <sup>®b</sup> (budésone)			
Locatop <sup>®a</sup> (désone)		Tridesonit <sup>®a</sup> (désone)			
C	Alkocortenbioform <sup>®a</sup> (fluméthasone pivalate)	Framyxone <sup>®b</sup> (dexaméthasone sodium phosphate)	Pas de réactions avec les autres groupes		
	Alkosalen <sup>®a</sup> (fluméthasone pivalate)	Maxidex <sup>®b</sup> (dexaméthasone)			
	Alkotar <sup>®a</sup> (fluméthasone pivalate)	Maxidrol <sup>®b</sup> (dexaméthasone)			
	Auricularum <sup>®b</sup> (dexaméthasone sodium phosphate)	Mepacyl <sup>®b</sup> (dexaméthasone acétate)			
	Bétaméthasone <sup>®b</sup> (bétaméthasone)	Neodex <sup>®b</sup> (dexaméthasone acétate)			
	Betnesol <sup>®b</sup> (bétaméthasone sodium phosphate)	Nerisalic <sup>®a</sup> (diflucortolone valérate)			
	Celestamine <sup>®b</sup> (bétaméthasone)	Nerisone <sup>®a</sup> (diflucortolone valérate)			
	Celestene <sup>®b</sup> (bétaméthasone)	Ozurdex <sup>®b</sup> (dexaméthasone)			
	Chibro-Cadron <sup>®b</sup> (dexaméthasone sodium phosphate)	Percutalgine <sup>®a</sup> (dexaméthasone)			
	Dectancy <sup>®b</sup> (dexaméthasone acétate)	Polydexa <sup>®b</sup> (dexaméthasone)			
	Dexafree <sup>®b</sup> (dexaméthasone sodium phosphate)	Sterdex <sup>®b</sup> (dexaméthasone)			
	Dexagrane <sup>®b</sup> (dexaméthasone sodium phosphate)	Tobradex <sup>®b</sup> (dexaméthasone)			
	Dexsol <sup>®b</sup> (dexaméthasone sodium phosphate)	Ultraproct pom <sup>®a</sup> (fluocortolone)			

Tableau 1 (Suite)					
Groupe	Spécialités disponibles en France (DCI)	Réactions croisées			
D1	Diprostene <sup>®b</sup> (bétaméthasone sodium phosphate) Frakidex <sup>®b</sup> (dexaméthasone sodium phosphate)	Ultraproct suppo <sup>®b</sup> (fluocortolone)	Pas de réactions avec les autres groupes		
	Asmabec <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate) Beclorhino <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate) Beclojet <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate) Béclométasone <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate) Beclospin <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate) Beclospray <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate) Beconase <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate) Becotide <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate) Bemedrex <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate) Betesil <sup>®a</sup> (bétaméthasone 17-valérate)	Diprolene <sup>®a</sup> (bétaméthasone dipropionate) Diprosalic <sup>®a</sup> (bétaméthasone dipropionate) Diprosone <sup>®a</sup> (bétaméthasone dipropionate) Diprostene <sup>®b</sup> (bétaméthasone dipropionate) Ecobec <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate) Flixonase <sup>®b</sup> (fluticasone propionate) Flixotide (diskus) <sup>®b</sup> (fluticasone propionate) Flixovate <sup>®a</sup> (fluticasone propionate) Humex <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate) Innovair <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate) Miflasone <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate) Nasonex <sup>®b</sup> (mométasone furoate)			
	Betneval <sup>®a</sup> (bétaméthasone 17-valérate) Buccobet <sup>®b</sup> (bétaméthasone 17-valérate) Celestoderm relais <sup>®a</sup> (bétaméthasone 17-valérate) Clarelux <sup>®a</sup> ( <i>clobétasol propionate</i> )	Qvar autohaler <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate) Qvarspray <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate) Rhinomaxil <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate) Seretide (diskus) <sup>®b</sup> (fluticasone propionate) Xamiol <sup>®a</sup> (bétaméthasone dipropionate)			
	Clobex <sup>®a</sup> (clobétasol propionate)				
	Daivobet <sup>®a</sup> (bétaméthasone dipropionate) Dermoval <sup>®a</sup> (clobétasol propionate)				
	D2	Efficort <sup>®a</sup> (hydrocortisone acéponate)  Epitopic <sup>®a</sup> (difluprednate)		Locoid <sup>®a</sup> (hydrocortisone 17-butyrate)	A et budésotide (isomère S)

<sup>a</sup> Forme topique.  
<sup>b</sup> Autre forme.

plusieurs groupes par réaction croisée (Tableau 3). Elle est actuellement en cours de validation.

À l'heure actuelle, dans la pratique courante, la classification ABCD reste celle utilisée pour les tests allergologiques, avec pour chaque groupe, un chef de file.

### Marqueurs d'allergie par groupe

Dans le groupe A, dont le chef de file est l'hydrocortisone, le marqueur d'allergie est le pivalate de tixocortol (Fig. 4).

Dans le groupe B, dont le chef de file est l'acétonide de triamcinolone, le budésotide est à l'origine des réactions les plus fréquentes. Un sujet peut se sensibiliser par l'application locale d'acétonide de triamcinolone ou d'aminonide et avoir une réaction plus marquée au patch-test avec le budésotide, par le biais des phénomènes de réactions croisées, et confirmer ainsi sa sensibilisation vis-à-vis des molécules du groupe B (Fig. 5).

Le groupe C, dont le chef de file est la bétaméthasone, est rarement responsable d'allergie de contact.



Tableau 2 Schéma simplifié de la classification ajustée de Baeck et al. [6].			
Groupe	Spécialités disponibles en France (DCI)		Réactions croisées
A	Adixone <sup>®b</sup> (fludrocortisone acétate)	Hydrocortisone <sup>®a</sup> cr (hydrocortisone)	B via budésoneide
	Aphilan <sup>®a</sup> (hydrocortisone)	Hydrocortisone <sup>®b</sup> inj/cp (hydrocortisone)	
	Bacicoline <sup>®b</sup> (hydrocortisone)	Locoid <sup>®a,c</sup> (hydrocortisone 17-butyrate)	
	Budésoneide <sup>®b,c</sup> (budésoneide)	Medrol <sup>®b,c</sup> (méthylprednisolone acétate)	
	Calmicort <sup>®a</sup> (hydrocortisone)	Méthylprednisolone <sup>®b</sup> (méthylprednisolone acétate)	
	Colofoam <sup>®a</sup> (hydrocortisone)	Miflonil <sup>®b,c</sup> (budésoneide)	
	Cortancyl <sup>®b</sup> (prednisone)	Novoplumon <sup>®b,c</sup> (budésoneide)	
	Cortapaisyl <sup>®a</sup> (hydrocortisone)	Onctose hydrocortisone <sup>®a,c</sup> (hydrocortisone)	
	Cortisal <sup>®a</sup> (prednisolone)	Panotile <sup>®b</sup> (fludrocortisone acétate)	
	Cortisedermyl <sup>®a</sup> (hydrocortisone)	Pivalone <sup>®b</sup> (tixocortol pivalate)	
	Deliproct <sup>®a</sup> pom (prednisolone)	Predforte <sup>®b</sup> (prednisolone)	
	Deliproct <sup>®b</sup> sup (prednisolone)	Prednisolone <sup>®b</sup> (prednisolone)	
	Depomedrol <sup>®b</sup> (méthylprednisolone acétate)	Prednisone <sup>®b</sup> (prednisone)	
	Derinox <sup>®b</sup> (prednisolone)	Pulmicort <sup>®b,c</sup> (budésoneide)	
	Dermofenac <sup>®a</sup> (hydrocortisone)	Rafton <sup>®b,c</sup> (budésoneide)	
	Deturgylone <sup>®b</sup> (prednisolone)	Rhinocort <sup>®b,c</sup> (budésoneide)	
	Efficort <sup>®a,c</sup> (hydrocortisone acéponate)	Septomixine pate dentaire <sup>®b</sup> (hydrocortisone)	
	Entocort <sup>®b,c</sup> (budésoneide)	Solumedrol <sup>®b</sup> (méthylprednisolone acétate)	
	Epitopic <sup>®a,c</sup> (difluprednate)	Solupred <sup>®b</sup> (prednisolone)	
	Flucon <sup>®b</sup> (fluorométholone)	Symbicort <sup>®b,c</sup> (budésoneide)	
	Fludrocortisone AP-HP <sup>®b</sup> (fludrocortisone acétate)	Thiovalone <sup>®b</sup> (tixocortol pivalate)	
	Hydrocortancyl <sup>®b</sup> (prednisolone)		
	B	Antibio Synalar <sup>®b</sup> (fluocinolone acétonide)	
Cidermex <sup>®b</sup> (triamcinolone)		Locatop <sup>®a</sup> (désoneide)	
Cirkan <sup>®b</sup> (désoneide)		Nasacort <sup>®b</sup> (triamcinolone)	
Hexatrione <sup>®b</sup> (triamcinolone)		Nasalide <sup>®b</sup> (flunisolide)	
Kenacort <sup>®b</sup> (triamcinolone)		Pevisone <sup>®a</sup> (triamcinolone)	
Localone <sup>®a</sup> (triamcinolone)		Tridesonit <sup>®a</sup> (désoneide)	
C1, non estérifiés	Bétaméthasone <sup>®b,c</sup> (bétaméthasone)	Percutalgine <sup>®a,c</sup> (dexaméthasone)	B
	Celestamine <sup>®b,c</sup> (bétaméthasone)	Polydexa <sup>®b,c</sup> (dexaméthasone)	
	Celestene <sup>®b,c</sup> (bétaméthasone)	Sterdex <sup>®b,c</sup> (dexaméthasone)	
	Maxidex <sup>®b,c</sup> (dexaméthasone)	Tobradex <sup>®b,c</sup> (dexaméthasone)	
	Maxidrol <sup>®b,c</sup> (dexaméthasone)	Ultraproct pom <sup>®a,c</sup> (fluocortolone)	
	Ozurdex <sup>®b,c</sup> (dexaméthasone)	Ultraproct suppo <sup>®b,c</sup> (fluocortolone)	
C2, estérifiés	Alkocortenbioform <sup>®a,c</sup> (fluméthasone pivalate)	Dexsol <sup>®b,c</sup> (dexaméthasone sodium phosphate)	Pas de réactions croisées avec les autres groupes
	Alkosalen <sup>®a,c</sup> (fluméthasone pivalate)	Diprostene <sup>®b,c</sup> (bétaméthasone sodium phosphate)	
	Alkotar <sup>®a,c</sup> (fluméthasone pivalate)	Frakidex <sup>®b,c</sup> (dexaméthasone sodium phosphate)	
	Auricularum <sup>®b,c</sup> (dexaméthasone sodium phosphate)	Framyxone <sup>®b,c</sup> (dexaméthasone sodium phosphate)	
	Betnesol <sup>®b,c</sup> (bétaméthasone sodium phosphate)	Mepacyl <sup>®b,c</sup> (dexaméthasone acétate)	

Tableau 2 (Suite)			
Groupe	Spécialités disponibles en France (DCI)	Réactions croisées	
D	Chibro-Cadron <sup>®b,c</sup> (dexaméthasone sodium phosphate)	Neodex <sup>®b,c</sup> (dexaméthasone acétate)	Pas de réactions croisées avec les autres groupes
	Dectacyl <sup>®b,c</sup> (dexaméthasone acétate)	Nerisalic <sup>®a,c</sup> (diflucortolone valérate)	
	Dexafree <sup>®b,c</sup> (dexaméthasone sodium phosphate)	Nerisone <sup>®a,c</sup> (diflucortolone valérate)	
	Dexagrane <sup>®b,c</sup> (dexaméthasone sodium phosphate)		
	Asmabec <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate)	Diprolene <sup>®a</sup> (bétaméthasone dipropionate)	
	Beclorhino <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate)	Diprosalic <sup>®a</sup> (bétaméthasone dipropionate)	
	Beclojet <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate)	Diprosone <sup>®a</sup> (bétaméthasone dipropionate)	
	Béclométasone <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate)	Diprostene <sup>®b</sup> (bétaméthasone dipropionate)	
	Beclospin <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate)	Ecobec <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate)	
	Beclospray <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate)	Flixonase <sup>®b</sup> (fluticasone propionate)	
	Beconase <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate)	Flixotide (diskus) <sup>®b</sup> (fluticasone propionate)	
	Becotide <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate)	Flixovate <sup>®a</sup> (fluticasone propionate)	
	Bemedrex <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate)	Humex <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate)	
	Betasil <sup>®a</sup> (bétaméthasone 17-valérate)	Innovair <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate)	
	Betneval <sup>®a</sup> (bétaméthasone 17-valérate)	Miflasone <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate)	
	Buccobet <sup>®b</sup> (bétaméthasone 17-valérate)	Nasonex <sup>®b</sup> (mométasone furoate)	
	Celestoderm relais <sup>®a</sup> (bétaméthasone 17-valérate)	Qvar autohaler <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate)	
	Clarelux <sup>®a</sup> (clobétasol propionate)	Qvarspray <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate)	
	Clobex <sup>®a</sup> (clobétasol propionate)	Rhinomaxil <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate)	
	Daivobet <sup>®a</sup> (bétaméthasone dipropionate)	Seretide (diskus) <sup>®b</sup> (fluticasone propionate)	
	Dermoval <sup>®a</sup> (clobétasol propionate)	Xamiol <sup>®a</sup> (bétaméthasone dipropionate)	

<sup>a</sup> Forme topique.

<sup>b</sup> Autre forme.

<sup>c</sup> Éléments modifiés de la classification de Matura et Goossens [11].

Concernant le groupe D, les différences sont plus frappantes. Le groupe D1, mené par le dipropionate de bétaméthasone, correspond aux dermocorticoïdes fluorés (donc à structure moléculaire complexe rendant leur biotransformation cutanée difficile) et n'est qu'exceptionnellement impliqué dans des réactions allergiques de contact. Il constitue donc la plus sûre alternative en cas d'allergie aux dermocorticoïdes.

En revanche, le groupe D2, dont le chef de file est l'acéponate de méthylprednisolone, croise avec le

budésone (groupe B), donc éventuellement avec le groupe A; il est donc plus fréquemment impliqué dans les réactions allergiques aux dermocorticoïdes (Fig. 6).

### Séméiologie de l'allergie aux dermocorticoïdes

Le tableau clinique est peu spécifique et souvent peu spectaculaire [2], avec des signes cliniques souvent

**Tableau 3** Classification des corticostéroïdes selon Baeck et al. [13], restreinte aux molécules disponibles en France avec nom de la spécialité.

Groupe	Spécialités disponibles en France (DCI)	
1	Adixone <sup>®b</sup> (fludrocortisone acétate) Aphilan <sup>®a</sup> (hydrocortisone) Bacicoline <sup>®b</sup> (hydrocortisone) Budésonide <sup>®b</sup> (budésonide)	Hydrocortisone <sup>®a</sup> (hydrocortisone) Locoid <sup>®a</sup> (hydrocortisone 17-butyrate) Medrol <sup>®b</sup> (méthylprednisolone acétate) Méthylprednisolone <sup>®b</sup> (méthylprednisolone acétate)
A + D2 + budésonide	Calmicort <sup>®a</sup> (hydrocortisone) Colofoam <sup>®a</sup> (hydrocortisone) Cortancyl <sup>®b</sup> (prednisone) Cortapaisyl <sup>®a</sup> (hydrocortisone) Cortisal <sup>®a</sup> (prednisolone) Cortisedermyl <sup>®a</sup> (hydrocortisone) Deliproct <sup>®a</sup> (prednisolone) Depomedrol <sup>®b</sup> (méthylprednisolone acétate) Derinox <sup>®b</sup> (prednisolone) Dermofenac <sup>®a</sup> (hydrocortisone) Deturgylone <sup>®b</sup> (prednisolone) Efficort <sup>®a</sup> (hydrocortisone acéponate) Entocort <sup>®b</sup> (budésonide) Epitopic <sup>®a</sup> (difluprednate) Flucon <sup>®b</sup> (fluorométholone) Fludrocortisone AP-HP <sup>®b</sup> (fludrocortisone acétate) Hydrocortancyl <sup>®b</sup> (prednisolone)	Miflonil <sup>®b</sup> (budésonide) Novoplumon <sup>®b</sup> (budésonide) Onctose hydrocortisone <sup>®a</sup> (hydrocortisone) Panotile <sup>®b</sup> (fludrocortisone acétate) Pivalone <sup>®b</sup> (tixocortol pivalate) Predforte <sup>®b</sup> (prednisolone) Prednisolone <sup>®b</sup> (prednisolone) Prednisone <sup>®b</sup> (prednisone) Pulmicort <sup>®b</sup> (budésonide) Rafton <sup>®b</sup> (budésonide) Rhinocort <sup>®b</sup> (budésonide) Septomixine pate dentaire <sup>®b</sup> (hydrocortisone) Solumedrol <sup>®b</sup> (méthylprednisolone acétate) Solupred <sup>®b</sup> (prednisolone) Symbicort <sup>®b</sup> (budésonide) Thiovalone <sup>®b</sup> (tixocortol pivalate)
2	Antibio Synalar <sup>®b</sup> (fluocinolone acétonide) Cidermex <sup>®b</sup> (triamcinolone) Cirkan <sup>®b</sup> (désoside) Hexatrione <sup>®b</sup> (triamcinolone) Kenacort <sup>®b</sup> (triamcinolone) Localone <sup>®a</sup> (triamcinolone)	Locapred <sup>®a</sup> (désoside) Locatop <sup>®a</sup> (désoside) Nasacort <sup>®b</sup> (triamcinolone) Nasalide <sup>®b</sup> (flunisolide) Pevisonne <sup>®a</sup> (triamcinolone) Tridesonit <sup>®a</sup> (désoside)
3 C + D1	Alkocortenbioform <sup>®a</sup> (fluméthasone pivalate) Alkosalen <sup>®a</sup> (fluméthasone pivalate)  Alkotar <sup>®a</sup> (fluméthasone pivalate) Asmabec <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate) Auricularum <sup>®b</sup> (dexaméthasone sodium phosphate) Beclorhino <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate) Beclojet <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate)  Béclométasone <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate) Beclospin <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate) Beclospray <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate) Beconase <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate) Becotide <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate) Bemedrex <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate) Bétaméthasone <sup>®b</sup> (bétaméthasone) Betesil <sup>®a</sup> (bétaméthasone 17-valérate) Betneval <sup>®a</sup> (bétaméthasone 17-valérate) Betnesol <sup>®b</sup> (bétaméthasone sodium phosphate) Buccobet <sup>®b</sup> (bétaméthasone 17-valérate) Celestamine <sup>®b</sup> (bétaméthasone) Celestene <sup>®b</sup> (bétaméthasone)	Diprosone <sup>®a</sup> (bétaméthasone dipropionate) Diprostene <sup>®b</sup> (bétaméthasone dipropionate + sodium phosphate) Ecobec <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate) Flixonase <sup>®b</sup> (fluticasone propionate) Flixotide (diskus) <sup>®b</sup> (fluticasone propionate)  Flixovate <sup>®a</sup> (fluticasone propionate) Frakidex <sup>®b</sup> (dexaméthasone sodium phosphate) Framyxone <sup>®b</sup> (dexaméthasone sodium phosphate) Humex <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate) Innovair <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate) Maxidex <sup>®b</sup> (dexaméthasone) Maxidrol <sup>®b</sup> (dexaméthasone) Mepacyl <sup>®b</sup> (dexaméthasone acétate) Miflasone <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate) Nasonex <sup>®b</sup> (mométasone furoate) Neodex <sup>®b</sup> (dexaméthasone acétate) Nerisalic <sup>®a</sup> (diflucortolone valérate)  Nerisonne <sup>®a</sup> (diflucortolone valérate) Ozurdex <sup>®b</sup> (dexaméthasone) Percutalgine <sup>®a</sup> (dexaméthasone)



Tableau 3 (Suite)	
Groupe	Spécialités disponibles en France (DCI)
	Celestoderm relais <sup>®a</sup> (bétaméthasone 17-valérate)
	Chibro-Cadron <sup>®b</sup> (dexaméthasone sodium phosphate)
	Clarelux <sup>®a</sup> (clobétasol propionate)
	Clobex <sup>®a</sup> (clobétasol propionate)
	Daivobet <sup>®a</sup> (bétaméthasone dipropionate)
	Dectancy <sup>®b</sup> (dexaméthasone acétate)
	Dermoval <sup>®a</sup> (clobétasol propionate)
	Dexafree <sup>®b</sup> (dexaméthasone sodium phosphate)
	Dexagrane <sup>®b</sup> (dexaméthasone sodium phosphate)
	Dexsol <sup>®b</sup> (dexaméthasone sodium phosphate)
	Diprolene <sup>®a</sup> (bétaméthasone dipropionate)
	Diprosalic <sup>®a</sup> (bétaméthasone dipropionate)
	Polydexa <sup>®b</sup> (dexaméthasone)
	Qvar autohaler <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate)
	Qvarspray <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate)
	Rhinomaxil <sup>®b</sup> (béclométasone dipropionate)
	Seretide (diskus) <sup>®b</sup> (fluticasone propionate)
	Sterdex <sup>®b</sup> (dexaméthasone)
	Tobradex <sup>®b</sup> (dexaméthasone)
	Ultraproct pom <sup>®a</sup> (fluocortolone)
	Ultraproct suppo <sup>®b</sup> (fluocortolone)
	Xamiol <sup>®a</sup> (bétaméthasone dipropionate)

<sup>a</sup> Forme topique.  
<sup>b</sup> Autre forme.



Figure 4. Test positif au pivalate de tixocortol.

discrets, à chronologie atypique, parfois à distance de la zone d'application. Il faut savoir l'évoquer devant une absence d'amélioration d'un eczéma ou autre dermatose habituellement corticosensible, malgré l'application de dermocorticoïdes. Ce diagnostic est donc souvent tardif, évoqué au stade d'eczéma chronique ou lors de tests cutanés.

Il existe néanmoins une particularité sémiologique des patch-tests aux dermocorticoïdes qui est « l'effet bord » : compte tenu de l'action anti-inflammatoire du dermocorticoïde, maximale au centre de la zone où il est appliqué,



Figure 5. Test positif au budésonide.

l'éruption eczématiforme n'aura tendance à apparaître qu'en périphérie de la zone testée (Fig. 7).

Le terrain peut être évocateur : contexte d'application itérative de dermocorticoïdes (dermite de stase, eczéma...), polysensibilisation aux médicaments topiques (cas de 80% des patients) [14], sensibilisation déjà connue à un autre corticostéroïde, topique ou systémique.

### Exploration des eczemas de contact aux dermocorticoïdes

Elle repose sur un interrogatoire rigoureux, en reprenant l'historique de tous les dermocorticoïdes et autres topiques



Figure 6. Test positif au 17-butyrate d'hydrocortisone (groupe D2) et au désoside (groupe B).



Figure 7. « Effet bord » lors d'un patch-test positif avec un dermocorticoïde.

appliqués et les antécédents d'utilisation de corticostéroïdes, quelle que soit la voie d'administration.

Dans un premier temps sont réalisés des tests épicutanés (patch-tests) avec les préparations commerciales suspectées et des batteries de corticostéroïdes commercialisées qui permettent d'optimiser les résultats.

Les marqueurs classiques de l'allergie aux dermocorticoïdes sont le pivalate de tixocortol pour le groupe A, le budésoside pour le groupe B et les dérivés du groupe D2, tous deux inclus dans la batterie standard européenne depuis 2000 [15], et l'hydrocortisone 17-butyrate pour le groupe D2. À eux trois, ces marqueurs permettent de détecter la majorité des patients allergiques aux dermocorticoïdes. Un « corticostéroïde mix » associant ces trois constituants a été proposé, mais aurait tendance à majorer les faux négatifs par l'effet anti-inflammatoire des autres constituants.

Le véhicule de choix pour réaliser ces tests est l'éthanol, bien que le corticostéroïde soit généralement une molécule instable, dans la mesure où la particule allergénique est souvent issue du produit de sa dégradation. Néanmoins, pour le pivalate de tixocortol et le budésoside, la vaseline est privilégiée [15]. Pour l'hydrocortisone, compte tenu de sa faible pénétration trans-épidermique, il est conseillé de la diluer dans un mélange égal de diméthyle sulfoxyde et d'éthanol.

Compte tenu de l'activité anti-inflammatoire du corticostéroïde, la lecture de ces tests allergologiques est complexe et a soulevé différentes problématiques :

- problème de la concentration du corticostéroïde dans son véhicule, susceptible de négativer le test. Il a été prouvé qu'il existait une relation inversement proportionnelle entre la concentration du corticostéroïde dans le test et le taux de réponses positives. Cependant, une concentration trop faible peut aussi être à l'origine de faux négatifs, d'où l'utilité possible d'appliquer le test en peau lésée. Il faut néanmoins garder aussi en mémoire le risque de sensibilisation au corticostéroïde par le biais d'un test à concentration trop élevée [16]. Les recommandations actuelles préconisent donc pour le budésoside une concentration de 0,01 % ou moins [17], pour le pivalate de tixocortol, une concentration de 0,1 %, et pour les autres corticostéroïdes, une concentration à 1 % [16] ;
- problème du moment de lecture du test : elle doit plutôt être tardive, à j6, voire plus tard, en sachant que l'effet « bord », survenant précocement, tend alors à disparaître. Mais, il existe aussi des troubles vasomoteurs initiaux induits par le corticostéroïde, à l'origine d'abord d'une vasoconstriction donc d'un blanchiment de la zone testée avec un risque de faux négatif, puis une vasodilatation massive conduisant à un érythème avec un risque de faux positif [2].

Afin d'optimiser l'interprétation de ces tests, on peut avoir recours aux Repeated Open Application Test (ROAT), aux IDR à lecture tardive, sans oublier d'y intégrer le test des principes actifs contenus dans les préparations commerciales contenant le dermocorticoïde (véhicule, conservateurs, excipients) comme la néomycine, le propylène glycol, la lanoline, l'alcool benzylique, l'acide sorbique.

## Conclusion

L'hypersensibilité aux corticostéroïdes n'est pas exceptionnelle, la peau étant la principale voie de sensibilisation par mécanisme d'hypersensibilité retardée. En modifiant la structure chimique des glucocorticoïdes, l'industrie pharmaceutique les a certes rendus plus puissants, mais aussi plus allergisants. La séméiologie clinique peu spécifique en dehors de l'effet « bord » et l'interprétation particulière des tests allergologiques conduisent souvent à une méconnaissance des allergies aux dermocorticoïdes. Les réactions croisées entre corticostéroïdes concernent surtout les groupes A, B et D2 dits à « esters labiles ». Leur connaissance permet d'orienter le clinicien vers le type de corticostéroïde qu'il peut ou non utiliser pour son patient sensibilisé.

## Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Références

- [1] Reynolds J. The extra Pharmacopeia, 29th ed. In: Martindale. Corticosteroids. London: The pharmaceutical Press; 1989, 872–902.
- [2] Baeck M, Marot L, Nicolas JF, Pilette C, Tennstedt D, Goossens A. Allergic hypersensitivity to topical and systemic corticosteroids: a review. *Allergy* 2009;64:978–94.
- [3] Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatic arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1949;24:181.
- [4] Sulzberger MB, Witten VH. Preliminary and short reports. The effect of topically applied compound F in selected dermatoses. *J Invest Dermatol* 1952;19:101–2.
- [5] Milpied-Homs B, Goossens A. Allergie aux dermocorticoïdes. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:935–7.
- [6] Baeck M, Chemelle JA, Terreux R, Drieghe J, Goossens A. Delayed hypersensitivity to corticosteroids in a series of 315 patients: clinical data and patch test results. *Contact Dermatitis* 2009;61:163–75.
- [7] Wilkinson SM. Corticosteroid cross-reactions: an alternative view. *Contact Dermatitis* 2000;42: 59–63.
- [8] Wilkinson SM, Beck MH. The significance of positive patch tests to 17-hydroxyprogesterone. *Contact Dermatitis* 1994;30:302–3.
- [9] Coopman S, Degreef H, Doms-Goossens A. Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. *Br J Dermatol* 1989;121:27–34.
- [10] Lepoittevin JP, Drieghe J, Doms-Goossens A. Studies in patients with corticosteroid contact allergy: understanding cross-reactivity among different steroids. *Arch Dermatol* 1995;131:31–7.
- [11] Matura M, Goossens A. Contact allergy to corticosteroids. *Allergy* 2000;55:698–704.
- [12] Le Coz CJ. Hypersensibilité aux corticoïdes. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:346–7.
- [13] Baeck M, Chemelle JA, Goossens A, Nicolas JF, Terreux R. Corticosteroid cross-reactivity: clinical and molecular modeling tools. *Allergy* 2011;66:1367–74.
- [14] Doms-Goossens A, Andersen KE, Brandão FM, Bruynzeel D, Burrows D, Camarasa J, et al. Corticosteroid contact allergy: an EECDRG multicentre study. *Contact Dermatitis* 1996;35: 40–4.
- [15] Isaksson M, Brandão FM, Bruze M, Goossens A. Recommendation to include budesonide and tixocortol pivalate in the European standard series. ESCD and EECDRG. *Contact Dermatitis* 2000;43:41–2.
- [16] Isaksson M, Bruze M, Björkner B, Hindsén M, Svensson L. The benefit of patch testing with a corticosteroid at a low concentration. *Am J Contact Dermatitis* 1999;10:31–3.
- [17] 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.