

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 24 octobre 2018
Par Coralie ROUSSEUW**

**Hypersensibilités immédiates et retardées
aux corticoïdes systémiques et topiques**

Membres du jury :

Président : Monsieur CHAVATTE Philippe, Professeur de Chimie thérapeutique, Assesseur aux Relations Internationales, Faculté de Pharmacie de Lille.

Directeur, conseiller de thèse : Madame ROGER Nadine, Maître de Conférences d'Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille.

Assesseur : Madame VANCAPPEL Hélène, Docteur en Pharmacie, Hondschoote.



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A mon directeur de thèse, Madame Nadine Roger,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse, de m'avoir aidée et donné de nombreux conseils tout au long de la rédaction de celle-ci.

A mon président de thèse, Monsieur Philippe Chavatte,

Je vous remercie sincèrement de prendre part à mon jury en qualité de président.

A Madame Hélène Vancappel, Docteur en Pharmacie,

Je vous suis très reconnaissante pour votre disponibilité durant le stage de sixième année et je suis honorée de vous compter parmi mon jury.

A l'équipe officinale de la pharmacie Vancappel,

Un grand merci pour m'avoir si bien accueillie et mise dans des conditions de travail optimales durant ces six mois. J'ai beaucoup appris à vos côtés. Je tiens également à souligner votre patience et votre bienveillance à mon égard.

A Madame Cockenpot et à l'équipe officinale de la pharmacie Cockenpot,

Merci de m'avoir accordé votre confiance pour mon premier emploi.

A mes parents, à ma sœur et à l'ensemble de ma famille,

Je vous remercie profondément de m'avoir soutenue pendant ces six années d'études, et bien plus encore. Votre soutien m'a été indispensable. Vous avez toujours su me changer les idées quand il le fallait.

A Elise, ma binôme de toujours,

Sans qui je n'aurais pas vécu cette aventure universitaire de la même manière... Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu m'as apporté. Je n'oublierai pas les moments partagés ensemble.

A mes ami(e)s,

Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir épaulée dans les moments de doute. Votre amitié m'est précieuse.

Sommaire

I. Introduction	13
II. Les corticoïdes	15
A. Histoire de la corticothérapie	15
1) Découverte du rôle des glandes et hormones surrénales	15
2) Importance des travaux de la chimie (extraction et synthèse)	15
3) Les grandes avancées thérapeutiques offertes grâce à la corticothérapie	16
B. Origine naturelle du cortisol et importance de la synthèse de dérivés	16
1) Anatomie des glandes surrénales	16
2) Synthèse naturelle du cortisol	19
3) Rôle physiologique du cortisol	23
a) Sur le métabolisme glucidique	23
b) Sur le métabolisme protéique	24
c) Sur le métabolisme lipidique	25
d) Sur le système cardiovasculaire	25
e) Sur le système nerveux central	25
f) Sur le tube digestif	26
g) Sur l'os et le métabolisme phosphocalcique	26
h) Sur le système immunitaire	26
i) Sur le système endocrinien	26
4) Intérêt des glucocorticoïdes de synthèse et relation structure/activité	27
C. Classification	31
1) Selon la classification ATC	31
2) Selon la structure chimique : classification ABCD de Coopman	34
D. Place de la corticothérapie	36
1) Principales indications thérapeutiques	36
a) Allergologie	36
b) Cancérologie	36
c) Dermatologie	37
d) Endocrinologie	37
e) Hépto-gastro-entérologie	37
f) Oto-rhino-laryngologie	38
g) Pathologies inflammatoires auto-immunes	38
h) Pneumologie	38
i) Rhumatologie	39
j) Transplantation d'organe	40
2) Ventes en France des corticostéroïdes	40
E. Mécanisme d'action des corticoïdes	40
1) Cible des glucocorticoïdes : le récepteur GR α (« glucocorticoid receptor α »)	40
2) Liaison des glucocorticoïdes au récepteur et conséquences sur le récepteur	42
3) Transactivation ou transrépression des gènes cibles	44
a) Transactivation	44
b) Transrépression	44
4) Effets non génomiques	45
F. Effets indésirables et contre-indications	45
1) Effets indésirables	45
a) Par voie systémique	45
b) Par voie locale	51

2)	Contre-indications / grossesse et allaitement _____	53
G.	Mesures d'accompagnement d'une corticothérapie à l'officine _____	54
1)	Conseils sur la prise du traitement _____	54
2)	Règles hygiéno-diététiques _____	55
3)	Suivi clinique, biologique et médicamenteux _____	55
4)	Document utile _____	56
III.	Hypersensibilités médicamenteuses aux corticoïdes _____	57
A.	Historique des hypersensibilités allergiques aux corticoïdes _____	57
B.	Hypersensibilité allergique _____	57
C.	Hypersensibilités immédiates aux corticoïdes _____	58
1)	Epidémiologie _____	58
2)	Voie de sensibilisation et molécules principalement mises en cause _____	58
3)	Mécanisme d'action immunologique _____	59
a)	La phase de sensibilisation _____	59
b)	La phase effectrice _____	61
4)	Clinique des réactions allergiques _____	63
a)	Exemple de cas d'urticaire <i>per os</i> de la littérature _____	63
b)	Exemple de cas d'anaphylaxie par voie intraveineuse de la littérature _____	64
c)	Exemples de cas d'angio-œdème par voie intramusculaire et intralésionnelle _____	66
5)	Diagnostic d'une hypersensibilité immédiate _____	68
a)	Interrogatoire du patient _____	68
b)	Tests <i>in vivo</i> _____	69
i)	Prick-tests à lecture précoce _____	69
ii)	Intradermoréaction (IDR) à lecture précoce _____	71
iii)	Epreuves de réintroduction (test de provocation) _____	71
c)	Tests <i>in vitro</i> _____	72
i)	Dosage des IgE spécifiques (immunoblotting) _____	72
ii)	Tests d'activation des basophiles _____	72
D.	Hypersensibilités retardées aux corticoïdes _____	73
1)	Epidémiologie _____	73
2)	Voie de sensibilisation et molécules principalement mises en cause _____	73
3)	Mécanisme d'action immunologique _____	74
a)	La phase de sensibilisation _____	75
b)	La phase effectrice _____	76
c)	Le cas particulier des corticoïdes _____	76
4)	Clinique des réactions allergiques _____	78
a)	Les allergies de contact aux corticoïdes _____	78
i)	Réapparition à l'arrêt du traitement ou aggravation des lésions pendant le traitement _____	78
ii)	Eczéma de contact après utilisation de collyres (ou de gouttes auriculaires) _____	80
iii)	Eczéma de contact aéroporté _____	81
iv)	Eczéma de contact par procuration _____	82
v)	Eczéma de contact mimant une pustulose exanthématique aiguë polymorphe (PEAG) _____	82
b)	Rares cas d'angioœdème retardé _____	84
	_____	84
5)	Diagnostic _____	85
a)	Tests <i>in vivo</i> _____	85
i)	IDR à lecture retardée _____	85
ii)	Patch-tests _____	86
b)	Tests <i>in vitro</i> _____	88

i)	Test de transformation lymphocytaire (TTL)	88
ii)	« Enzyme-linked immunospot assay interferon gamma » (ELISPOT)	88
E.	Diagnostic différentiel	89
1)	Hypersensibilités aux excipients	89
a)	Hypersensibilité à la carboxyméthylcellulose (CMC)	89
b)	Hypersensibilité au macrogol	90
c)	Allergie aux protéines du lait de vache contaminant le lactose utilisé comme excipient	92
2)	Pseudo-allergie et flush aux corticoïdes	93
a)	Les pseudo-allergies	93
b)	Les flushs aux corticoïdes	93
3)	Allergie aux sels de corticoïdes	94
F.	Potentiel allergénique des corticoïdes et réactions concomitantes	95
1)	La pénétration cutanée	95
2)	Point clé des réactions d'hypersensibilités : la liaison à l'arginine des protéines	95
3)	Différence de potentiel allergénique causée par la structure moléculaire	98
a)	Cétone sur le carbone 11	98
b)	Ester en position C17 et C21	98
c)	Substitution méthyl en position C16	99
d)	Substitution halogénée sur le cycle B	101
e)	Substitution par un ester succinique	101
4)	Réactions concomitantes entre corticostéroïdes	101
a)	Groupe A et groupe D2	102
b)	Le budésonide et le groupe D2	102
5)	Nouvelle classification moléculaire pour mieux appréhender les réactions concomitantes	103
6)	Réactions croisées avec les stéroïdes	104
G.	Conduite à tenir en cas d'allergie à un ou plusieurs corticoïdes	104
1)	Recherche d'une alternative thérapeutique	104
2)	Carte d'allergie	105
3)	Automédication	105
4)	Désensibilisation	105
a)	Principe de la désensibilisation (ou immunothérapie spécifique)	105
b)	Application aux corticoïdes	106
IV.	Conclusion	109
V.	Figures	113
VI.	Bibliographie	116

I. Introduction

D'après l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), la prévalence globale de l'allergie ne cesse d'augmenter au cours des 20 à 30 dernières années. Aujourd'hui, elle est estimée entre 25 et 30% de la population générale.

L'allergie est définie comme étant un « dérèglement du système immunitaire qui correspond à une perte de la tolérance vis-à-vis de substances à priori inoffensives : les allergènes ». Ceux-ci peuvent être divers et variés : des pneumo-allergènes (acariens, pollens, poils d'animaux...), des tropho-allergènes (lait de vache, œufs de poule, arachide...), des allergènes de contact (nickel, latex, cosmétiques...), les venins d'hyménoptères (abeilles, guêpes...), mais aussi des médicaments.

Les réactions d'hypersensibilités médicamenteuses (qu'elles soient allergiques ou non-allergiques) affectent 7% de la population générale et représentent 15% de l'ensemble des effets indésirables médicamenteux.

Tous les médicaments peuvent être responsables d'hypersensibilités, même si les antibiotiques occupent la première place du classement.

Les corticoïdes occupent une place de choix dans de nombreuses stratégies thérapeutiques : ils sont utilisés pour leurs propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives dans le traitement des maladies inflammatoires, en dermatologie, en cancérologie, en transplantation, en rhumatologie...mais aussi en allergologie.

Le paradoxe vient du fait que ces médicaments, pourtant utilisés pour contrer les réactions d'hypersensibilités, peuvent eux-mêmes en induire.

Ces réactions d'hypersensibilités allergiques aux corticoïdes ont commencé à être décrites vers la fin des années 1950. Elles sont souvent sous-estimées, puisque difficilement diagnostiquées.

Le but de ce travail est de distinguer les deux principaux mécanismes d'hypersensibilités allergiques aux corticoïdes, à savoir : les hypersensibilités immédiates et retardées. Pour chacune, le mécanisme immunologique, la clinique et le diagnostic de ces allergies sont différents.

Enfin, une attention particulière sera portée sur le lien entre la structure moléculaire du corticoïde et la prévalence plus ou moins importante des réactions d'hypersensibilités allergiques.

II. Les corticoïdes

A. Histoire de la corticothérapie

La découverte de la corticothérapie s'est faite en plusieurs étapes. Elle s'est d'abord appuyée sur la clinique, avec la découverte de l'importance des glandes surrénales chez l'être humain. Par la suite a eu lieu l'extraction de ces hormones surrénales, avec très vite celle de la cortisone, bien connue par tous de nos jours.

Les travaux de la chimie ont permis d'extraire de nombreux composés ayant des différences de propriétés glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes.

Très rapidement, la corticothérapie a pris place dans les stratégies thérapeutiques de bons nombres de maladies (transplantations, asthme, pathologies dermatologiques et rhumatismales...).

Voici quelques dates importantes de l'histoire de la corticothérapie (1) :

1) Découverte du rôle des glandes et hormones surrénales

Vers 1560	Bartolomeo Eustachi (1500 ou 1514 – 1574)	Découverte anatomique des glandes surrénales.
	Thomas Addison (1795 - 1860)	Découverte du rôle de ces glandes. En cas d'anomalie, il observe une asthénie et une hyperpigmentation cutanée.
1930	Franck Hartman et Katherine Brownell	Mise sur le marché d'extraits surrénaux actifs, destinés au traitement de la maladie d'Addison.

2) Importance des travaux de la chimie (extraction et synthèse)

Années 1930	Tadeus Reichstein (1897 – 1996)	Extraction à partir de glandes animales de plus de 20 dérivés hormonaux actifs.
1936		Découverte de l'androstérone, qui, malheureusement n'est pas efficace dans la maladie d'Addison.
1937		Extraction d'un composé 100 000 fois plus actif que l'extrait de glande : la corticostérone.
1938		Synthèse de l'acétate de désoxycorticostérone (PERCORTEN®), qui, sous forme injectée, révolutionne le traitement de la maladie d'Addison.
Seconde guerre mondiale		Intérêt des hormones surrénales par l'armée allemande pour améliorer les performances et la tolérance des vols en altitude par les soldats.

1952	Otto Paul Hermann Diels (1876 – 1954) et Kurt Alder (1902 – 1958), prix Nobel de chimie en 1950 Puis Gregory Pincus (1903 – 1967) et Oscar Hechter (1916 – 2002)	Synthèse totale de la cortisone et extraction de l'hydrocortisone.
------	---	--

3) Les grandes avancées thérapeutiques offertes grâce à la corticothérapie

1900	Solomon Solis-Cohen (1857 – 1948)	Administration <i>per os</i> d'un extrait surrénalien pour le traitement de l'asthme.
1940	Hans Selye (1907 – 1982)	Intérêt de la corticostérone dans le traitement du choc.
Été 1948	Philip S. Hench (1896 - 1965) et Edward Kendall (1886 – 1972)	Découverte de l'existence d'une hormone soulageant les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde en cas d'ictère (jaunisse) ou de grossesse : la substance X (restant inconnue).
1948		Soulagement d'une patiente atteinte d'arthrite rhumatoïde par la cortisone.
1951		Découverte des premiers effets indésirables de la corticothérapie : hypertension, diabète, ostéoporose.
1951	Peter Brian Medawar (1915 – 1987)	Rôle de la cortisone dans l'immunosuppression pour la greffe de peau hétérologue chez le lapin.
1960	Willard Goodwin (1915 – 1998)	Non-rejet d'une greffe de rein intrafamiliale grâce à l'administration de prednisone.

B. Origine naturelle du cortisol et importance de la synthèse de dérivés

1) Anatomie des glandes surrénales

Les deux glandes surrénales, pesant en tout 4 à 10 g, recouvrent la partie supérieure de chaque rein (figure 1). Ce sont des glandes endocrines qui déversent les hormones produites, dont le cortisol, dans la circulation sanguine.

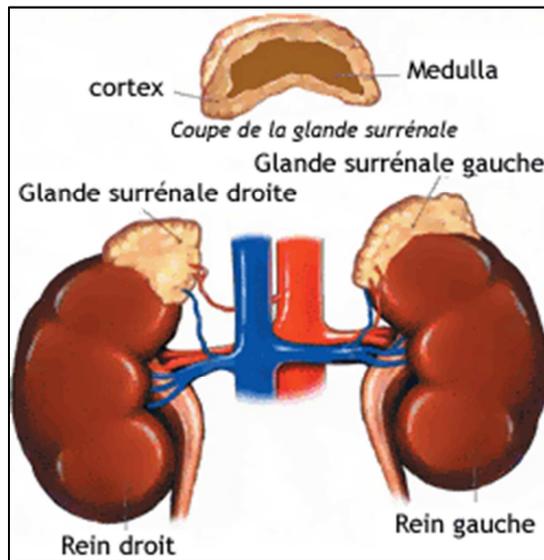


Figure 1 : Anatomie et coupe des glandes surrénales (2)

Les glandes surrénales sont en constante évolution de la vie fœtale à l'âge adulte. Les surrénales fœtales ont une double origine (figure 2) :

- La zone périphérique, appelée corticosurrénale, a une origine mésoblastique (3). A la 8^{ème} semaine du développement embryonnaire, 2 zones se différencient :
 - Le cortex fœtal (central) : il régresse par apoptose dès le 5^{ème} mois de la grossesse et disparaît définitivement à l'âge d'un an.
 - Le cortex permanent (périphérique) (figure 3) : il est définitif et évolue durant les premières années de la vie :
 - La zone réticulée est la zone la plus interne, formée définitivement après la troisième année de la vie. Elle synthétise des androgènes surrénaliens.
 - La zone glomérulée, externe, finit son développement au 2^{ème} mois post-natal. Elle synthétise des minéralocorticoïdes (aldostérone).
 - La zone fasciculée, intermédiaire, est définitive à la 2^{ème} semaine post-natale. Elle synthétise des corticostéroïdes, donc le cortisol.
- La zone centrale, appelée médullosurrénale, a une origine neuroectoblastique. Des cellules des crêtes neurales dérivent les cellules constituant la médullosurrénale. A la 8^{ème} semaine de développement, ces cellules migrent vers le cortex. La médullosurrénale se développe principalement en post-natal, au cours de la première année de vie. La médullosurrénale est responsable de la synthèse des catécholamines (dopamine, adrénaline et noradrénaline).

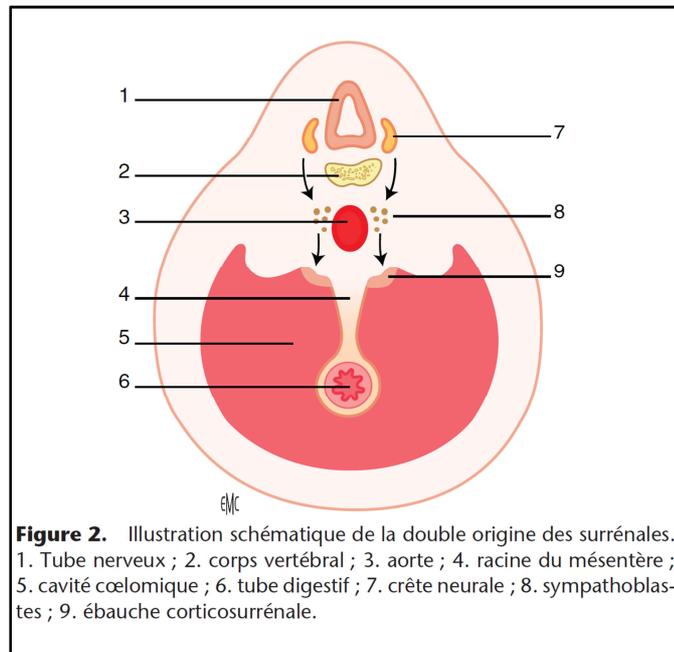


Figure 2 : Embryologie des glandes surrénales (4)

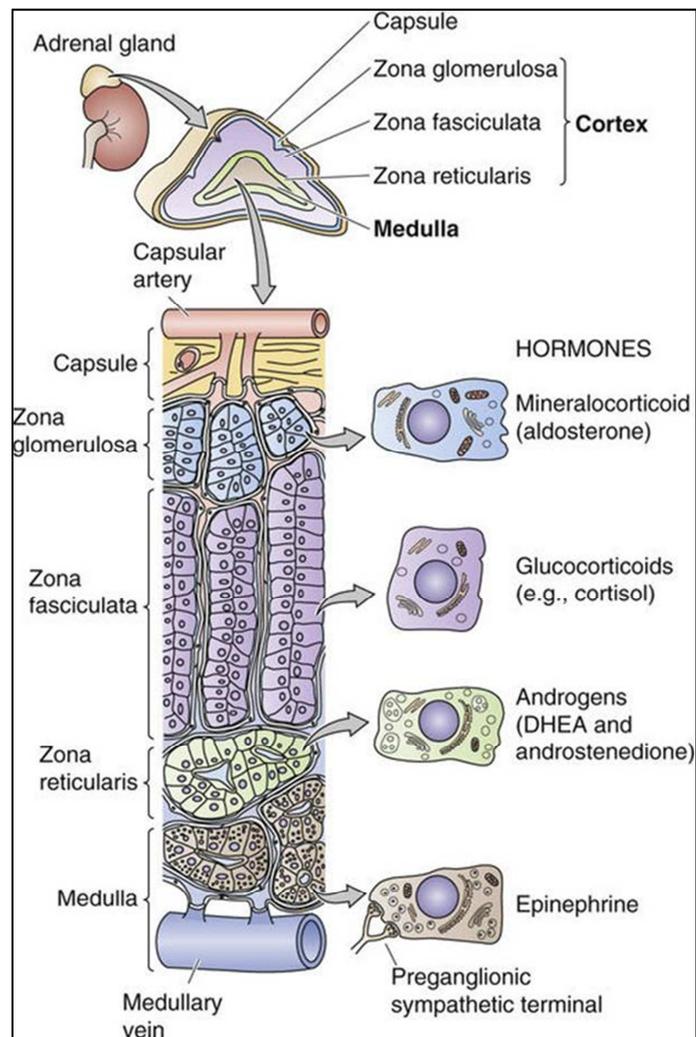


Figure 3 : Schéma des différentes zones constituant les glandes surrénales (5)

2) Synthèse naturelle du cortisol

Le précurseur commun de la synthèse des hormones surrénaliennes est le cholestérol.

La régulation dépend de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (AHHS) (figure 4).

Sous l'influence d'un stress, un influx nerveux venant du cortex du système nerveux stimule l'hypothalamus. Celui-ci va sécréter via les noyaux hypothalamiques (6), une hormone, la « corticotropin releasing hormone » (CRH). C'est un peptide constitué de 41 acides aminés.

Cette CRH va atteindre les cellules de l'hypophyse via le système porte et venir le stimuler par l'intermédiaire d'un récepteur. Sous l'action de la CRH, les cellules antéhypophysaires vont à leur tour sécréter une autre hormone, l'ACTH (« adrenocorticotropin hormone »), peptide de 39 acides aminés.

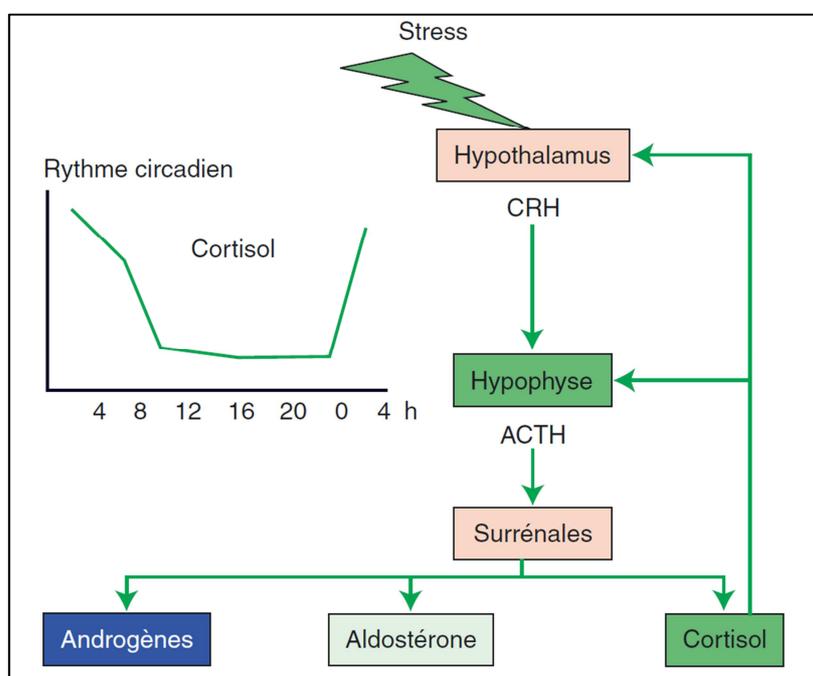


Figure 4 : Régulation des hormones surrénaliennes par l'axe hypothalamo-hypophysaire (6)

L'ACTH a différentes actions au niveau des glandes surrénales grâce au récepteur MCR2 (récepteur mélanocortine de type 2, à 7 domaines transmembranaires).

En premier lieu, le débit sanguin augmente, avec en conséquence un apport en oxygène augmenté, nécessaire à l'adaptation physiologique due au stress. Puis, la sécrétion de stéroïdes augmente (de l'ordre de la minute) grâce à l'expression des enzymes nécessaires à la stéroïdogénèse et par augmentation de la taille des cellules des glandes surrénales.

Il existe un rétrocontrôle négatif de la sécrétion d'hormones. Concernant le cortisol, ce rétrocontrôle négatif suit le cycle nyctéméral du cortisol et de l'ACTH. Ce cycle est sous l'influence de la lumière. En effet, en fin de sommeil, les concentrations de

cortisol augmentent, avec atteinte d'un pic vers 6-8 heures du matin. Sous l'effet de ce pic, la sécrétion de CRH et d'ACTH diminue, ainsi que la concentration en cortisol.

D'autres hormones peuvent également réguler cet axe. Il s'agit de l'orexine (neurotransmetteur excitateur sécrété par les neurones orexigènes), qui induit une stimulation ou de la dopamine (sécrété par les neurones) et de la leptine (sécrété par les adipocytes), qui induisent une inhibition.

La synthèse prend son origine du cholestérol. C'est une structure chimique à 27 atomes de carbones, composée de 4 cycles (A, B, C et D) constituant le noyau cyclopentano-perhydro-phénanthrénique. Sur le carbone en position 3 se trouve un hydroxyle (-OH), rendant la molécule plus polaire (figure 5).

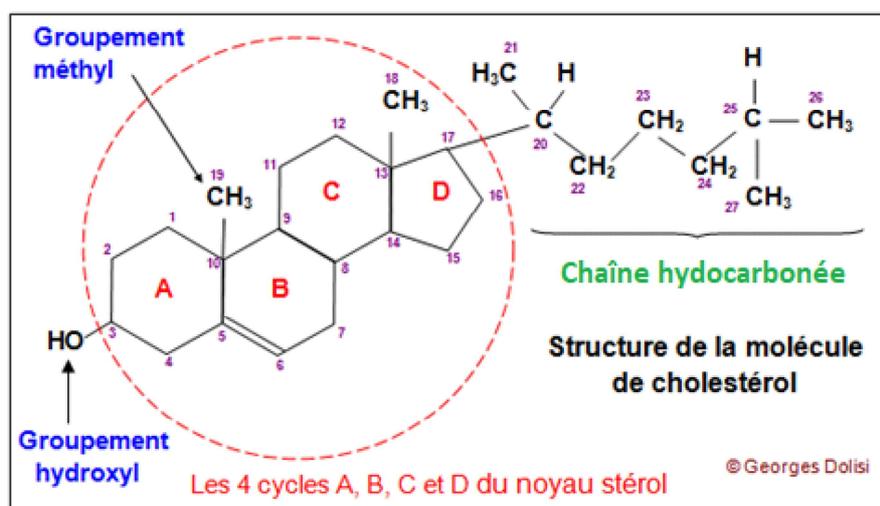


Figure 5 : Structure chimique du cholestérol (7)

La première grande étape de la synthèse du cortisol (figure 6) (6) (8) est le clivage de la chaîne latérale du cholestérol. Pour ce faire, l'enzyme P450scc (« scc » : « side chain cleaving »), aussi appelée cholestérol desmolase, catalyse en 3 réactions successives la transformation du cholestérol en pregnénolone.

D'abord a lieu une hydroxylation des carbones C20 et C22, puis un clivage de la liaison covalente entre ces deux carbones. Le clivage est oxydant, c'est-à-dire qu'apparaît une fonction cétone sur le carbone 20.

Cette enzyme P450scc n'est présente que dans les mitochondries des cellules. Le cholestérol doit pouvoir être transporté du cytosol jusqu'à la membrane interne des mitochondries. Le cholestérol étant une molécule lipophile, il doit être transporté dans le milieu aqueux. Ce transport est effectué grâce à une protéine, la « steroidogenic acute regulatory protein » (StAR). Sa synthèse est, elle aussi, régulée par l'ACTH.

C'est cette réaction qui constitue l'étape limitante de la corticogénèse.

Pour la suite, il existe une enzyme spécifique de la zone fasciculée des glandes surrénales, la 17- α -hydroxylase, qui permet d'engager la synthèse vers le cortisol, au détriment des autres hormones stéroïdiennes.

De la pregnénolone, deux voies sont possibles en fonction de l'ordre des réactions :

- Soit la première réaction est l'hydroxylation du carbone 17 de la pregnénolone par la 17 α -hydroxylase, aboutissant à la 17 α -hydroxypregnénone, suivie de l'action de la 3 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase/ $\Delta^{4,5}$ -isomérase, qui oxyde l'alcool du C3 en cétone et isomérisé la double liaison Δ^5 du cycle B en Δ^4 du cycle A. On obtient au final la 17 α -hydroxyprogestérone.
- Soit la pregnénolone subit dans un premier temps l'action de la 3 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase/ $\Delta^{4,5}$ -isomérase, suivie de celle de la 17 α -hydroxylase. Dans ce cas, on obtient la progestérone puis cette même 17 α -hydroxyprogestérone.

La deuxième grande étape est l'hydroxylation du carbone C21 de la 17 α -hydroxyprogestérone grâce à la 21-hydroxylase, synthétisant le 11-déoxycortisol.

Puis, la troisième étape consiste à l'hydroxylation du carbone C11 par la 11 β -hydroxylase, aboutissant au cortisol.

Une dernière étape est possible, au niveau du foie, où le cortisol peut être oxydé sur le carbone 11, formant une cétone, par une 11-déshydrogénase. La cortisone est alors formée.

Le cortisol est l'hormone active, contrairement à la cortisone qui elle, est inactive. La réaction entre ces deux molécules est réversible. Il y a donc un équilibre entre les deux.

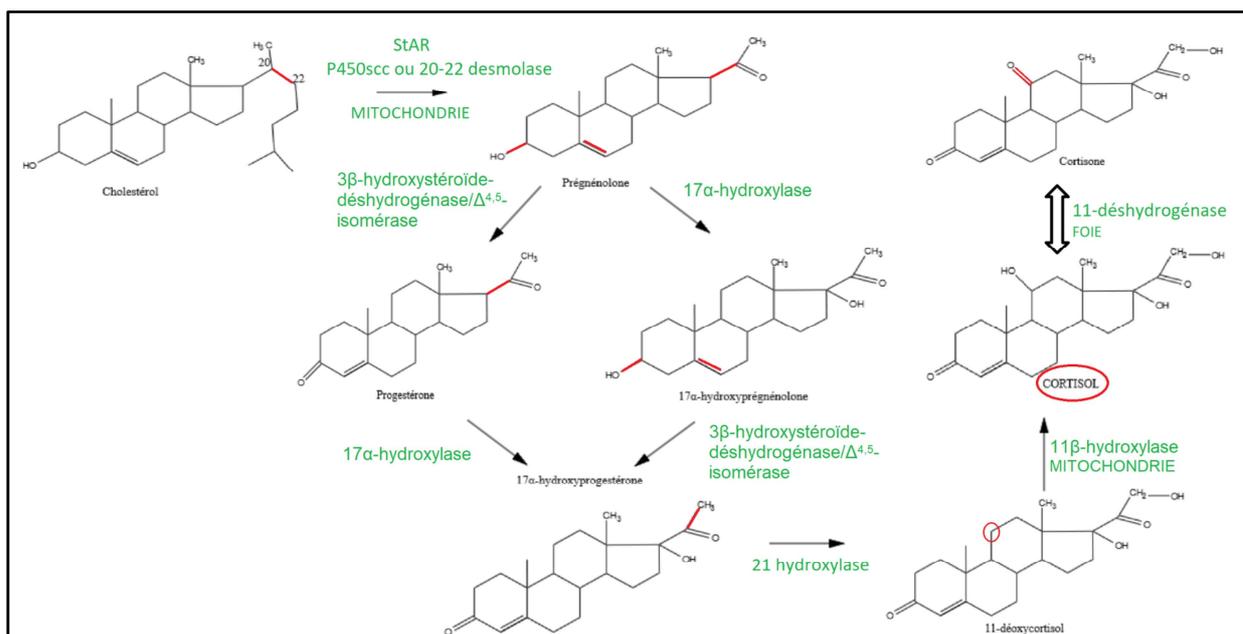


Figure 6 : Schéma des différentes étapes de la synthèse du cortisol

La synthèse du cortisol a lieu de préférence dans les glandes surrénales, mais elle peut aussi avoir lieu dans la peau.

En effet, la peau exprime certains gènes indispensables à la synthèse du cortisol (9).

Il s'agit des gènes :

- CYP11A1 : il code l'enzyme P450_{scc} ou 20-22 desmolase, responsable du clivage de la chaîne latérale du cholestérol.
- CYP17 : il code l'enzyme 17 α -hydroxylase, responsable de l'hydroxylation du carbone 17.
- CYP21A2 : il code l'enzyme 21 hydroxylase, responsable de l'hydroxylation du carbone 21.
- CYP11B1 : il code l'enzyme 11 β -hydroxylase, responsable de l'hydroxylation du carbone 11.
- MC2 : il code pour le récepteur MC2 (récepteur à l'ACTH).

La peau exprime également l'enzyme 3 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase.

Elle est capable de produire la deoxycorticostérone (DOC), la 18-hydroxy-DOC, et la corticostérone (le glucocorticoïde principal chez certaines espèces animales comme les reptiles, les oiseaux, et les rongeurs).

Elle est également capable de synthétiser le cortisol *de novo*, à partir du cholestérol, puisque les cellules de la peau expriment, elles aussi, la protéine StAR (qui transporte le cholestérol à travers le cytosol vers la mitochondrie).

La peau exprime aussi la 11 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase de type 1, qui est responsable de la transformation de la cortisone en cortisol, et la 11 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase de type 2, qui est responsable de la réaction inverse.

Il semblerait que la localisation et le rapport d'activité entre ces deux isoenzymes déterminent la capacité de la peau à activer ou au contraire à désactiver les glucocorticoïdes synthétisés au niveau de la peau, ou ceux de synthèse (donc les médicaments) (9).

La protéine StAR est également exprimée dans les kératinocytes épidermiques, dans les cellules sébacées et dans la gaine épithéliale externe du poil. La régulation de la synthèse du cortisol se fait par l'intermédiaire de régulateurs de l'expression de StAR. L'« adrenal 4-binding protéine/steroidogenic factor 1 » (SF1) régule positivement l'expression de StAR, tandis que le « dosage-sensitive sex reversal adrenal hypoplasia critical region on the chromosome X, gene 1 » (DAX1) la régule négativement.

Il a été révélé que dans certaines maladies de la peau, comme l'eczéma, il y avait absence d'ARN messager de StAR, ce qui implique une synthèse perturbée des corticostéroïdes dans la peau.

3) Rôle physiologique du cortisol

Le cortisol est « l'hormone de stress ». Chez l'adulte, la sécrétion est maximale vers 6-8h du matin (au moment du lever) et minimale vers minuit. La sécrétion quotidienne est de l'ordre de 15 à 20 mg/jour, mais elle peut être multipliée par deux voire quatre en cas de stress (10). Elle permet de préparer et/ou d'adapter l'organisme à une importante dépense énergétique. Elle a différentes cibles biologiques, et elle agit par régulation de la transcription des gènes cibles.

a) Sur le métabolisme glucidique

C'est une hormone hyperglycémiante.

Pour ce faire, le cortisol active des enzymes responsables de la voie de la néoglucogénèse hépatique (11) (permettant la synthèse de glucose à partir de pyruvate). Le cortisol stimule la glucose-6-phosphatase, la fructose 1-6 biphosphatase, phosphoénolpyruvate carboxykinase et la pyruvate carboxylase (figure 7).

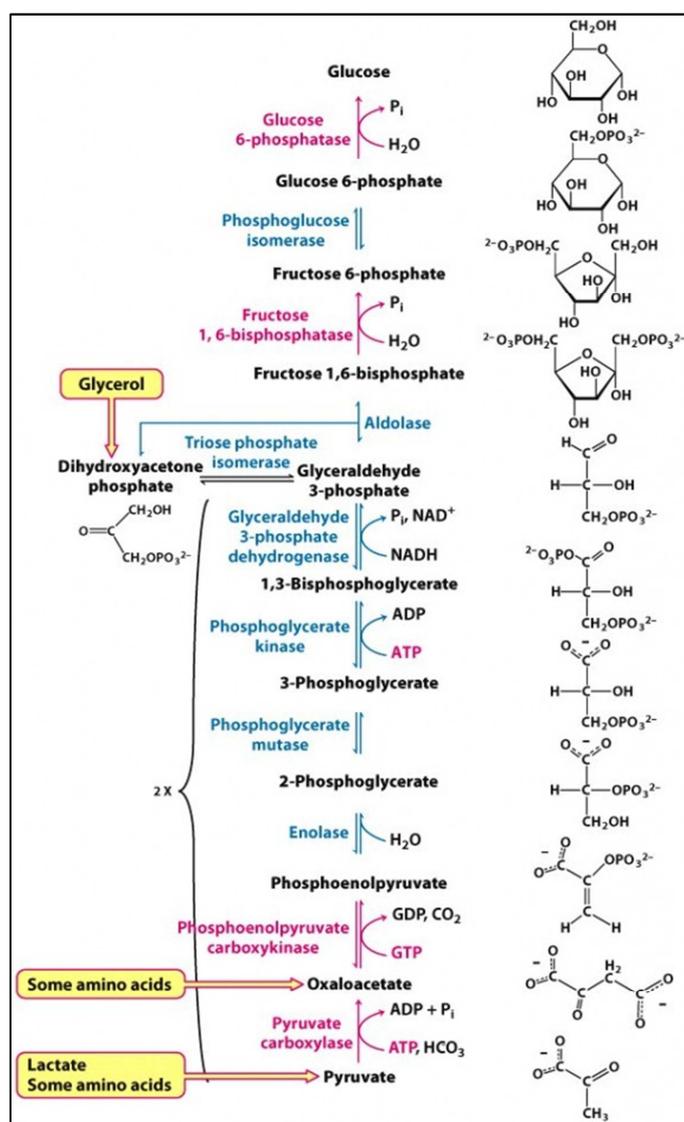
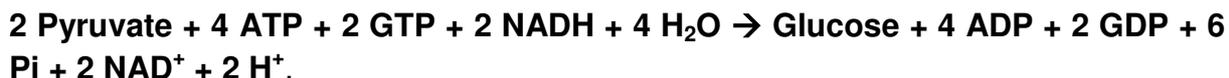


Figure 7 : Schéma récapitulatif de la néoglucogénèse et enzymes stimulées par l'action du cortisol (Biochemistry, 7ème édition, page 480 (12)).

Finalement, le bilan énergétique de la néoglucogenèse est coûteux en énergie. Il nécessite de l'ATP et du pouvoir réducteur (NADH). Le bilan est le suivant :



Dans l'hépatocyte, le NADH vient de l'oxydation des acides gras (voir métabolisme lipidique).

Parallèlement, le cortisol a une action sur la glycogénèse hépatique, qui permet la mise en réserve du glucose sous forme de glycogène. Il active la synthèse de glycogène en stimulant la glycogène synthétase et au contraire, inhibe l'enzyme responsable de la conversion du glycogène en glucose : la glycogène phosphorylase (figure 8).

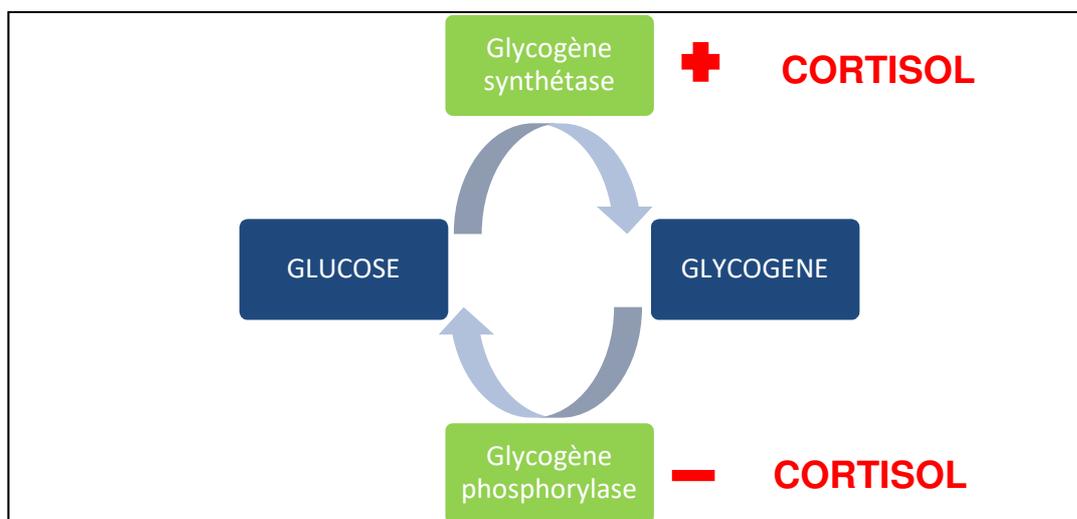


Figure 8 : Homéostasie glucose-glycogène et rôle du cortisol dans cet équilibre

En périphérie comme dans les muscles, le cortisol inhibe la captation et l'utilisation du glucose. Celui-ci reste donc dans la circulation sanguine et augmente la glycémie.

b) Sur le métabolisme protéique

Le cortisol va venir stimuler le catabolisme protéique dans les muscles, mais également au niveau de la peau et du tissu conjonctif. Au contraire, la synthèse des protéines musculaires et structurales est inhibée.

Ce catabolisme protéique permet de libérer des acides aminés glucoformateurs dont le squelette carboné pourra devenir précurseur de la néoglucogenèse en entrant via le pyruvate ou l'oxaloacétate (figure 7, ci-dessus).

L'ammoniac NH_3 , étant un métabolite toxique issu du catabolisme des acides aminés, devra s'éliminer par l'intermédiaire du cycle de l'urée. Le cortisol stimule ce cycle.

c) Sur le métabolisme lipidique

Le cortisol permet d'activer la lipolyse, libérant des acides gras libres à partir de glycérides. Ces acides gras entreront dans la voie de la β -oxydation, permettant la synthèse de pouvoir réducteur (NADH), et d'énergie via l'ATP. Ceux-ci sont indispensables à la réalisation de la néoglucogenèse hépatique afin d'obtenir l'action hyperglycémisante du cortisol.

Lors de la β -oxydation, l'acétylCoA est produit et rentre dans le cycle de Krebs. Chaque tour permet la libération d'une molécule d'ATP, de 3 molécules de NADH₂, et d'une molécule de FADH₂. Ces deux dernières peuvent emprunter la voie de la chaîne respiratoire-phosphorylation oxydative, et ainsi libérer respectivement 2,5 et 1,5 molécules d'ATP.

Au total, 10 molécules d'ATP sont libérées à partir d'une seule molécule d'acétylCoA.

Au niveau des paramètres lipidiques, on observe une augmentation de la cholestérolémie, de la triglycéridémie, et, au contraire, une baisse du HDL-cholestérol (lipoprotéine protectrice).

On observe également une insulino-résistance des tissus (qui va dans le sens de l'hyperglycémie).

L'adipogenèse (différenciation des cellules pré-adipocytaires en adipocytes) est stimulée. Elle se déroule préférentiellement dans le tissu adipeux abdominal viscéral. Cette préférence est sûrement due au fait que cette zone est riche en récepteurs aux glucocorticoïdes et en enzyme 11 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase (responsable de la conversion de la cortisone inactive en cortisol).

d) Sur le système cardiovasculaire

Le cortisol rend les fibres musculaires lisses plus sensibles aux catécholamines. Ces fibres sont plus contractiles, d'où une augmentation de la pression artérielle.

Le cortisol agit sur le récepteur aux glucocorticoïdes, mais a aussi une faible activité minéralocorticoïde en se fixant sur le récepteur aux minéralocorticoïdes. Ceci induit une rétention hydrosodée (eau et sodium) et en échange, une perte de potassium. Cette rétention hydrosodée participe également à l'augmentation de la tension artérielle.

Le cortisol stimule la synthèse d'angiotensine II, ce qui entraîne une vasoconstriction des artérioles et donc une augmentation de la pression artérielle.

e) Sur le système nerveux central

Les glucocorticoïdes ont une action stimulante, euphorisante sur le système nerveux central.

Les insomnies peuvent être fréquentes et le sommeil se retrouve perturbé.

f) Sur le tube digestif

Le cortisol augmente la sécrétion de pepsine et d'acide chlorhydrique et diminue la sécrétion de mucus protecteur.

g) Sur l'os et le métabolisme phosphocalcique

On observe une diminution de la formation osseuse et une augmentation de la résorption.

La parathormone, hormone hypercalcémiant et hyperphosphorémiant est stimulée.

L'excrétion urinaire de calcium est augmentée, et son absorption intestinale est, elle, diminuée.

Le cortisol stimule la différenciation des ostéoclastes et inhibe l'expression de l'ostéoprotégérine (protéine empêchant la résorption osseuse).

h) Sur le système immunitaire

A fortes doses, le cortisol possède des propriétés immunosuppressives et anti-inflammatoires.

Ces effets s'expliquent par une redistribution des cellules immunitaires dans le sang périphérique, le système lymphatique et la moelle osseuse :

- Les lymphocytes B et T diminuent en périphérie et au contraire sont redistribués vers la moelle osseuse et le système lymphatique. En plus, l'apoptose des lymphocytes est favorisée : ceci est responsable de l'activité immunosuppressive.
- La concentration en polynucléaires neutrophiles augmente dans le sang périphérique : ceci est responsable de l'activité anti-inflammatoire.
- Les polynucléaires éosinophiles voient leur concentration diminuer dans le sang périphérique et l'action de l'histamine est empêchée : ceci est responsable de l'activité antiallergique et antiparasitaire.

i) Sur le système endocrinien

Le cortisol augmenterait la production de somatostatine, protéine inhibitrice de la libération de GHRH (« GH-releasing hormone »). De ce fait la GH (« growth hormone ») ne peut pas exercer son action sur les tissus cibles, dont les os. A forte doses, un retard de croissance peut être provoqué chez les enfants.

La synthèse d'« insuline growth factor 1 » (IGF 1) est diminuée.

Le cortisol a aussi une action au niveau thyroïdien, directement sur la TRH (« thyrotropin-releasing hormone »), et sur la désiodase, qui assure la conversion de l'hormone T4 en T3.

Il inhibe également la GnRH (« gonadotrophin releasing hormone ») et la sécrétion de FSH (« follicle stimulating hormone ») et LH (« luteinizing hormone »). La synthèse d'estradiol et de testostérone est aussi perturbée.

4) Intérêt des glucocorticoïdes de synthèse et relation structure/activité

Les hormones naturelles, la cortisone et le cortisol, possèdent une activité anti-inflammatoire (recherchée en thérapeutique), mais aussi une activité minéralocorticoïde (néfaste, responsable des effets indésirables comme la rétention hydrosodée, les œdèmes).

Il est donc non concevable de poursuivre des traitements avec ces hormones naturelles. La chimie de synthèse a pris de plus en plus d'ampleur.

Le premier avantage des glucocorticoïdes de synthèse (10) est la réduction et même la disparition de l'activité minéralocorticoïde et au contraire l'amplification de l'activité anti-inflammatoire.

Le second avantage est celui de l'allongement de la demi-vie plasmatique et biologique des glucocorticoïdes de synthèse.

Le premier changement sur la structure de base du cortisol a été d'introduire un fluor en position 9 α , avec obtention de la fludrocortisone (PANOTILE*) (figure 9). Ce fluor a permis de multiplier la composante anti-inflammatoire par dix, mais malheureusement aussi par dix la composante minéralocorticoïde.

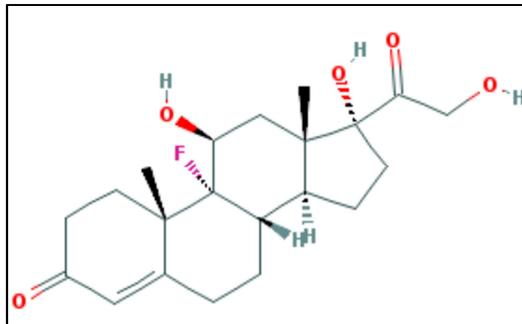


Figure 9 : Structure de la fludrocortisone (PubChem (13))

L'introduction d'une double liaison supplémentaire entre les carbones 1 et 2 au niveau du cycle A, sur la cortisone ou le cortisol a permis d'obtenir respectivement la prednisolone et la prednisone (figure 10). La composante anti-inflammatoire est améliorée d'environ 4 fois, en diminuant légèrement la composante minéralocorticoïde, ce qui est un avantage considérable.

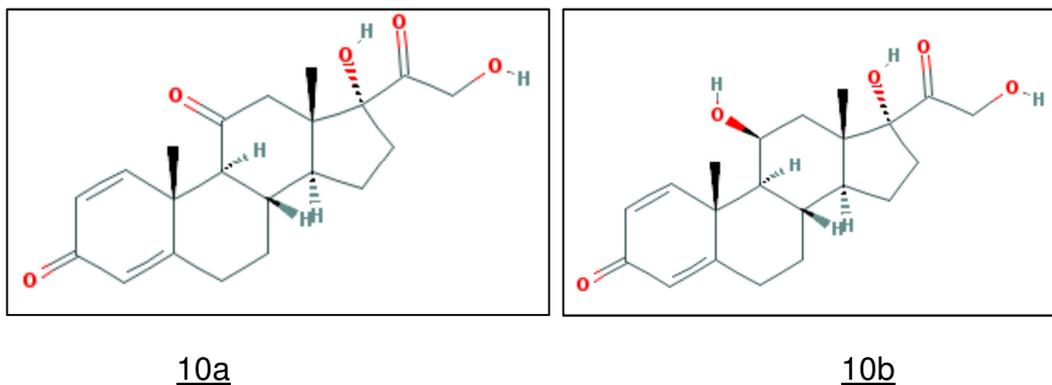


Figure 10 : Structure de la prednisone (10a) et de la prednisolone (10b) (PubChem (14,15))

La troisième modification a été la substitution méthyl sur le carbone 6, formant ainsi la méthylprednisolone (MEDROL*) (figure 11). La composante anti-inflammatoire est améliorée d'un facteur 5, mais en plus la composante minéralotrope est divisée par deux.

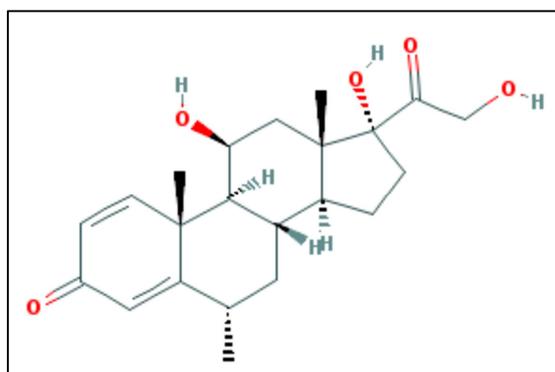


Figure 11 : Structure de la méthylprednisolone (PubChem (16))

Les chimistes ont alors eu l'idée d'associer plusieurs changements qui ont permis d'améliorer l'action tout en diminuant les effets secondaires. Pour la triamcinolone (KENACORT*) (figure 12), est ajouté l'effet de la double liaison Δ^1 , du fluor en 9, et d'une substitution du carbone 16. La composante anti-inflammatoire est augmentée, alors que la composante minéralocorticoïde est très diminuée et presque nulle (aucun composé n'est totalement dépourvu de ces effets indésirables).

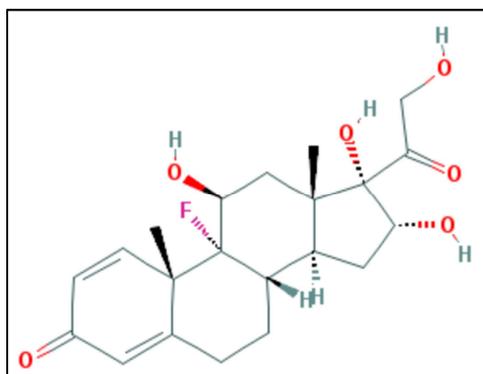
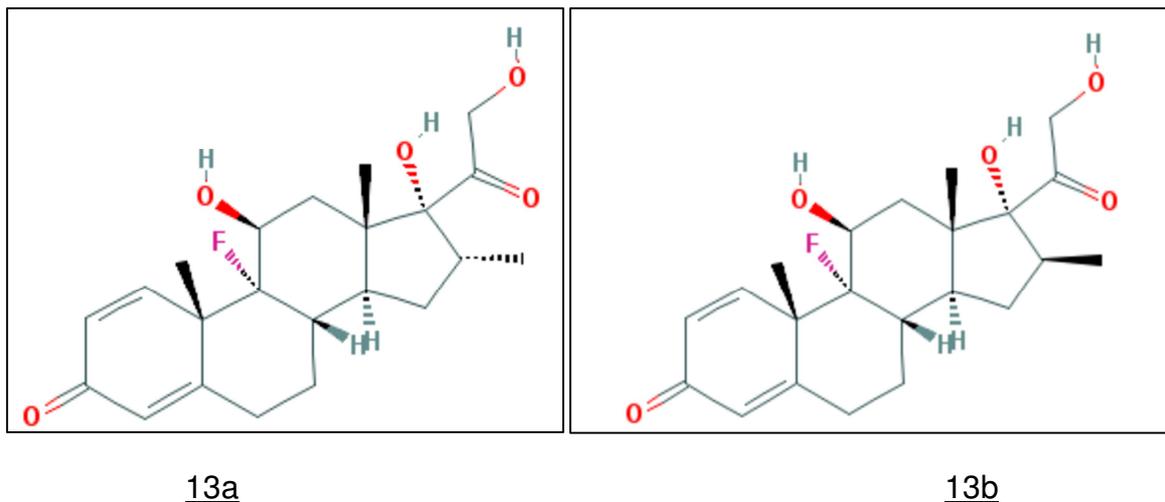


Figure 12 : Structure de la triamcinolone (PubChem (17))

Avec un méthyl en position 16, on obtient la dexaméthasone si le méthyl est en alpha, et la bétaméthasone si le méthyl est en bêta (figure 13) :



*Figure 13 : Structure de la dexaméthasone (13a) et de la bétaméthasone (13b)
(PubChem (18,19))*

L'adjonction d'une substitution sur le cycle A par un phénylpyrazole permet d'obtenir le cortivazol (ALTIM*) (figure 14). L'intérêt est d'obtenir des concentrations locales très élevées (ce qui est intéressant lors d'injections, car elles pourront être réalisées uniquement tous les mois, voire toutes les 6 semaines).

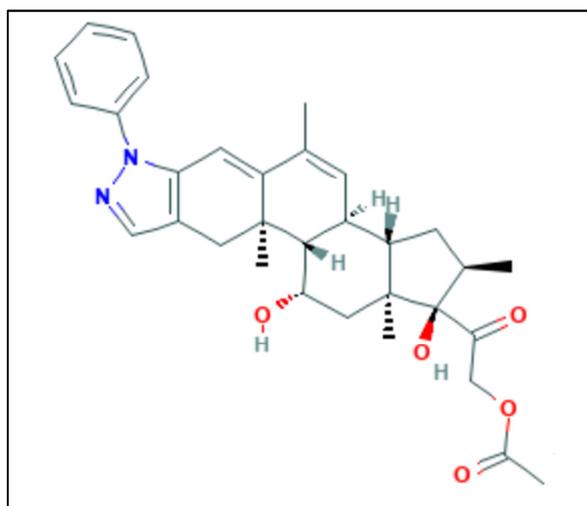


Figure 14 : Structure du cortivazol (PubChem (20))

La bécloéthasone (BECOTIDE*) (figure 14) est obtenue après substitution sur le carbone 9 par un chlore, et toujours avec cette double liaison Δ^1 .

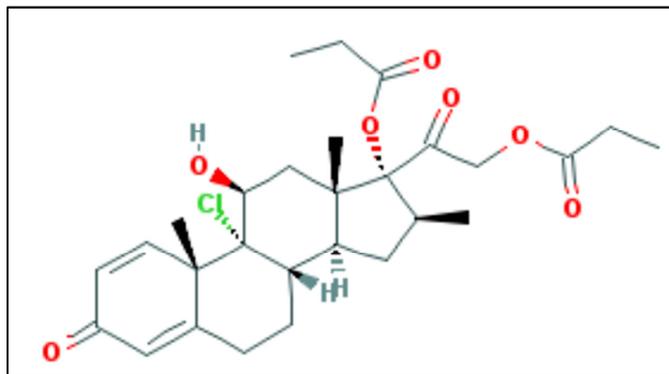


Figure 14 : Structure de la béclométhasone (PubChem (21))

Enfin, l'adjonction d'un thioester en C21 permet d'obtenir le tixocortol (PIVALONE*) (figure 15). Ce composé répond à la définition d'une pro-drogue : la coupure de la liaison thioester, permet de libérer la molécule active. Cette molécule est très rapidement métabolisée. Par conséquent, les effets indésirables sont moindres.

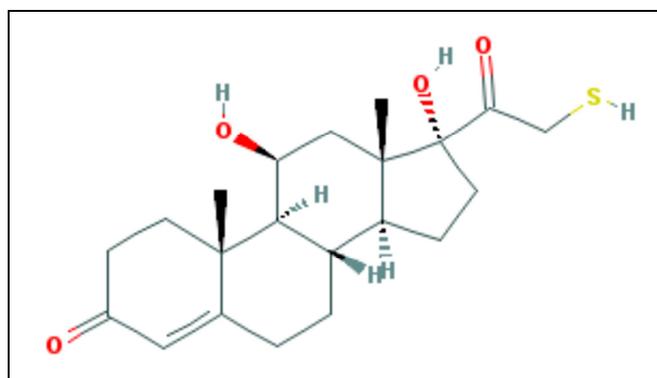


Figure 15 : Structure du tixocortol (PubChem (22))

La figure 16 reprend les principales caractéristiques des dérivés de synthèse, en prenant comme référence le cortisol, hormone naturelle.

Glucocorticoïdes	Demi-vie biologique (heures)	Activité anti-inflammatoire	Activité minéralocorticoïde	Freinage axe HHS
<i>Naturel</i>				
Cortisol (hydrocortisone)	8-12	1	1	1
<i>Synthétiques</i>				
Prednisolone	12-36	4	0,75	4
Methylprednisolone	12-36	5	0,50	4
Triamcinolone	12-36	5	0	4
Dexamethasone	36-54	26	0	17
Fludrocortisone	12-24	12	125	12

HHS : hypothalamo-hypophysaire-surrénalien

Figure 16 : Comparaison entre glucocorticoïdes synthétiques et le cortisol sur la demi-vie biologique, l'activité anti-inflammatoire et minéralocorticoïde et le freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire (10)

Il existe un tableau d'équivalence des corticoïdes, qui permet de passer de l'un à l'autre, la référence étant la prednisone (figure 17).

Prednisone	5 mg
Cortisone	25 mg
Hydrocortisone	20 mg
Prednisolone	5 mg
Méthylprednisolone	4 mg
Triamcinolone	4 mg
Paraméthasone	2 mg
Bétaméthasone	0,75 mg
Dexaméthasone	0,75 mg
Cortivazol	0,3 mg

Figure 17 : Tableau d'équivalence des corticoïdes, comparé à la prednisone (23)

C. Classification

1) Selon la classification ATC

Les corticoïdes se retrouvent dans différentes parties de la classification ATC (anatomique, thérapeutique, chimique) contrôlée par l'OMS. Cette liste est disponible sur le VIDAL (24).

Ci-dessous, pour chaque classe ATC correspondante, se trouve la liste des substances actives disponibles, ainsi que les spécialités et génériques correspondants.

- **La classe ATC A07 : anti-diarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux**
 - **A07EA : corticoïdes à usage local**
 - Hydrocortisone : COLOFOAM* mousse rectale
 - Bétaméthasone : BETNESOL* solution rectale
 - Budésonide : CORTIMENT LP*, ENTOCORT*, MIKICORT*

➤ **La classe ATC D07 : corticoïdes, préparations dermatologiques**

- D07A : corticoïdes non associés

Activité faible (groupe I)	Activité modérée (groupe II)
Hydrocortisone : CORTAPAISYL*, CORTISEDERMYL*, DERMOFENAC*, HYDROCORTISONE*	Hydrocortisone butyrate : LOCOID*
	Désonide : LOCAPRED*, LOCATOP*, TRIDESONIT*
Activité forte (groupe III)	Activité très forte (groupe IV)
Bétaméthasone : BETESIL*, BETNEVAL*, DIPROLENE*, DIPROSONE*, BETAMETHASONE*	Clobétasol : CLARELUX*, CLOBEX*, DERMOVAL*
Diflucortolone : NERISONE*	
Hydrocortisone aceponate : EFFICORT*	
Fluticasone : FLIXOVATE*	
Difluprednate : EPITOPIC*	

- D07B : corticoïdes, associations avec des antiseptiques
 - Diflucortolone et antiseptique : NERISONE C*
- D07X : corticoïdes, autres associations
 - Hydrocortisone + chlorhydrate de lidocaïne + méthylsulfate de méfénidramium : ONCTOSE HYDROCORTISONE*
 - Triamcinolone + acide salicylique : LOCALONE*
 - Triamcinolone + nitrate d'éconazole : PEVISONNE*
 - Bétaméthasone + acide salicylique : DIPROSALIC*

➤ **La classe ATC H02 : corticoïdes à usage systémique**

- Bétaméthasone : BETNESOL*, CELESTENE*, DIPROSTENE*,
BETAMETHASONE*
- Dexaméthasone : DECTANCYL*, NEOFORDEX*,
DEXAMETHASONE*
- Méthylprednisolone : DEPO-MEDROL*, MEDROL*, SOLUMEDROL*,
METHYLPREDNISOLONE*
- Prednisolone: HYDROCORTANCYL*, SOLUPRED*,
PREDNISOLONE*
- Prednisone : CORTANCYL*, PREDNISONNE*
- Triamcinolone: HEXATRIONE*, KENACORT RETARD*
- Hydrocortisone : HYDROCORTISONE*
- Cortivazol : ALTIM*

➤ **La classe ATC R01 : préparations pour le nez**

○ **R01AD : corticoïdes**

- Béclométhasone : BECLO RHINO*, BECONASE*, HUMEX*, RHINOMAXIL*, RINOCLENIL*
- Budésonide : RHINOCORT*, BUDESONIDE*
- Tixocortol : PIVALONE*
- Fluticasone : FIXORINOX*, FLIXONASE*
- Mométhasone : NASONEX*, MOMETASONE*
- Triamcinolone : NASACORT*
- Fluticasone furoate : AVAMYS*
- Prednisolone + naphazoline : DERINOX*
- Prednisolone + oxymétazoline : DETURGYLONE*
- Fluticasone + azélastine : DYMISTA*

➤ **La classe ATC R03 : médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes**

○ **R03BA : glucocorticoïdes**

- Béclométhasone : BECLOJET*, BECLOSPIN*, BECLOSPRAY*, BECOTIDE*, BEMEREX EASYHALER*, ECOBEC*, MIFLASONE*, QVAR*, BECLOMETASONE*
- Budésonide : ACORSPRAY*, MIFLONIL*, NOVOPULMON NOVOLIZER*, PULMICORT*, BUDESONIDE*
- Fluticasone: FLIXOTIDE*
- Mométhasone : ASMANEX TWISTHALER*
- Ciclésone : ALVESCO*

➤ **La classe ATC S01 : médicaments ophtalmologiques**

○ **S01BA : corticoïdes non associés**

- Dexaméthasone : DEXAFREE*, MAXIDEX*, OZURDEX*
- Fluorométholone : FLUCON*
- Fluocinolone acetonide : ILUVIEN*

○ **S01CA : corticoïdes et anti-infectieux en associations**

- Dexaméthasone + néomycine : CHIBRO-CADRON*
- Dexaméthasone + framycétine : FRAKIDEX*
- Dexaméthasone + néomycine + polymyxine B : MAXIDROL*
- Dexaméthasone + oxytétracycline : STERDEX*
- Dexaméthasone + tobramycine : TOBRADEX*

➤ **La classe ATC S02 : médicaments otologiques**

○ **S02C : corticoïdes et anti-infectieux en association**

- Fluocinolone + polymyxine B + néomycine : ANTIBIO-SYNALAR*
- Dexaméthasone + oxytétracycline + polymyxine B + nystatine : AURICULARUM*
- Dexaméthasone + ciprofloxacine : CILOXADEx*
- Dexaméthasone + polymyxine B + framycétine : FRAMYXONE*
- Dexaméthasone + néomycine + polymyxine B : POLYDEXA*
- Fludrocortisone + polymyxine B + néomycine + lidocaïne : PANOTILE*

2) Selon la structure chimique : classification ABCD de Coopman

En 1989, Coopman élabore une classification reposant sur les structures moléculaires des corticostéroïdes (25). Ces quatre différents groupes A, B, C, D seront importants dans la compréhension de possibilité d'allergies croisées entre les différents corticoïdes.

A la structure de base cyclopentanoperhydrophénanthrène (figure 18), il identifie différents substitués, formant ainsi plusieurs groupes (figure 19), selon :

- La structure du cycle A : la double liaison entre C1 et C2
- La structure du cycle B : les substitutions en C6, C7 et C9 (-fluor, -chlore ou -méthyl)
- La structure du cycle D : la substitution 16-17-cis-diol avec formation d'un cis-ketal, et la substitution méthyl en C16
- La structure de la chaîne latérale : l'estérification en C17 et/ou en C21.

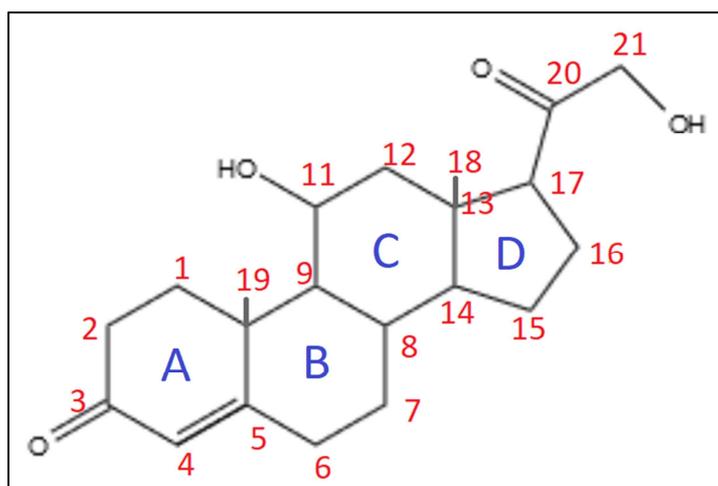
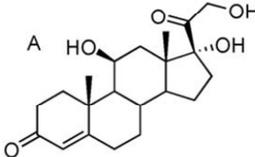
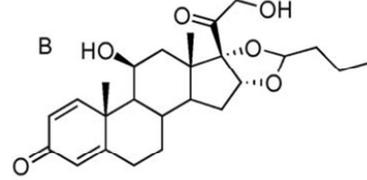
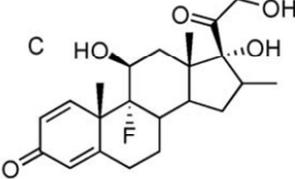


Figure 18 : Structure de base des corticostéroïdes (noyau cyclopentanoperhydrophénanthrène)

Groupe	Caractéristiques	Membres
 <p>A</p>	<p>Pas de substitution sur le cycle D à l'exception d'une courte chaîne ester ou thioester en C21</p>	<p>Cloprednol Cortisone acétate Dichlorisone acétate Fludrocortisone acétate Fluorométholone Fluprednisolone acétate Hydrocortisone Hydrocortisone acétate Hydrocortisone 21-butyrate Hydrocortisone hémisuccinate Isofluprednone acetate Maziprédone Médrysone Méthylprednisolone acétate Méthylprednisolone hemisuccinate Prednisolone Prednisolone caproate Prednisolone pivalate Prednisolone sodium metasulpho benzoate Prednisolone succinate Prednison Tixocortol pivalate</p>

Groupe	Caractéristiques	Membres
 <p>B</p>	<p>Structure cis kétal ou diol en C16, C17 Chaîne latérale en C21 possible</p>	<p>Amcinonide Budésonide Désonide Fluchloronide Flumoxonide Flunisolide Fluocinolone acétonide Fluocinonide Halcinonide Triamcinolone Triamcinolone acétonide Triamcinolone bénétionide Triamcinolone diacétate Triamcinolone hexacétonide</p>

 <p>C</p>	<p>Substitution méthyle en C16 sur le cycle D Substitution halogénée Pas de chaîne latérale en C17 Chaîne latérale en C21 possible</p>	<p>Bétaméthasone Bétaméthasone sodium phosphate Desoxyméthasone Dexaméthasone Dexaméthasone acétate Dexaméthasone sodium phosphate Diflucortolone valérate Fluméthasone pivalate Fluocortin butyl Fluocortolone Fluocortolone caprylate Fluocortolone pivalate Fluprednidène acétate Halométhasone Méprednisone</p>
--	--	---

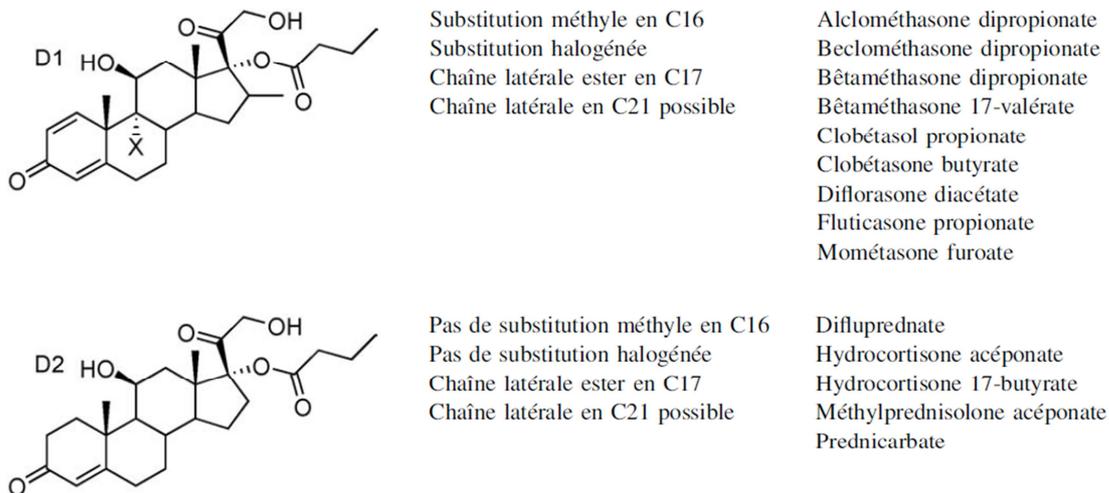


Figure 19 : Tableau résumant les différents groupes A, B, C, D1 et D2 de la classification de Coopman (26)

D. Place de la corticothérapie

1) Principales indications thérapeutiques

Les indications des corticoïdes sont nombreuses. La liste suivante n'est pas exhaustive, mais regroupe les principales indications thérapeutiques, classées par ordre alphabétique.

a) Allergologie

En dermato-allergologie, les corticoïdes sont indiqués dans le traitement de la dermatite atopique, de l'eczéma de contact, de l'urticaire.

Ils sont également utilisés dans le domaine de l'allergologie oculaire (27), dans le traitement des conjonctivites allergiques (collyres), de l'allergie des paupières (urticaire palpébral, dermatite atopique, eczéma, blépharite), des kératites allergiques, des uvéo-rétinites allergiques.

Au niveau de l'appareil respiratoire, les corticoïdes sont indiqués dans le traitement de la rhinite allergique (28), des pharyngites, sinusites, trachéites et polyposes ethmoïdo-nasales.

En urgence, ils sont indiqués dans le traitement de l'œdème de Quincke et dans le choc anaphylactique (action anti-œdémateuse antiprurigineuse, prévention des rechutes (29)), en association avec l'adrénaline. Dans ce cas, ils sont administrés par voie intraveineuse.

b) Cancérologie

Les corticoïdes sont utilisés soit en traitement de fond (30) (leucémies, lymphomes, maladie de Hodgkin, myélome multiple) principalement par la

prednisolone ou la dexaméthasone, soit comme traitement de support (en palliatif, contre l'hypercalcémie, compressions cérébrales).

Ils sont aussi utilisés comme adjuvants de la chimiothérapie. Ceci est systématique pour la classe des taxanes (paclitaxel et docétaxel), afin de potentialiser leur effet et de diminuer les nausées et vomissements.

c) Dermatologie

Les dermocorticoïdes sont le traitement de choix de nombreuses dermatoses inflammatoires. Ils ont surtout une action sur le prurit, qu'ils calment rapidement.

Les indications les plus fréquentes de ces dermocorticoïdes (31), dont le niveau de preuve est jugé comme important, sont la dermatite atopique et le psoriasis, mais de nombreuses autres dermatoses sont dites corticosensibles. La figure 20 regroupe les indications principales en fonction des niveaux d'activités des dermocorticoïdes.

Activité très forte	Activité forte et modérée	Activité faible (très peu d'indications)
<i>Utilisation brève sur lésions résistantes et de surface limitée</i>	Eczéma de contact (+ éviction de l'allergène +++)	<i>Traitement d'entretien/relais des dermocorticoïdes plus puissants</i>
<i>Relais par classe de puissance inférieure</i>	Dermatite atopique	Dermatite séborrhéique
Psoriasis (localisation palmoplantaire +++)	Psoriasis (localisé, cuir chevelu, visage, psoriasis inversé)	Eczéma (paupières)
Dermite de stase	Lichen plan	
Lichénification, névrodermite	Prurigo non parasitaire	
Lichen plan	Dyshidrose	
Lichen scléreux génital	Eczéma nummulaire	
Cicatrices hypertrophiques, chéloïdes	Piqûre d'insectes	
Pemphigoïde bulleuse	Érythème solaire	
Sclérodermie en plaques	Lupus cutané discoïde	
Myxoedème pré-tibial	Granulome annulaire	
Pelade	Sarcoïdose	
Mastocytose		

Figure 20 : Indications principales des dermocorticoïdes en fonction du niveau d'activité (31)

d) Endocrinologie

C'est notamment le cas des insuffisances surrénaliennes (32). Elles sont liées à un déficit en hormones surrénaliennes (glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, androgènes surrénaliens), d'intensité variable.

Le traitement substitutif en glucocorticoïde doit donc se rapprocher au maximum de la sécrétion physiologique. Cette substitution se fait par l'hydrocortisone (en moyenne 15 à 20 mg/jour en 2 ou 3 prises avec la dose plus importante le matin).

e) Hépto-gastro-entérologie

Ils sont utilisés dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), c'est-à-dire principalement la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn. Ils peuvent être associés aux salicylés et aux immunosuppresseurs.

C'est le cas des corticoïdes à usage local (COLOFOAM*, BETNESOL*, MIKICORT*, ENTOCORT*, CORTIMENT LP*).

Les corticoïdes sont aussi utilisés dans les hépatites, qu'elles soient auto-immunes ou alcooliques.

f) Oto-rhino-laryngologie

Par voie auriculaire, les corticoïdes sont utilisés sous forme de gouttes en association aux antibiotiques (POLYDEXA*, AURICULARUM*, PANOTILE*, ANTIBIO-SYNALAR*...) dans les otites moyennes aiguës, les otites barotraumatiques, ou les otites séro-muqueuses. Ces gouttes auriculaires sont contre-indiquées en cas de perforation tympanique, pour cause d'ototoxicité.

Ils peuvent aussi être donnés par voie orale, ou même à l'aide d'un aérosol manosonique en nébulisation.

Sont aussi traités par les corticoïdes des pathologies aiguës comme les angines, les rhinites et les laryngites.

g) Pathologies inflammatoires auto-immunes

Ce sont des pathologies avec présence d'anticorps auto-immuns. Les corticoïdes agissent via leur activité immunosuppressive et anti-inflammatoire. On y retrouve notamment le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du lupus érythémateux aigu disséminé, de l'anémie hémolytique auto-immun, du purpura thrombopénique idiopathique.

h) Pneumologie

Les corticoïdes inhalés représentent le centre de la stratégie thérapeutique de la maladie asthmatique. Bien que non obligatoires dans le premier stade de la maladie, ils sont dans les stades suivants, indispensables.

En effet, les β_2 stimulants type VENTOLINE* ne sont actifs que sur la bronchodilatation. Or, dans l'asthme, une grande part de la maladie est due à l'inflammation des bronches, cible des corticoïdes inhalés. A un stade plus poussé de la maladie, les corticoïdes par voie orale peuvent être utilisés (prednisone) comme le résume la figure 21.

Dans le cas de l'état de mal asthmatique, les corticoïdes sont utilisés par voie intraveineuse, afin d'agir plus rapidement.

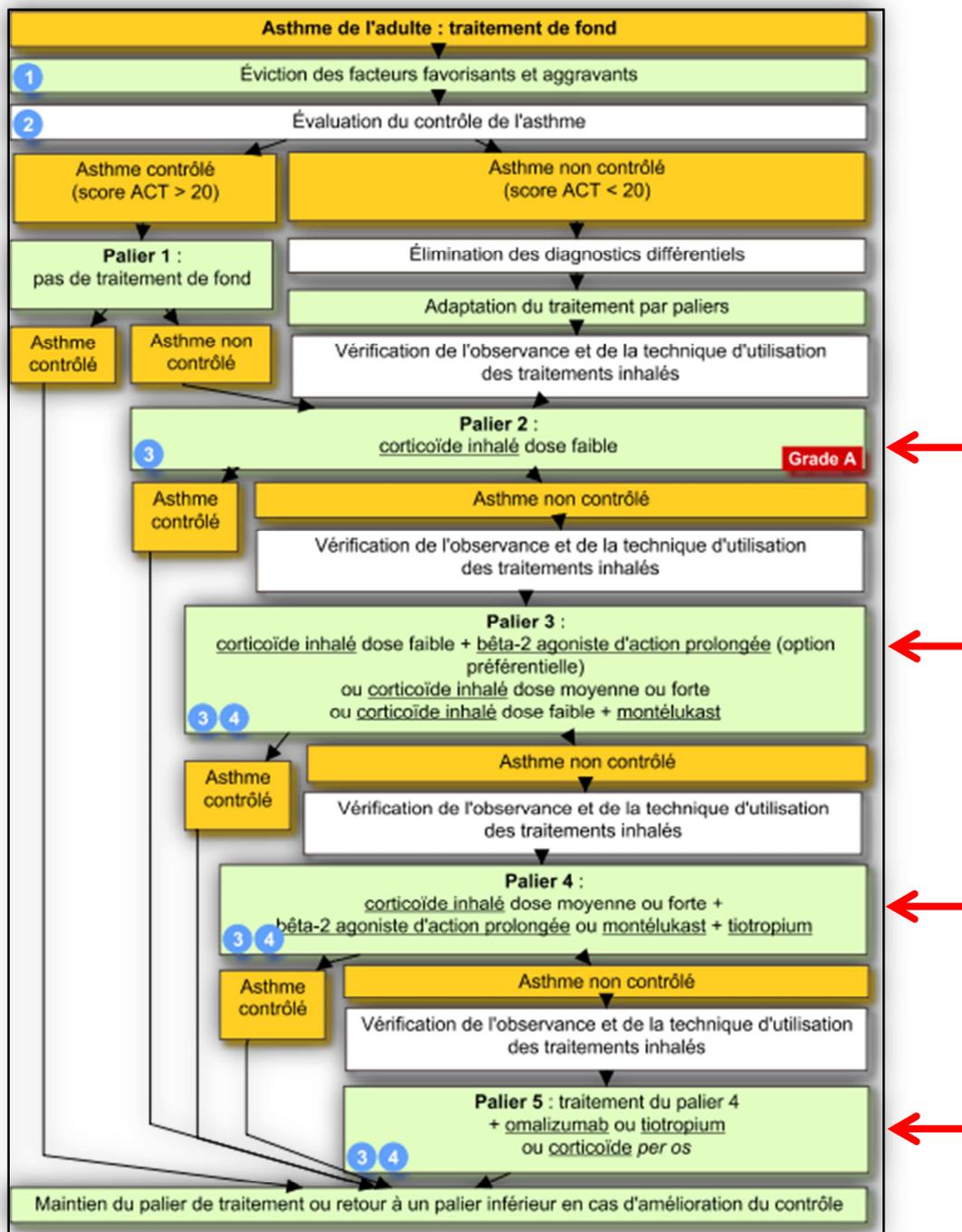


Figure 21 : Place centrale des corticostéroïdes dans le traitement de l'asthme (vidal RECOS) (33)

Dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive, l'utilisation des corticoïdes permet de diminuer et de lever l'obstruction bronchique.

i) Rhumatologie

Il s'agit notamment des infiltrations intra-articulaires de corticoïdes dans le cadre de rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante) et dans les poussées d'arthrose (34).

j) Transplantation d'organe

Les corticoïdes sont le traitement de première intention du rejet aigu de greffe.

Ils sont associés à d'autres traitements immunosuppresseurs comme la ciclosporine (NEORAL*) ou l'azathioprine (IMUREL*).

2) Ventes en France des corticostéroïdes

Les corticostéroïdes occupent une place de choix dans la stratégie thérapeutique de nombreuses affections. Entre 0,2% et 0,5% de la population française est traitée par une corticothérapie systémique depuis au moins 3 mois (35).

D'après le rapport sur l'analyse des ventes de médicaments en France en 2013 (36), paru en juin 2014, le marché pharmaceutique français est en ralentissement de croissance, et même en décroissance, comparé aux années 2000.

Parmi les trente substances actives les plus vendues en quantité en 2013, on retrouve en 22^{ème} position un corticoïde : la prednisolone.

De plus, cette même molécule figure à la 13^{ème} place des génériques les plus vendus en quantité en officine en 2013, soit 14 millions de boîtes vendues, et représentant 1,6% du marché des génériques.

En ne comptabilisant uniquement les spécialités et en omettant les génériques :

- Le PIVALONE* (tixocortol, corticoïde d'action locale, utilisé en oto-rhino-laryngologie) occupe la 7^{ème} place des spécialités de prescription médicale obligatoire les plus vendues en quantité.
- Le SERETIDE* (association d'un corticoïde, la fluticasone, et d'un bronchodilatateur, le salmétérol), figure lui à la 17^{ème} place du classement.

E. Mécanisme d'action des corticoïdes

1) Cible des glucocorticoïdes : le récepteur GR α (« glucocorticoid receptor α »)

Les glucocorticoïdes exercent leurs actions principalement par l'intermédiaire d'un récepteur, le récepteur GR α . C'est un récepteur nucléaire, constitué de plusieurs domaines (figure 22).

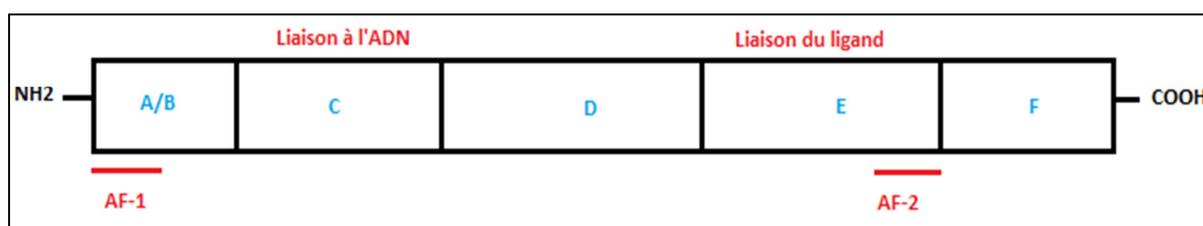


Figure 22 : Structure du récepteur aux glucocorticoïdes

Le domaine A/B du côté du NH₂ terminal contient un motif de transactivation (AF-1) qui pourra lier des co-activateurs de la transcription (figure 23).

Le domaine C, plus ou moins central, représente le domaine de liaison à l'ADN (DBD ou « DNA binding domain »). Il se lie à des régions de l'ADN spécifiques au récepteur (appelé élément de réponse), situées dans les régions régulatrices des gènes. Ce domaine est caractérisé par un double repliement de la chaîne protéique, maintenue en place par deux atomes de zinc (motif en doigt de zinc), ce qui assure l'interaction avec l'ADN.

Dans le DBD se trouve un signal d'export nucléaire (NES) permettant le passage du récepteur du noyau vers le cytosol de la cellule.

A l'inverse, il existe deux signaux de localisation nucléaire (NLS), permettant le chemin inverse.

Le domaine D est un domaine charnière qui va intervenir dans les modifications de conformation du récepteur.

Les domaines E et F du côté du COOH terminal assurent la liaison aux ligands et la sélectivité de cette liaison. Il s'agit de l'« hormone binding domain », HBD, ou du « ligand-binding domain », LBD.

Dans ces domaines existe un deuxième motif de transactivation AF-2.

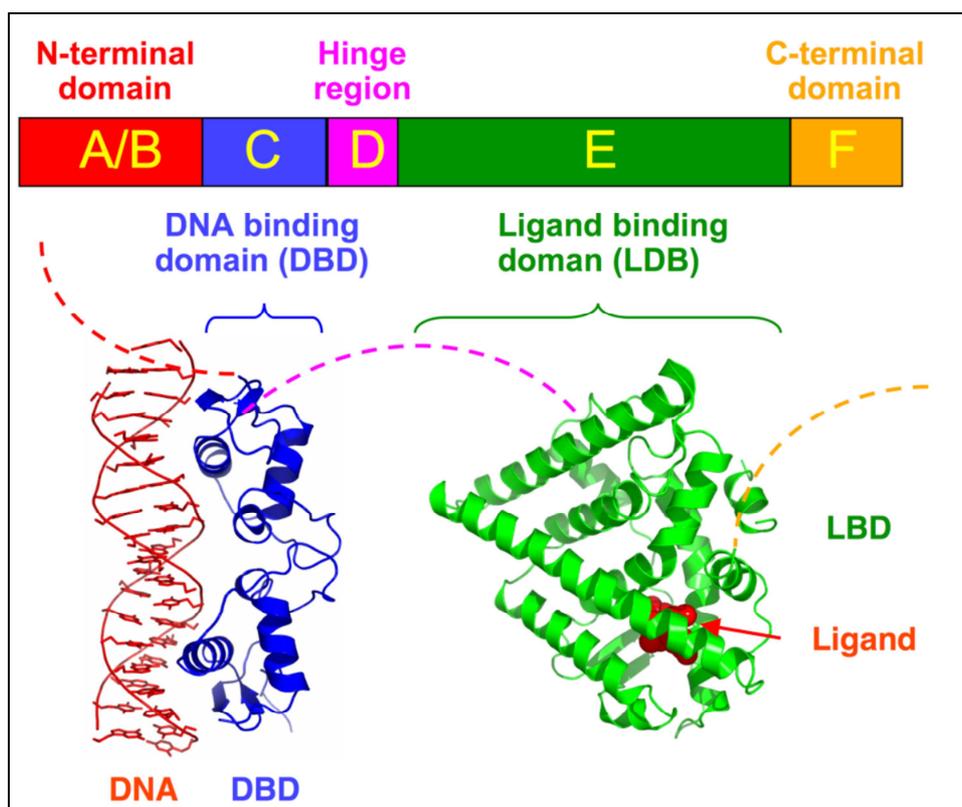


Figure 23 : Structure en 3D du récepteur aux glucocorticoïdes mettant en évidence le DBD et le LBD (37)

La structure du récepteur aux glucocorticoïdes possède une très grande homologie avec les autres récepteurs aux stéroïdes (figure 24) (38).

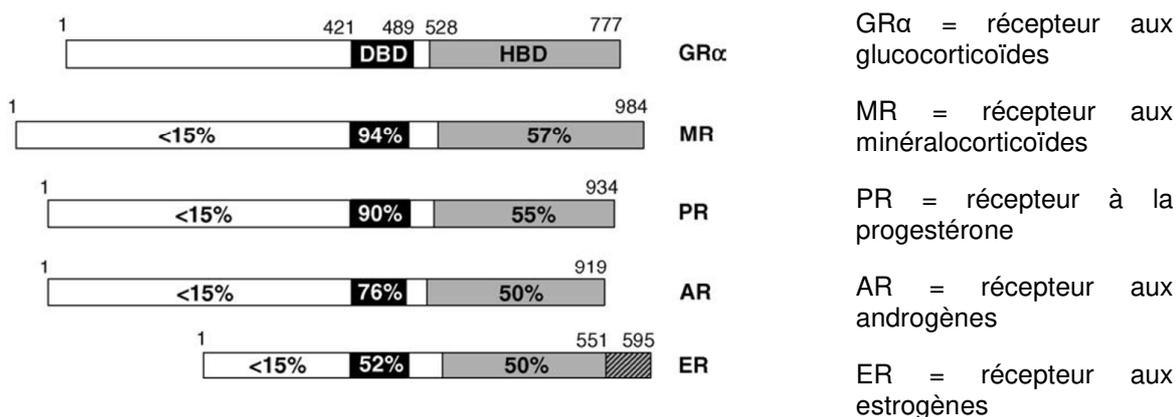


Figure 24 : Structure et homologie des récepteurs aux stéroïdes (38)

2) Liaison des glucocorticoïdes au récepteur et conséquences sur le récepteur

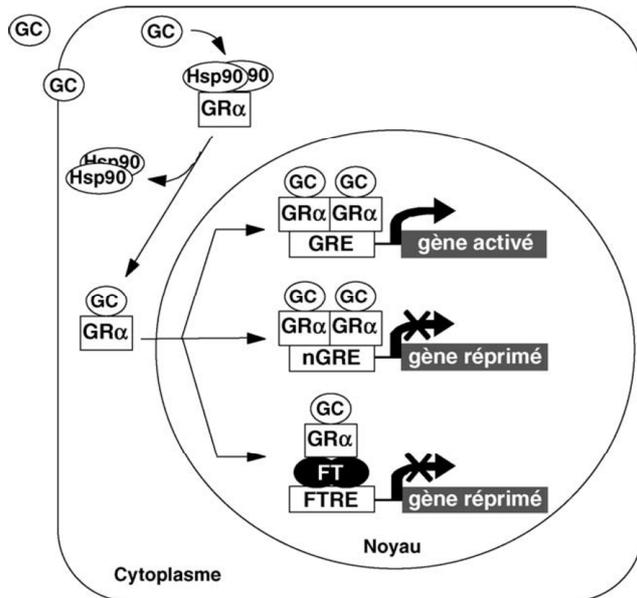
En absence d'hormone glucocorticoïde, le récepteur, situé dans le cytoplasme de la cellule, forme un complexe avec des molécules chaperonnes, en particulier Hsp90, 70, 50 (39). Ces protéines chaperonnes ont pour but de maintenir le récepteur dans une conformation qui sera favorable à la liaison des hormones. Elles sont fixées sous forme de dimère au HBD, ce qui permet de masquer le DBD ainsi que les deux signaux de localisation nucléaire (NLS). Ce récepteur reste donc dans le cytoplasme.

Les glucocorticoïdes, hormones lipophiles, peuvent donc passer la membrane plasmique et se lier à leur récepteur GR α .

En présence d'hormones, la dissociation des molécules chaperonnes permet une translocation nucléaire du récepteur (par intervention des signaux de localisation nucléaire).

Le récepteur va se fixer sur l'ADN directement (via des éléments de réponse positifs GRE ou négatifs nGRE), ou agir avec d'autres facteurs de transcription au niveau des promoteurs géniques.

Les glucocorticoïdes entraînent soit une transactivation soit une transrépression des gènes cibles (figure 25 et 26).



GC = glucocorticoïde

Hsp = Heat shock proteins (molécule chaperonne)

GRα = récepteur aux glucocorticoïdes

GRE = élément de réponse aux glucocorticoïdes

nGRE = élément de réponse négatif aux glucocorticoïdes

FT = facteur de transcription

FTRE = facteur de transcription de leur élément de réponse

Figure 25 : Mode d'action général des glucocorticoïdes (38)

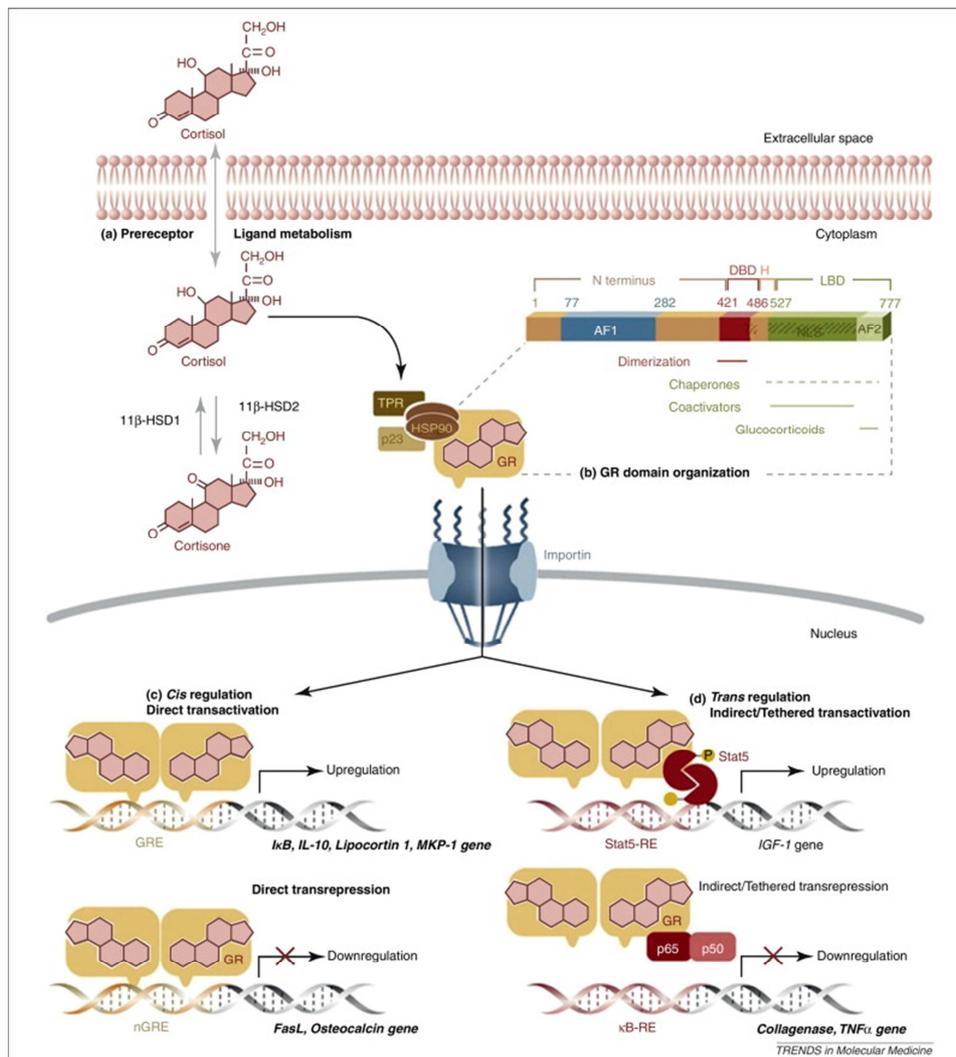


Figure 26 : Mécanisme d'action cellulaire des glucocorticoïdes et principales cibles de la transactivation et transrépression (40)

3) Transactivation ou transrépression des gènes cibles

a) Transactivation

Pour permettre la transactivation, le complexe GC-récepteur doit se fixer sur une séquence spécifique de l'ADN : l'élément de réponse aux GC (GRE). Il est situé proche des gènes cibles, dans une région régulatrice (promotrice). Une fois la liaison GC-récepteur-GRE faite, des protéines coactivatrices sont recrutées. Elles permettront de recruter plus facilement le complexe d'initiation de la transcription afin de la débiter.

Il existe différents gènes cibles de cette transactivation :

- Les gènes dont les produits sont importants dans la néoglucogenèse (glucose-6-phosphatase, phosphoénolpyruvate...)
- Les gènes dont les produits contrôlent la tension artérielle et l'équilibre osmotique (angiotensinogène, récepteur à l'angiotensine...)
- Les gènes du catabolisme protéique (glutamine synthétase)
- Les gènes dont les produits régulent la pression intraoculaire (protéine TIGR)
- Les gènes dont les produits stimulent la résorption osseuse (ligand de l'ostéoprotégérine).

L'activation de ces différents gènes est responsable des effets secondaires des GC (diabète, hypertension artérielle, hypokaliémie, rétention hydrosodée, fonte musculaire, glaucome, ostéoporose).

Par contre, la transactivation d'autres gènes est bénéfique en thérapeutique. C'est le cas de la transactivation du gène du récepteur β_2 adrénergique qui permet aux agonistes β_2 adrénergiques d'exercer leur action bronchodilatatrice.

Les GC stimulent également l'expression de l'annexine 1 (ou lipocortine), inhibiteur de la phospholipase A2. Cette inhibition réduit la formation d'acide arachidonique à partir de phospholipides membranaires, ce qui entraîne une diminution de la production de leucotriène, de facteur d'activation plaquettaire et de prostaglandines. Ceci est responsable de l'activité anti-inflammatoire.

De même, les GC stimulent l'expression de la protéine I κ B α et de GILZ, inhibiteurs de NF- κ B. Ce facteur de transcription contrôle l'expression de nombreux médiateurs inflammatoires (IL1- β , TNF- α , IL-4, IL-5, GM-CSF...). Ceci complète l'action anti-inflammatoire en bloquant la biosynthèse de ces cytokines pro-inflammatoires.

b) Transrépression

La transrépression se fait soit par une liaison directe à l'ADN sur un nGRE (élément de réponse négatif), soit par inhibition d'autres facteurs de transcription.

Comme exemple, on peut citer le gène codant pour l'ostéocalcine (hormone favorisant la fixation du calcium sur l'os). Une fois la liaison GC-GR α réalisée, ce complexe va venir se lier au nGRE, ce qui va réprimer l'expression de l'ostéocalcine.

Le deuxième mécanisme d'action est lui, beaucoup plus fréquent. Le GR α va réprimer l'expression d'un facteur de transcription qui, lui, via ses propres éléments de réponse, contrôle l'expression de différents gènes cibles.

Prenons l'exemple du facteur de transcription NF- κ B. En se fixant sur son élément de réponse (NF- κ BRE), il induit la transcription de nombreux gènes cibles, dont les produits possèdent des propriétés pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8...). En présence de glucocorticoïde, le GR α interagit avec ce facteur de transcription, qui reste fixé à son élément de réponse, mais qui n'est plus capable d'activer la transcription. La production de médiateurs pro-inflammatoires est réprimée.

Cette inhibition de NF- κ B est responsable de l'activité anti-inflammatoire, immunomodulatrice, cytostatique des glucocorticoïdes. De plus, ce facteur de transcription contrôle l'expression du récepteur à la sérotonine 5-HT_{1A}, ce qui expliquerait l'origine de la dépression induite par les corticoïdes.

4) Effets non génomiques

Les effets non génomiques sont responsables des effets rapides des glucocorticoïdes, de l'ordre de la seconde à la minute (38). Ces effets s'observent principalement avec de fortes doses.

Les corticoïdes, molécules lipophiles, sont capables d'interagir, sans l'aide du récepteur, avec la membrane cellulaire. Ceci est responsable d'un effet stabilisant de membrane. Ils peuvent réduire la libération d'enzymes lysosomiales et de granules préformées qui contiennent des médiateurs de l'inflammation (en particulier l'histamine et la sérotonine) (41).

Les GC agissent aussi sur la régulation des échanges membranaires, notamment de calcium, de sodium, mais aussi d'AMP cyclique.

Il existe aussi une action sur les fonctions cellulaires des macrophages et des polynucléaires neutrophiles avec une diminution de la production des espèces réactives de l'oxygène.

F. Effets indésirables et contre-indications

1) Effets indésirables

a) Par voie systémique

Ces effets indésirables peuvent être soit précoces ou soit tardifs (et donc proportionnels à la dose et à la durée du traitement).

➤ Précoces

■ Des troubles neuropsychiques (42) peuvent rapidement apparaître dès le début du traitement par un corticoïde. Ce sont les effets indésirables les plus fréquents, ressentis chez 75% des patients. Ces signes peuvent être de l'euphorie, de l'excitation, de l'insomnie, une dérégulation du rythme circadien, mais également une

sensation de facilitation intellectuelle, une logorrhée. A l'inverse, des troubles mnésiques sont retrouvés chez certains patients, surtout âgés.

D'autres manifestations sont beaucoup plus inquiétantes et surtout en cas d'antécédents comme des troubles de l'humeur (épisode de manie/hypomanie, ou d'épisode dépressif). Tout trouble psychiatrique préexistant peut être décompensé par cette prise de corticoïde. En cas d'antécédents connus, un avis psychiatrique doit être demandé.

Ces effets psychiatriques sont en général diminués, voire inexistantes en cas de réduction des doses de corticoïdes.

D'après une étude réalisée au service de rhumatologie de Casablanca entre décembre 2011 et mai 2012, regroupant 125 patients et 85 praticiens hospitaliers de différentes spécialités (35), l'incidence de ces troubles neuropsychiatriques est sous-estimée par les praticiens. En effet, seulement 27% des praticiens ont cité cet effet indésirable en vue de leur pratique professionnelle. A l'opposé, les patients sont 57% à juger cet effet indésirable comme étant gênant dans leur vie quotidienne.

- Des troubles digestifs, tels qu'un pyrosis ou des épigastralgies peuvent également survenir, même si la fréquence est beaucoup moins importante qu'avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). C'est un effet indésirable considéré comme rare de la corticothérapie. C'est pourquoi, au contraire des AINS, il n'y a pas de contre-indication avec les antécédents d'ulcères gastroduodénaux.

D'après l'étude de Casablanca, les patients étaient 6,4% à juger cet effet indésirable comme gênant.

- Le risque infectieux, qu'il soit bactérien (par exemple la tuberculose), viral (par exemple le virus de l'hépatite B), fongique et parasitaire (par exemple l'anguillulose) peut également être augmenté en raison de l'action immunosuppressive des corticoïdes. Ce risque est cependant jugé comme rare chez les patients, puisqu'il a été cité par 2,4% des patients de l'étude de Casablanca.

➤ **Tardifs**

- Des troubles oculaires peuvent apparaître, allant de la cataracte, surtout chez les sujets prédisposés, au glaucome. Ces effets sont tout de même rares, jugés respectivement à 1% et 4% des effets indésirables les plus gênants par les patients de l'étude de Casablanca.

La cataracte, souvent bilatérale, intervient pour les doses élevées et prolongées de corticoïdes. Le glaucome à angle ouvert, plus rare cependant, peut être relativement grave. Le diabète, la myopie et la polyarthrite rhumatoïde semblent être des facteurs favorisant sa survenue.

- Les effets métaboliques sont quant à eux beaucoup plus fréquents. Les corticoïdes sont orexigènes (augmentation de l'appétit), responsables d'une prise de poids importante. Le patient peut alors présenter une silhouette d'aspect cushingoïde

(figure 27) (visage gonflé, formations lipidiques disgracieuses au niveau de la nuque, du cou, du ventre, et à contrario une fonte musculaire des bras et des jambes). La prise de poids est le premier effet indésirable ressenti comme gênant par les patients dans leur vie quotidienne (cité chez 41,6% d'entre eux dans l'étude de Casablanca).



Figure 27 : Silhouette cushingoïde de patients sous corticoïde (à gauche : cliché de référence, à droite : après trois mois de traitement) (43)

Les corticoïdes peuvent induire un diabète cortico-induit, surtout en cas de prédisposition. Les corticoïdes entraînent une hyperglycémie par augmentation de la production de glucose par le foie (néoglucogenèse hépatique) et diminution de l'utilisation périphérique du glucose. Ils altèrent la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans et diminuent la sensibilité de l'insuline au niveau musculaire (43).

Le diabète cortico-induit est bien connu par les médecins (cité à 50,6% dans l'étude par les praticiens), et mal vécu quotidiennement chez 18,4% des patients.

De plus, les corticoïdes ont une faible activité minéralocorticoïde (mimant l'action de l'aldostérone). Ceci entraîne une rétention hydrosodée (rétention d'eau et de sodium) à l'origine de la prise de poids avec apparition d'œdèmes, d'une hypertension artérielle, ainsi qu'une hypokaliémie (fuite des ions potassium).

■ Les troubles osseux peuvent apparaître en cas de cure à long terme de corticoïdes. Ils sont responsables d'ostéoporose, mais aussi de tassements vertébraux, de fractures des os longs, d'ostéonécrose des têtes fémorales. Chez l'enfant, un retard de la croissance peut être observé, réversible à l'arrêt du traitement si les cartilages de croissance ne sont pas encore soudés.

Concernant l'ostéoporose cortisonique, elle est la cause principale d'ostéoporose secondaire la plus fréquente chez l'adulte jeune (42,44). Les glucocorticoïdes agissent à la fois sur les ostéoblastes, sur les ostéoclastes et sur les ostéocytes.

Ils agissent sur les ostéoblastes en :

- Diminuant la réplication des cellules de la lignée ostéoblastique
- Dirigeant les précurseurs ostéoblastiques, les cellules souches mésenchymateuses, vers la voie de différenciation adipocytaire
- Bloquant la différenciation et la maturation des ostéoblastes en ostéocytes
- Diminuant la transcription du gène du collagène de type 1 et la synthèse des facteurs de croissance des ostéoblastes
- Favorisant l'apoptose des ostéoblastes par activation de la caspase 3.

Par ailleurs, les glucocorticoïdes (GC) agissent aussi au niveau des ostéoclastes. Les GC augmentent l'expression de RANK ligand (RANK-L) et diminuent celle de l'ostéoprotégérine. Un déséquilibre s'installe en faveur des ostéoclastes, au détriment de l'activité ostéoblastique (figure 28).

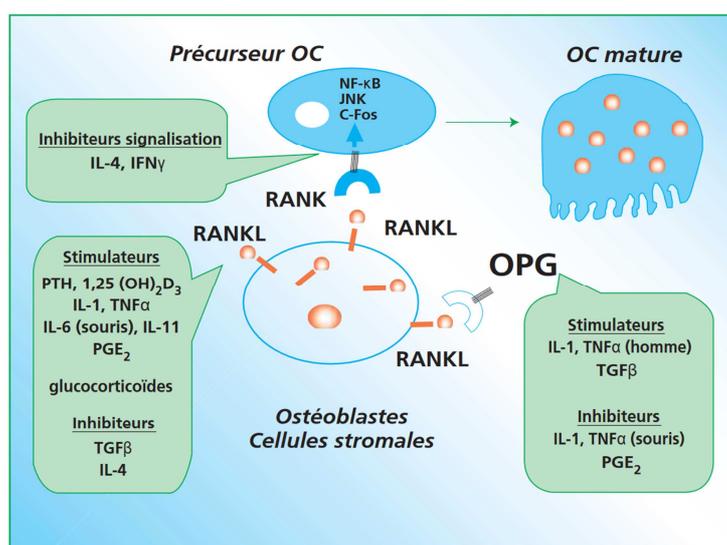


Figure 28 : Relation entre les ostéoblastes et ostéoclastes au sein du tissu osseux : importance de l'interaction entre RANK, RANK-L et l'ostéoprotégérine (OPG) (45)

Les glucocorticoïdes agissent directement sur les ostéocytes (cellules prédominantes du tissu squelettique), en diminuant leur différenciation, leur fonction de minéralisation et de synthèse de collagène et en augmentant leur apoptose.

Les GC interviennent indirectement sur le tissu osseux. Ils diminuent l'absorption intestinale du calcium, tout en augmentant l'excrétion rénale. Cette action sur le métabolisme du calcium entraîne une augmentation de la résorption osseuse.

La perte osseuse est rapide après l'initiation du traitement. Elle atteint 5% à 15% lors de la première année et dépend surtout de la dose cumulée en corticoïde. La perte osseuse s'estompe un peu après la première année de traitement (de l'ordre de 3% par an). Celle-ci est prédominante sur l'os trabéculaire comparé à l'os cortical. Les régions riches en os trabéculaire sont les plus touchées par l'ostéoporose cortisonique (rachis lombaire et col fémoral).

- Des troubles musculo-squelettiques peuvent apparaître, débutant par une faiblesse musculaire, suivie d'une atrophie musculaire.

La myopathie cortisonique (46) est un effet indésirable connu de la corticothérapie. Sa fréquence est de l'ordre de 60% des patients sous corticothérapie.

La maladie cancéreuse, les maladies touchant les muscles respiratoires, les sujets ne pratiquant pas d'activité physique, ainsi qu'un âge avancé semblent être des facteurs favorisant cette myopathie.

Les glucocorticoïdes fluorés (triamcinolone, dexaméthasone, bétaméthasone) sont davantage mis en cause. Ce risque est augmenté en cas d'association à la phénytoïne, antiépileptique qui stimule le métabolisme hépatique des glucocorticoïdes. Cette myopathie peut survenir en début de traitement, mais aussi au cours de la phase d'entretien et principalement lors des augmentations de posologies, dues à des poussées de maladie.

La myopathie cortisonique se définit comme une faiblesse musculaire indolore, accompagnée d'une asthénie et d'une amyotrophie.

Dans sa forme aiguë s'installe une faiblesse musculaire proximale et distale, rapidement progressive. Les muscles proximaux sont les muscles situés proche de l'axe du corps, c'est-à-dire : les muscles des épaules et des bras, ceux des hanches et des cuisses. Les muscles distaux sont les muscles des extrémités des membres c'est-à-dire ceux des mains et des avant-bras, ceux des pieds et des jambes. Les muscles respiratoires peuvent également être atteints.

Dans sa forme chronique, la faiblesse musculaire est d'évolution lentement progressive. Les muscles proximaux sont préférentiellement atteints (surtout ceux de la ceinture pelvienne), avec des douleurs musculaires peu intenses. L'amyotrophie n'est réversible qu'au bout de quelques semaines voir quelques mois après l'arrêt du traitement.

Les glucocorticoïdes augmentent le catabolisme protéique musculaire en diminuant la synthèse protéique d'où l'atrophie musculaire.

Différentes cibles moléculaires des glucocorticoïdes sont mises en jeu (figure 29) :

① **Première cible** : le transport des acides aminés dans le muscle.

Les GC bloquent le transport des acides aminés dans le muscle. Ils sont des précurseurs essentiels de la synthèse protéique d'où l'inhibition de la synthèse.

② **Deuxième cible** : la synthèse de l' « insulin-like growth factor I » (IGF-I) et de l'insuline.

L'IGF-I et l'insuline exercent leur effet stimulant par phosphorylation de deux facteurs indispensables à l'initiation de la traduction des gènes responsables de la synthèse protéique : il s'agit d' « eIF4E-binding protein 4E-BP1 » (4E-BP1) et de la « ribosomal protein S6 kinase 1 (S6-kinase 1). Les GC inhibent l'effet stimulant de l'IGF-I et de l'insuline dans la synthèse protéique.

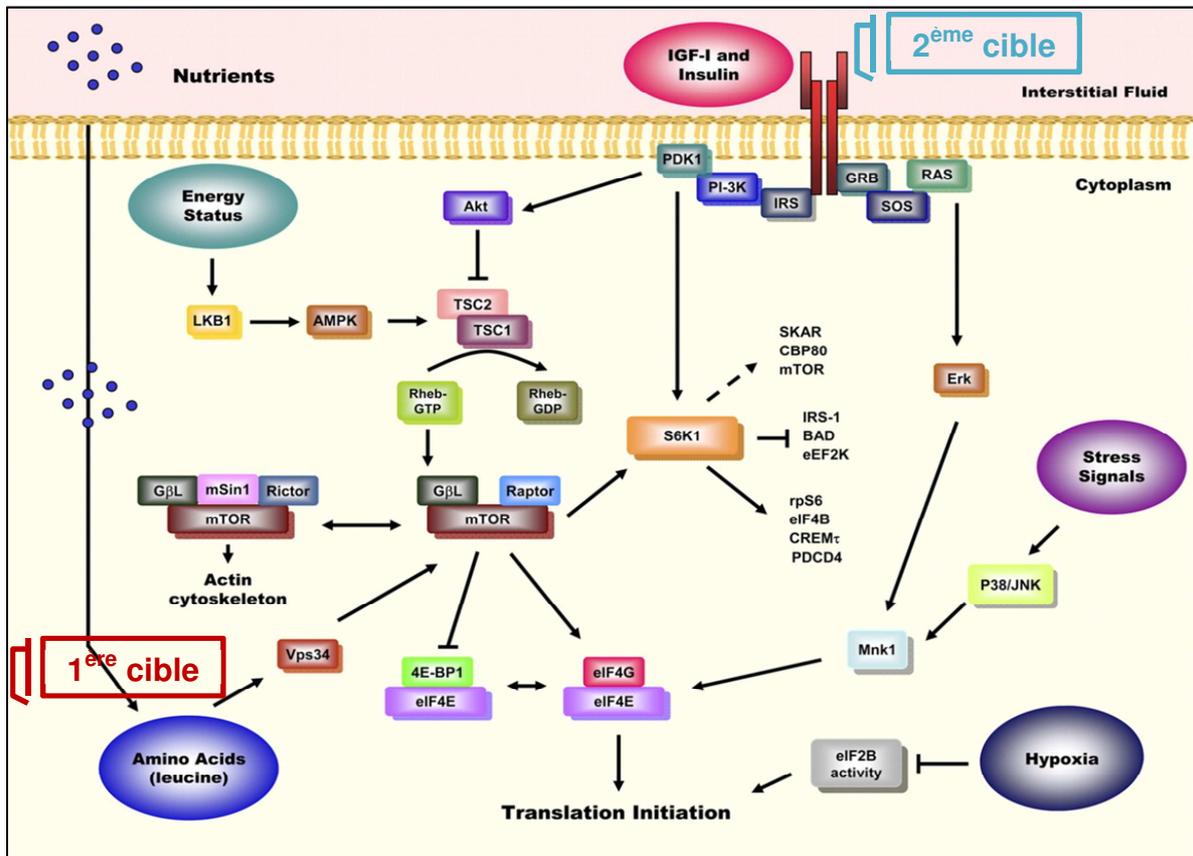


Figure 29 : Régulation de la synthèse protéique (D'après Charles H. Lang et al., *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* - 31 July 2007 Vol. 293 no. 2) (47)

③ Troisième cible : synthèse de la myogénine et de la myostatine.

La myogénine est un facteur de transcription permettant de fusionner les cellules satellites en prolifération, pour ainsi former des myotubes, qui une fois matures, formeront des fibres musculaires. Les GC inhibent la synthèse de myogénine.

Les GC stimulent la production de myostatine, facteur inhibiteur de la croissance musculaire.

■ Enfin, peuvent apparaître des effets indésirables cutanés (48), plus importants en cas de traitement par des fortes doses et en usage prolongé. Les effets indésirables cutanés sont les suivants :

- L'atrophie cutanée : elle a lieu préférentiellement dans les zones photo-exposées (avant-bras, face antérieure des jambes). Il existe quatre stades distincts. Le premier est celui des aspects pseudocicatriciels, avec une peau fine, une visibilité anormale du réseau vasculaire et une fragilité provoquant des hématomes au moindre traumatisme. Le deuxième stade est celui des déchirures cutanées au moindre traumatisme de la peau. Le troisième stade est celui des érosions superficielles larges, avec retard de la cicatrisation. Au stade quatre apparaissent les hémorragies sous-cutanées, pouvant aller jusqu'à la nécrose superficielle.

- Les vergetures : elles sont définitives et apparaissent au niveau des zones de tension de la peau, comme autour de l'ombilic, sur les seins, le dos, les faces internes des cuisses. Elles sont de couleur pourpre.
- L'acné cortisonique : elle apparaît en général dans les deux à quatre semaines après le début du traitement. Elle régresse à l'arrêt du traitement. Elle se présente sous forme de petites papules inflammatoires prenant rapidement l'aspect de pustules, au départ sur le visage, puis progressivement sur le tronc et les bras.
- Les télangiectasies : elles correspondent à une dilatation des petits vaisseaux sous-cutanés, et prennent place surtout au niveau du visage.
- L'hirsutisme et l'alopecie : une hyperpilosité est observée au niveau des bras, du visage et du tronc, ainsi qu'une perte des cheveux.
- Des troubles de la pigmentation : elle est diffuse, d'aspect homogène.
- Des retards de la cicatrisation : comme lors de plaies chirurgicales, traumatiques ou lors de plaies chroniques (ulcère de la jambe).
- Mycoses (*Pityriasis versicolores*), parasitoses (gale), infections bactériennes (staphylocoques, mycobactéries) et virales (herpès virus).

b) Par voie locale

➤ **Les dermocorticoïdes**

L'effet indésirable le plus fréquent des dermocorticoïdes est l'atrophie cutanée au niveau du site d'application en cas d'utilisation prolongée (31). C'est surtout un amincissement de l'épiderme, s'observant entre la première et la troisième semaine d'utilisation, mais qui est réversible dans les quatre semaines après l'arrêt. L'atrophie du derme est plus rare, mais dans ce cas, irréversible.

D'autres effets indésirables cutanés (48) peuvent apparaître comme :

- Les vergetures : localisées au niveau des zones d'application
- Les troubles pigmentaires (hypo ou hyper-pigmentation)
- L'acné cortico-induite (dermite péribuccale ou péri-oculaire lorsque les glucocorticoïdes sont appliqués sur le visage)
- Hyperpilosité locale
- Infections virales cutanées (surinfection herpétique, *Molluscum contagiosum*), bactériennes (impétigo), mycosiques (*Pyttriasis versicolor*), parasitaire (gale), candidoses
- L'allergie de contact : l'aspect clinique est souvent celui d'un eczéma de contact.

Les effets indésirables systémiques ne sont que très rares. Ils ont surtout été rapportés dans la littérature en cas d'utilisation souvent abusive et prolongée de dermocorticoïdes puissants, sur de grandes surfaces, et sur des épidermes altérés. Ils sont plus fréquents chez les enfants puisque le rapport surface corporelle/poids est plus important que chez l'adulte. Des syndromes de Cushing iatrogènes, des retards de croissance (sans incidence sur la taille adulte) et des hypertensions intracrâniennes bénignes ont été décrits.

➤ **Les injections intra-articulaires**

Les effets systémiques sont exceptionnels par voie intra-articulaire.

Des flushs (céphalées, bouffées vasomotrices) peuvent apparaître (34), liés au passage systémique du produit, mais disparaissent en quelques jours.

Des malaises vagues peuvent survenir, mais ceux-ci sont dus au patient plutôt qu'au médicament.

Après injection de bétaméthasone peut se produire un hoquet.

Des allergies, assez rares par cette voie, peuvent apparaître.

➤ **Les glucocorticoïdes inhalés**

Les effets indésirables des glucocorticoïdes par voie inhalée sont rares mais peuvent quand même exister, que ce soit des effets systémiques ou des complications locorégionales (48).

Parmi les complications locorégionales, on retrouve, avec une incidence de 4% à 13% des patients traités, la candidose buccale. Un rinçage de la bouche suite à leur utilisation permet de prévenir son apparition.

Une dysphonie peut survenir, conséquence d'une myopathie des muscles intrinsèques du larynx. A l'arrêt, ce phénomène est réversible.

Le risque d'acné, dose dépendante, et de dermite péri-orale est lui aussi augmenté.

L'angine bulleuse hémorragique (équivalent de la fragilité cutanée avec les dermocorticoïdes) a été décrite comme étant un effet indésirable, tout comme l'hypertrophie linguale. Ces lésions s'estompent lors de l'arrêt des corticoïdes.

Des allergies peuvent aussi apparaître, comme pour toutes les voies d'administration.

A distance, peut s'observer une atrophie cutanée.

L'augmentation du risque fracturaire avec les corticoïdes inhalés reste un sujet controversé (49), de même que le risque de cataracte cortico-induite (et semble être dose-dépendant). Le risque de glaucome pourrait être lui aussi augmenté, chez les patients à haute dose de corticoïdes inhalés pendant plusieurs mois, mais non prouvé en cas de moyenne ou de faibles doses.

➤ **Les collyres et injections oculaires**

Les principales complications sont oculaires en cas d'usage prolongé, à titre de glaucome, de cataracte, mais surtout un inconfort, une irritation, une vision trouble.

Après des injections péri-oculaires de corticoïdes, se produit un passage systémique de près de 98% de la dose injectée. S'en suit un déséquilibre glycémique en cas d'administration répétée de corticoïdes par voie péri-oculaire (50). Par contre, après injection intra-vitréenne, on note une absence de déséquilibre glycémique. Concernant les collyres, seulement 5% de la dose passe au niveau systémique, d'où la très bonne tolérance glycémique.

➤ **Les gouttes auriculaires**

Les effets systémiques ne sont qu'exceptionnels. On observe surtout des réactions locales (irritations, eczéma de contact), et une ototoxicité vestibulaire ou cochléaire en cas de perforation tympanique.

2) Contre-indications / grossesse et allaitement

Il est important de préciser qu'aucune contre-indication n'est absolue, et si la corticothérapie s'avère vitale, elle pourra être réalisée.

En cas de cure courte de corticoïdes, les contre-indications ne sont qu'exceptionnelles. Il faut prendre en compte certaines situations comme les viroses en évolution, un syndrome infectieux non contrôlé, la cirrhose alcoolique avec présence d'ascite (liquide dans l'abdomen), un état psychotique en évolution.

En cas d'utilisation sur le long terme, il sera important de distinguer les contre-indications absolues (qui, toutefois, peuvent être levées en cas d'urgence vitale) et les contre-indications relatives.

Quelle que soit la voie d'administration, un état infectieux non contrôlé (à l'exclusion des indications de la corticothérapie), constitue une contre-indication absolue, de même que les viroses en évolution (varicelle, zona, herpès, hépatites).

Aussi, l'hypersensibilité à la substance active ou aux excipients constitue une contre-indication absolue.

Le traitement par un anticoagulant contre-indique les injections intramusculaires de corticoïdes.

Les vaccins vivants atténués (fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, varicelle, zona, rotavirus) sont contre-indiqués au contraire des vaccins entiers inactivés ou composés de fractions antigéniques (42).

Les états psychotiques non encore contrôlés par un traitement sont aussi une contre-indication absolue.

Parmi les contre-indications relatives reconnues, on retrouve le diabète insulino-dépendant, l'ostéoporose, l'hypertension artérielle mal équilibrée, la goutte, l'ulcère

en évolution (la corticothérapie peut aggraver ces maladies). Ces contre-indications relatives doivent donc s'accompagner de règles hygiéno-diététiques (cf partie mesure d'accompagnement d'une corticothérapie à l'officine), voire même de traitements.

La phénylcétonurie est une contre-indication aux médicaments contenant de l'aspartame (riche en phénylalanine) en excipient : SOLUPRED* (prednisolone), CELESTENE* (bétaméthasone).

De plus, l'épistaxis est une contre-indication pour l'utilisation des préparations nasales.

Concernant les dermocorticoïdes, ils sont contre-indiqués dans toutes les dermatoses infectieuses (herpès, varicelle), mais aussi en cas d'acné, de rosacée, et d'érythème fessier pour cause d'aggravation ou d'entretien de la symptomatologie (31).

Lors de la grossesse (51), les glucocorticoïdes peuvent passer la barrière foeto-placentaire hormis pour la prednisone et la prednisolone.

Des cas isolés de retard de croissance intra-utérin ont été décrits. En cas de nécessité absolue, les corticoïdes peuvent être utilisés, en privilégiant ceux qui ne passent pas la barrière foeto-placentaire.

En local, ils peuvent être utilisés sans crainte.

L'allaitement peut se faire si les doses de corticoïdes sont inférieures à 40 mg/jour.

G. Mesures d'accompagnement d'une corticothérapie à l'officine

Au vu du nombre important d'effets indésirables au cours d'une corticothérapie, surtout systémique, à long terme, le pharmacien a un rôle important à jouer auprès des patients.

En cas de cure courte de moins de dix jours, il n'y a pas lieu de donner les conseils relatifs aux effets indésirables qui apparaissent sur le long terme (diabète, ostéoporose, hypertension artérielle...).

1) Conseils sur la prise du traitement

Il est important de rappeler au patient de respecter l'heure de prise des corticoïdes. Pour la prise orale, il faut insister sur la prise unique, le matin, aux alentours de 8h (ce qui permet de mimer l'action de l'hormone naturelle). Il est en plus préférable de prendre le traitement en milieu de repas, afin d'éviter les troubles gastriques.

Il est conseillé de bien se rincer la bouche après l'utilisation de comprimés orodispersibles, de gouttes buvables, et de dispositifs d'inhalation, pour éviter le risque de candidose buccale.

Le pharmacien doit se mobiliser pour appréhender la corticophobie des patients (crainte d'utiliser les corticoïdes locaux). C'est la première cause d'échec de ces traitements. Il faut expliquer aux patients qu'il faut suivre des règles quant à l'application des dermocorticoïdes : appliquer la crème/pommade uniquement sur les zones inflammatoires, une à deux fois par jour, jusqu'à disparition des lésions, ensuite, espacer les applications, d'abord, un jour sur deux, puis un jour par semaine..., et en réappliquer dès les rechutes.

Lors de l'arrêt d'un traitement de plus de dix jours, il faudra insister auprès du patient sur l'arrêt par décroissance progressive, protocole établi par le médecin.

2) Règles hygiéno-diététiques

Compte tenu des nombreux effets indésirables, il est important de donner aux patients quelques règles simples, qui visent à ralentir et à réduire l'apparition de ceux-ci.

Concernant l'immunosuppression induite et le risque plus accru d'infection, il convient de rappeler aux patients de désinfecter toutes plaies et consulter en cas d'apparition de fièvre.

Concernant le régime alimentaire, il faut insister sur l'introduction d'un régime hyposodé. En effet, une alimentation trop salée favoriserait davantage le risque d'œdème et d'hypertension artérielle. Le patient devra éviter de resaler ses aliments, limiter les aliments riches en sel (conserves, charcuteries...). Les comprimés effervescents sont riches en sel, donc à éviter autant que possible.

A cause de l'hypokaliémie induite par les corticoïdes, l'apport de potassium est à favoriser (banane, pruneaux, raisins, carottes, légumineuses).

Du fait de l'hypercatabolisme protidique, un régime riche en protides et en laitages est à privilégier (viande rouge et blanche, poisson, légumineuses...).

Il faut également limiter les apports de sucre dits à index glycémique élevé (alcool, sodas, gâteaux, viennoiseries, pommes de terre) et éviter les graisses animales (beurre, crème...).

Il est important d'insister sur la pratique d'une activité physique régulière et adaptée au patient.

Il faut préciser, selon le profil du patient, que les glucocorticoïdes sont inscrits sur la liste des produits dopants (52) : « Tous les glucocorticoïdes sont interdits lorsqu'ils sont administrés par voie orale, intraveineuse, intramusculaire ou rectale. ».

3) Suivi clinique, biologique et médicamenteux

Le patient devra comprendre l'intérêt d'une mesure régulière de la tension artérielle (surtout en cas de prédisposition).

Il devra effectuer une surveillance clinique, notamment de son poids, dépister les œdèmes et vérifier l'état de sa peau.

Un bilan ophtalmologique devra être fait régulièrement, en général tous les ans.

La glycémie, le dosage du calcium, du potassium, du sodium, ainsi que la cholestérolémie devront être suivis régulièrement, et le pharmacien doit s'en assurer.

Au niveau médicamenteux, une supplémentation en vitamine D et en calcium ainsi qu'en biphosphonate peut être envisagée en cas d'atteinte osseuse (après réalisation d'une ostéodensitométrie) (42).

Un inhibiteur de la pompe à proton peut être ajouté en cas d'épigastralgie.

Un traitement antidiabétique peut être instauré en cas de diabète cortico-induit.

Une supplémentation potassique peut être introduite en cas d'hypokaliémie.

4) **Document utile**

Enfin, il peut être proposé au patient recevant une corticothérapie sur le long terme, une carte qu'il pourra garder sur lui. En cas de problèmes, les professionnels de santé pourront agir en conséquence.

Ce modèle de carte est disponible sur le site cortisone-info.fr (figure 30)

Nom du corticoïde que je reçois :
Date de début du traitement :
Motif de la prescription :
Posologie au cours du dernier mois :
En cas d'urgence
Nom de mon médecin traitant :
Tel :

Figure 30 : Carte mise à disposition des patients sous corticothérapie (53)

III. Hypersensibilités médicamenteuses aux corticoïdes

Bien que les corticoïdes soient utilisés en thérapeutique pour le traitement des maladies allergiques, il arrive que ce soit ces corticoïdes eux-mêmes qui induisent une réaction allergique.

A. Historique des hypersensibilités allergiques aux corticoïdes

Les premiers cas d'allergie aux corticostéroïdes ont rapidement été décrits après leur introduction en thérapeutique, vers la fin des années 1950. Les cas restent sans doute sous-estimés du fait de la clinique non spectaculaire et non spécifique d'une telle allergie.

Dans un article de 1962 (54), 3 cas cliniques sont déjà décrits sur un total de 4000 injections d'hydrocortisone faites jusqu'alors. Il s'agit d'un cas d'urticaire généralisée, et de deux cas de réaction anaphylactique accompagnés d'un rash.

En 1989, Coopman et al publient un article (25), faisant référence à des groupes de corticoïdes, puisqu'ils découvrent que les allergies sont plus fréquentes au sein d'un même groupe structurel.

B. Hypersensibilité allergique

L'hypersensibilité allergique est une réponse anormale et excessive vis-à-vis d'une substance étrangère (antigène, appelé dans ce cas allergène) (55). Il faut distinguer les allergies impliquant les immunoglobulines E (IgE) pour la reconnaissance des allergènes, de celles qui ne sont pas liées aux IgE (faisant intervenir d'autres mécanismes immunologiques impliquant les IgG ou les lymphocytes T).

Il est par ailleurs indispensable de distinguer les hypersensibilités allergiques de l'intolérance ou hypersensibilité non allergique (qui n'est pas liée à une reconnaissance par le système immunitaire).

Dans le cas des hypersensibilités allergiques aux corticoïdes, il est important de différencier deux cas en fonction des caractéristiques cliniques et immunologiques (56).

L'hypersensibilité immédiate (type I) survient quelques minutes seulement après l'exposition au médicament. Elle est IgE médiée. Concernant les corticoïdes, elle est peu fréquente, mais peut être très dangereuse, voire fatale.

L'hypersensibilité retardée (type IV) survient au bout de quelques heures, voire quelques jours après l'exposition. Elle intervient via les lymphocytes T.

La figure 31 résume les principales différences entre l'hypersensibilité immédiate et retardée.

Type of Reaction	Immediate	Delayed
Frequency	Exceptional	ACD: frequent Generalized reactions: infrequent
Main route of sensitization	Intravenous	Topical/skin (also airborne)
Predisposing factors	Asthma Transplant recipients	Chronic dermatological diseases Self-medication with corticosteroids
Clinical presentation	Minutes after exposure to corticosteroids Urticaria, angioedema, anaphylaxis	Hours or days after exposure to corticosteroids No response or worsening of symptoms after treatment with corticosteroids ACD (edge effect) Generalized eruption
Diagnostic procedures	In vivo: Skin prick test or intradermal reaction (early reading) In vitro: Specific IgE, basophil activation test	In vivo: Patch tests or intradermal tests (delayed reading) In vitro: Lymphocyte transformation test
Most commonly involved drugs	Methylprednisolone and hydrocortisone	Hydrocortisone, methylprednisolone, budesonide (drugs with no C16 methylation or halogenation)
Cross-reactions and classification	Mechanism unclear Cross-reactions are common between methylprednisolone and hydrocortisone	Groups 1, 2, and 3 Profile 1: Patients allergic to 1 group of corticosteroids Profile 2: Patients allergic to the molecule of the corticosteroid
Therapy	Individualized evaluation of the sensitivity/tolerance profile Betamethasone and dexamethasone tolerated in many cases	Profile 1: Use of corticosteroids from the groups the patient is not sensitized to Profile 2: Individualized evaluation of the sensitivity/tolerance profile

Abbreviations: ACD, allergic contact dermatitis; Ig, immunoglobulin.

Figure 31 : Tableau résumant les différences entre les hypersensibilités immédiates et retardées (56)

C. Hypersensibilités immédiates aux corticoïdes

1) Epidémiologie

Les réactions d'hypersensibilités immédiates sont rares, mais peuvent représenter un danger vital pour le patient. Leur prévalence est estimée entre 0,1% et 0,3% des patients traités sous corticoïdes (56).

2) Voie de sensibilisation et molécules principalement mises en cause

Les réactions d'hypersensibilités immédiates se font plus volontairement pour les corticoïdes administrés par voie intraveineuse, même si plusieurs cas ont aussi été décrits par voie orale, sous cutanée, intramusculaire et intra-articulaire.

Elles se font donc plutôt avec les corticoïdes utilisés par voie systémique, même si des exceptions existent.

Les facteurs de risque de sensibilisation par voie systémique sont les suivants (26) :

- Le sexe féminin
- Une prédisposition génétique
- L'hypersensibilité à l'acide salicylique
- La maladie asthmatique
- Les patients traités de manière chronique par les corticostéroïdes systémiques (par exemple pour les transplantations).

La méthylprednisolone et l'hydrocortisone semblent être les molécules davantage mises en cause dans ce type de réaction.

3) Mécanisme d'action immunologique

Il s'agit de l'hypersensibilité de type I d'après la classification de Gell et Coombs.

Comme dans tous les mécanismes d'hypersensibilités, il existe 2 phases bien distinctes (figure 32) (55).

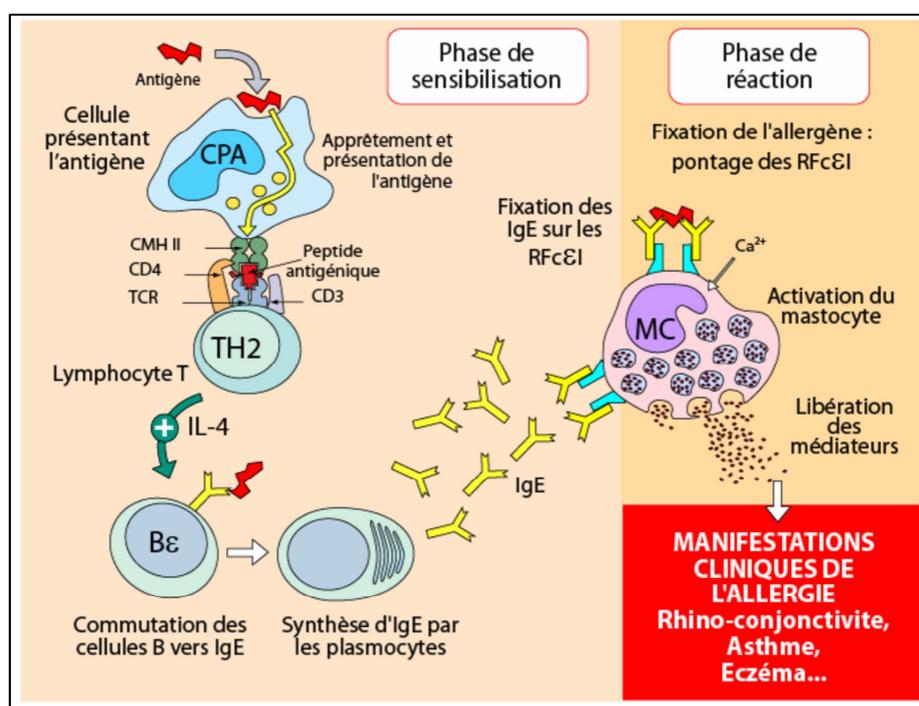


Figure 32 : Schéma du mécanisme d'hypersensibilité de type I (57)

a) La phase de sensibilisation

La première phase est la phase de sensibilisation. Cette phase consiste à produire des immunoglobulines de type E (anticorps IgE) contre un allergène donné (ici le corticoïde). Cette phase est cliniquement muette. C'est simplement l'organisme qui produit des anticorps IgE contre un allergène potentiel.

D'un point de vue immunologique, les tissus frontières de l'organisme (peau, muqueuse respiratoire, muqueuse digestive), servent d'interface entre l'environnement (donc les antigènes) et le système immunitaire. Ces tissus, en fonction de la taille ou de la nature de l'antigène, vont empêcher la pénétration de ceux-ci ou maintenir une tolérance.

Les cellules dendritiques immatures sont présentes en permanence dans ces tissus et vont capturer les antigènes qui y pénètrent. On les nomme cellules présentatrices de l'antigène (CPAg). Dès la capture de l'antigène, elles deviennent matures et migrent vers les ganglions lymphatiques locorégionaux où elles peuvent présenter

l'antigène capturé aux lymphocytes T CD4 matures naïfs (« chef d'orchestre de la réponse immunitaire »).

Pour la présentation aux lymphocytes T CD4, la cellule dendritique exprime surtout le complexe majeur d'histocompatibilité de type II (CMH de type II). Le lymphocyte T mature naïf, lui, exprime un récepteur à la surface cellulaire, le TCR.

Si le lymphocyte T reconnaît grâce à son TCR les peptides présentés par le CMH de type II de la cellule dendritique, un phénomène de sélection clonale aura lieu. Ceci correspond au premier signal d'activation (figure 33).

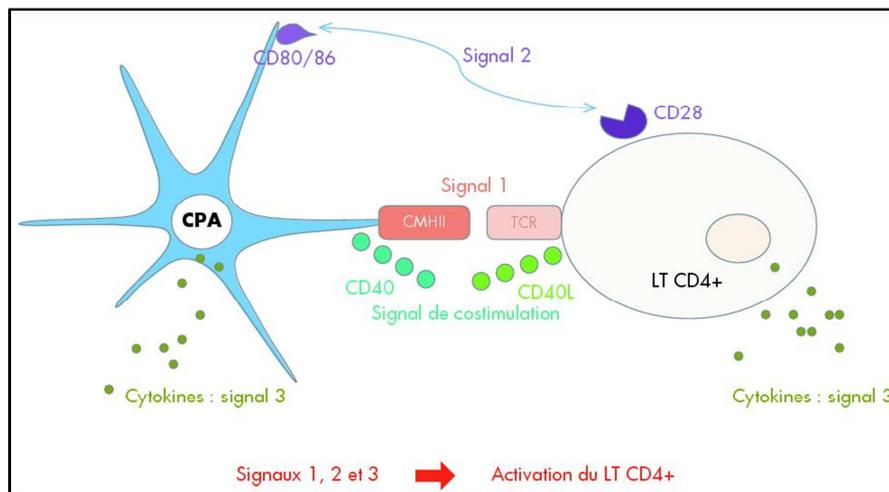


Figure 33 : schéma des trois signaux de co-stimulation nécessaire pour l'activation d'un lymphocyte T CD4 par une CPAg (58)

Le deuxième signal est l'intervention d'un signal de co-stimulation entre le CD28, présent à la surface du lymphocyte et le récepteur B7, présent à la surface de la cellule présentatrice de l'antigène.

Ceci va permettre le troisième signal, soluble, avec la production de cytokines et notamment l'interleukine 2 (IL-2).

Le lymphocyte T CD4 se retrouve alors activé. L'interleukine 4 (IL-4), sécrétée par la CPAg, pourra orienter ce LT CD4 vers un profil Th2. On aura alors production par ce lymphocyte d'IL-4 et d'IL-13.

Parallèlement, on aura création d'une mémoire B immunitaire grâce à l'activation des lymphocytes B. Ceux-ci ne recourent pas à la CPAg pour s'activer ; ils reconnaissent directement l'antigène par le BCR (immunoglobuline de membrane). Il y aura alors endocytose du complexe antigène-BCR permettant la dégradation de l'antigène dans l'endosome. Les fragments peptidiques obtenus lors de la dégradation seront associés au CMH de classe II, présent à la surface du lymphocyte B. Il s'en suit une coopération cellulaire lymphocyte T CD4 Th2/ lymphocyte B, avec trois signaux.

Le LT CD4 reconnaît d'abord, grâce à son TCR, l'antigène associé au CMH de classe II du lymphocyte B. Ensuite, on retrouve le signal membranaire avec l'interaction du B7.1 (CD80) avec le CD28, et le B7.2 avec le CD28, ainsi que le

signal CD40 (du lymphocyte B) et le CD40-L (du lymphocyte T). Le dernier signal est la production de cytokines (interleukine 4).

Suite à cette activation, les lymphocytes obtenus vont se multiplier intensément. Les cytokines du profil Th2 permettent la commutation isotypique d'IgM vers IgE. On se retrouve avec des lymphocytes B qui produisent en nombre important des IgE contre l'allergène (le corticoïde). L'individu est sensibilisé.

Ce profil particulier en cytokines notamment IL-4 et IL-13 augmente le nombre de mastocytes, de basophiles et d'éosinophiles au niveau sanguin, mais aussi au niveau des tissus.

Cette phase de sensibilisation se termine par la fixation des IgE anti-corticoïde à la surface des mastocytes et polynucléaires basophiles (PNB) via les récepteurs de forte affinité FcεRI.

b) La phase effectrice

La phase effectrice de l'hypersensibilité immédiate dépend surtout de l'activité des mastocytes.

Si l'individu, sensibilisé, rencontre une deuxième fois l'allergène, les IgE des mastocytes ou PNB, fixés sur les FcεRI, vont reconnaître l'allergène, ce qui conduit à l'activation de ces cellules. Si la concentration est suffisante en allergène, un phénomène de pontage se fera entre les IgE voisines. Grâce à ce pontage, un déplacement des récepteurs de haute affinité s'opère au sein de la membrane.

Le FcεRI est un tétramère αβγ₂, qui dispose des motifs ITAM couplés aux tyrosines-kinases lyn et syk. Lors du pontage, un signal d'activation est transmis au niveau de la cellule entraînant l'activation de la voie de la protéine kinase C (PKC). Le signal est amplifié par plusieurs voies cellulaires différentes (figure 34), ce qui provoque la migration des granulations sécrétoires vers la membrane plasmique.

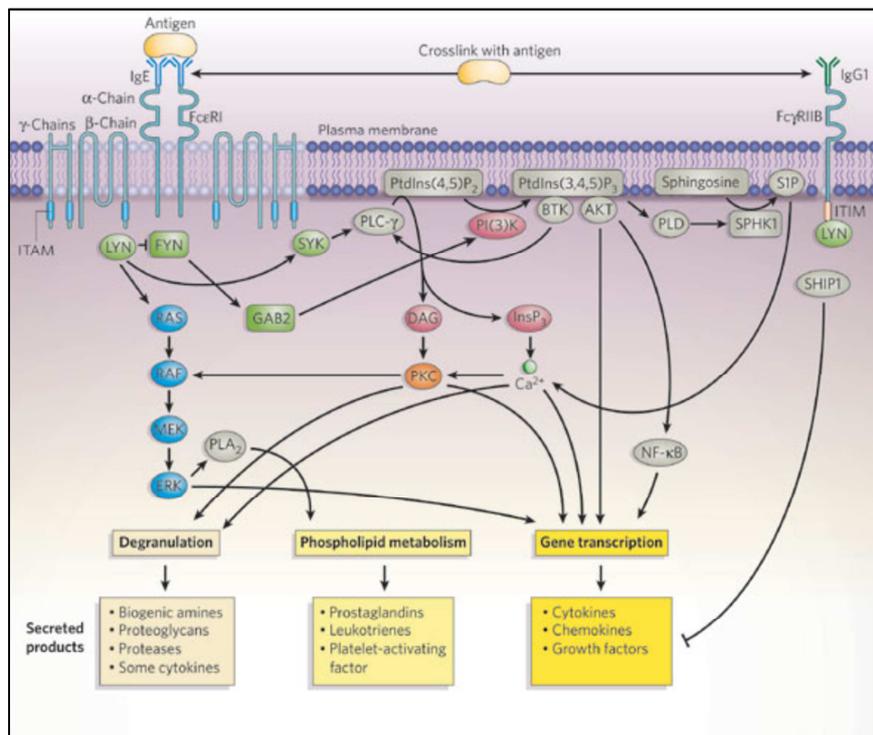


Figure 34 : Phase effectrice de l'hypersensibilité allergique de type I (59)

L'exocytose de ces granules, rapide et brutale, a lieu. Ces granules, d'un diamètre de 500 nm à 1µm, contiennent les médiateurs préformés :

- Des amines vasoactives, dont l'histamine : l'histamine diffuse rapidement dans les tissus et agit à l'aide de récepteurs situés sur les vaisseaux sanguins. La liaison entraîne une vasodilatation et augmente la perméabilité capillaire avec un flux liquidien du compartiment intravasculaire vers le compartiment tissulaire. Ce mécanisme est responsable de la formation d'œdèmes observée lors de l'hypersensibilité allergique de type I ainsi que de l'insuffisance circulatoire pouvant aller jusqu'au choc et de l'urticaire. Les récepteurs à l'histamine au niveau des muscles lisses sont responsables d'un bronchospasme (avec comme conséquence possible une crise d'asthme) et d'une hypersécrétion de mucus bronchique. Au niveau du système nerveux, l'histamine participe au signal douloureux qui accompagne les autres mécanismes.
- Les protéases : il s'agit de la tryptase, de la NO-synthase, de la bêta-hexosaminidase. Ce sont des enzymes agressives qui initient l'inflammation et dégradent les tissus. La tryptase, par exemple, participe à la dégradation du collagène présent dans les tissus. Elle perturbe aussi les liaisons entre les cellules fibroblastiques ; ce qui perturbe la cohérence cellulaire du tissu.
- Les chémokines : elles attirent et activent les leucocytes.

Le temps de régénération des granules est d'environ 72 heures.

Cette première phase de libération de médiateurs néoformés, constitue la phase immédiate et a lieu dans les 30 minutes après le contact avec l'antigène.

Il s'en suit la phase tardive, responsable de l'infiltrat inflammatoire. L'activation mastocytaire conduit à la production différée de médiateurs néoformés. Ce sont des médiateurs essentiellement lipidiques, formés à partir de la phospholipase A2 (PLA2) activée par l'augmentation intracellulaire de calcium. Cette PLA2 permet de libérer à la fois de l'acide arachidonique et de la lysophosphatidylcholine à partir des phospholipides membranaires.

L'acide arachidonique sert de précurseur à la formation de prostaglandines et de thromboxanes par la voie de la cyclo-oxygénase et de leucotriènes par la voie de la lipoxygénase.

Le lysophosphatidylcholine est lui le précurseur du « Platelet Activator Factor » (PAF).

Ces médiateurs lipidiques recrutent les leucocytes en grand nombre. Ils ont aussi des activités pro-inflammatoires, bronchoconstrictrices et algogènes (responsable de la douleur).

Cette synthèse de ces médiateurs néoformés prend plus de temps, en moyenne 6 heures après l'étape de la dégranulation.

Enfin, la dernière étape consiste en la transcription de gènes codant pour des médiateurs, principalement des cytokines, des chimiokines et des facteurs de croissance. Cette synthèse s'effectue entre 12 et 24 heures.

Parmi les cytokines, des agents pro-inflammatoires sont synthétisés (IL-1, TNF α , IL-6). D'autres cytokines comme l'IL-10, IL-4 et l'IL-13 permettent d'orienter les réponses Th. L'IL-5 recrute les polynucléaires éosinophiles.

Les facteurs de croissance, eux, permettent d'installer une atmosphère inflammatoire chronique et un remodelage tissulaire (bronchique, nasal). C'est le cas du « Stem Cell Factor » (facteur de croissance du mastocyte) et du GM-CSF (facteur de croissance myéloïde).

4) Clinique des réactions allergiques

Les manifestations cliniques les plus courantes d'hypersensibilités immédiates sont l'angioedème, l'urticaire voire le choc anaphylactique.

a) Exemple de cas d'urticaire *per os* de la littérature

Cas extrait de la littérature



Une femme de 52 ans, coréenne, est connue pour souffrir depuis 13 ans d'un syndrome de Widal (associant un asthme, une polypose naso-sinusienne et une intolérance à l'aspirine) (60).

Son asthme est traité et contrôlé par l'utilisation de corticoïdes inhalés, d'agoniste β 2 adrénergique de longue durée d'action et d'un antagoniste du récepteur au leucotriène. Lors d'épisodes d'exacerbation asthmatique, la patiente

prenait des corticoïdes par voie orale durant quelques jours. Ils étaient jusqu'alors bien tolérés et efficaces.

Suite à une infection des voies respiratoires supérieures, cette patiente présente un asthme exacerbé. De la méthylprednisolone par voie orale lui a été prescrite, à la faible dose de 8 mg.



20 minutes après l'ingestion du médicament, une urticaire généralisée est apparue sur tout le corps (figure 35).



Figure 35 : Urticaire généralisée 20 minutes après l'ingestion de méthylprednisolone (A) au niveau de la cheville (B) au niveau des cuisses (60)



Un test de provocation oral a été réalisé, révélant une négativité à la deflazacort (alternative thérapeutique) et une positivité à la méthylprednisolone 4mg, seulement après 20 minutes, montrant une urticaire généralisée.

L'urticaire de la patiente a été traitée par l'alternative thérapeutique, la deflazacort.



b) Exemple de cas d'anaphylaxie par voie intraveineuse de la littérature

Cas extrait de la littérature



En 1998, un patient de 22 ans, japonais, est reçu en consultation à l'hôpital de Kyoto afin de planifier une greffe de rein d'un donneur vivant. Le patient présente une hypoplasie rénale. Il n'a jamais reçu de corticothérapie. Il présente un antécédent d'urticaire après la prise orale de dipyridamole (61).

Sa mère est compatible d'un point de vue du groupe sanguin, des antigènes du HLA (A, B, DR) et le cross match des lymphocytes est négatif (mise en présence des lymphocytes du donneur avec le sérum du receveur). La greffe est donc possible. Elle est programmée pour mai 1999.

Le patient reçoit, dès le début de l'opération, de la méthylprednisolone succinate sodique, par voie intraveineuse. Le protocole précise la préparation de 500 mg de méthylprednisolone dissout dans 100 ml de solution saline. Pour ce patient, une utilisation restreinte à 10 ml de solution saline est utilisée.



Dans les 10 minutes suivant l'injection intraveineuse, le patient développe une tachycardie et une hypotension sévère (60/20 mmHg) avec installation en acidose sanguine (pH de 7,284).

L'opération continue malgré tout, suite à une injection d'adrénaline 2 mg et de noradrénaline 2 mg, augmentant la tension rapidement à 80/45 mmHg.

Un bloc de branche incomplet droit est enregistré à l'électrocardiogramme (blocage de la transmission du signal électrique dans les ventricules au niveau du faisceau de His).

L'opération est finalement réalisée avec succès. Dès le premier jour post-opératoire, de la prednisolone, de l'azathioprine et du tacrolimus sont administrés, à des fins immunosuppressives, sans réaction notable. Il n'y a pas de rejet de greffe aigu.



Des tests cutanés sont réalisés, en testant à la fois la méthylprednisolone et la solution saline. Après 20 minutes, un érythème de 30 mm est observé au niveau du point d'injection de la méthylprednisolone.

Des échantillons de sang ont été recueillis juste après la réaction anaphylactique afin de doser l'histamine et la tryptase (enzymes libérées au cours de la réaction allergique). Les résultats montrent un dosage augmenté de l'histamine à 200 ng/ml (normale : 0,2 à 2,5 ng/ml) et de la tryptase à 34,1µg/L (normale : 4,8 à 13,5µg/L).

Ces paramètres élevés ont permis de confirmer le diagnostic de réaction anaphylactique à la méthylprednisolone.



Le substitut succinate de la méthylprednisolone agirait comme un haptène. En se combinant à des protéines, il pourrait former un complexe pouvant induire une réaction allergique. La forme libre de méthylprednisolone induirait moins de réactions allergiques. De plus, la dose reçue en méthylprednisolone succinate aurait une importance. Les cas décrits d'anaphylaxie ont été reportés chez les personnes ayant reçu une dose intraveineuse supérieure à 250 mg durant une période égale ou inférieure à 30 minutes.

c) Exemples de cas d'angio-œdème par voie intramusculaire et intralésionnelle

Cas extrait de la littérature



Une patiente italienne de 57 ans, infirmière, présente d'une part des antécédents d'allergies à un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) à titre de vertiges, asthénie, vomissements et hypotension (62).

D'autre part, elle a présenté une urticaire et un angio-œdème après la prise de piroxicam (autre AINS), associés à une rhinite vasomotrice, traitée par des corticoïdes topiques (mométasone et flunisolide). Cette femme souffre d'hernies discales au niveau des vertèbres lombaires L3-L4 et L4-L5.

Dès la première dose intramusculaire de bétaméthasone (BENTELAN*, 4mg), la patiente développe une urticaire généralisée, très prurigineuse, ainsi qu'une asthénie. Très rapidement les symptômes s'aggravent, avec une hypotension à 90/60 mmHg et une dyspnée prises en charge par de l'adrénaline et des solutions permettant d'augmenter la volémie. En plus, de l'hydrocortisone 300 mg a été injectée par voie intraveineuse, pour une régression totale des symptômes.



Les patch-tests sont revenus négatifs. Les prick-tests et les intradermoréactions étaient positifs en lecture immédiate pour la méthylprednisolone et la bétaméthasone, tandis qu'aucun test n'est revenu positif en lecture retardée. Les IgE totales étaient

augmentées (250 kU/l pour une valeur normale de 100 kU/l).

Ces résultats posent le diagnostic d'hypersensibilité immédiate pour la méthylprednisolone et la bétaméthasone.



Cas extrait de la littérature



Une femme de 24 ans, thaïlandaise, est traitée depuis 10 ans pour une cicatrice chéloïde, par de multiples injections intralésionnelles de triamcinolone associées à 1% de lidocaïne, jusqu'alors sans effet indésirable (63). Cette patiente n'a pas d'antécédent d'allergie médicamenteuse ni de terrain atopique.

2 minutes après sa dernière injection de triamcinolone, elle développe une urticaire généralisée, un œdème labial, une perte de sensibilité faciale, des douleurs abdominales, des



vomissements, une oppression thoracique et une hypotension.

Une allergie à la lidocaïne a d'abord été suspectée.

La patiente a temporairement suspendu son traitement. Un an plus tard elle décide de le reprendre, à titre d'une fois par mois, mais uniquement à base de triamcinolone. C'est à la deuxième injection qu'elle développe une réaction : visage engourdi après 5 minutes, puis urticaire du tronc et des bras et hypotension (90/60 mmHg) 15 minutes plus tard. Son rythme cardiaque est de 72 battements par minute, son rythme respiratoire à 20 cycles/min (normal : 12 à 20 cycles/minutes), sa température à 37,2°C (normal 36,1°C à 37,8°C) et la saturation en oxygène à 95% (normale supérieure à 95%). La patiente est prise en charge avec une injection intramusculaire d'adrénaline, de la dexaméthasone par voie intraveineuse et de la chlorphéniramine (antihistaminique).

Ses résultats biologiques montrent des globules blancs à $13,7 \times 10^9/L$ (normale : 4 – 10 G/L). Les polynucléaires neutrophiles sont à $11,8 \times 10^9/L$ (normale 2 à 7,5 G/L), les lymphocytes à $1,5 \times 10^9/L$ (normale 1-4 G/L), les monocytes à $0,3 \times 10^9/L$ (normale 0,2 à 1 G/L), les éosinophiles à $0,13 \times 10^9/L$ (normale 0,04 à 0,5 G/L) et une sérum-tryptase à 5,89 ng/ml (normale 1,9 à 13,5 ng/ml).



Des tests cutanés (prick-tests) sont réalisés, en testant la triamcinolone, la lidocaïne, les excipients (carboxyméthylcellulose CMC, alcool benzylique et polysorbate) et d'autres corticoïdes (hydrocortisone, méthylprednisolone et dexaméthasone) (figure 36). L'histamine sert de témoin positif et la solution saline de témoin négatif.



Figure 36 : Résultat des prick-tests de la patiente (63)

Si les prick-tests sont négatifs après 15 minutes, une intradermoréaction est réalisée. Elle est interprétée au bout de 20 minutes. Si la réponse est encore négative, un test de provocation est réalisé (figure 37).

Drug	Prick test		Intradermal test		Provocation test
	Concentration (mg/mL)	Result	Concentration (mg/mL)	Result	
Corticosteroids					
Triamcinolone acetonide (Kenacort)	10	Positive	0.01	ND	ND
Hydrocortisone (Solu-Cortef)	1	Negative	0.01, 0.1	Negative	ND
Methylprednisolone	40	Negative	0.04, 0.4	Negative	ND
Dexamethasone	4	Negative	0.04, 0.4	Negative	ND
Excipients					
Carboxymethylcellulose	5	Negative	0.005, 0.05	Negative	Negative
Benzyl alcohol	10	Negative	-	ND	ND
Polysorbate 80	0.4	Negative	-	ND	ND
Local anesthetic agent					
1% Lidocaine	Undiluted	Negative	Undiluted	Negative	Negative

ND, not done.

Figure 37 : Résultat des tests diagnostiques de la patiente de 24 ans (63)

Résultats : la patiente a un prick-test positif pour la triamcinolone confirmant une hypersensibilité IgE médiée. Par contre les tests sont négatifs pour tous les autres corticoïdes testés. Quant aux excipients et à la lidocaïne, les tests sont considérés comme négatifs.



5) Diagnostic d'une hypersensibilité immédiate

a) Interrogatoire du patient

La première étape consiste toujours à retracer l'histoire clinique du patient par un interrogatoire portant sur : (64)

- La chronologie : c'est-à-dire le délai entre la prise médicamenteuse et l'apparition des symptômes. Dans le cas de l'hypersensibilité immédiate, le délai doit être rapide, dans l'heure suivant la prise.
- Les symptômes : il faut une histoire concrète et qui soit compatible avec la possibilité d'une hypersensibilité immédiate médicamenteuse (urticaire, angioœdème, anaphylaxie...).
- Les autres traitements pris : que ce soit ceux pris avant la réaction ou les médicaments de même classe thérapeutique repris après la réaction. Si le patient dit qu'il a repris exactement la même molécule et qu'il n'a pas eu de symptômes cliniques, le diagnostic d'hypersensibilité médicamenteuse peut être écarté.
- Le repas pris avant la réaction : il peut s'agir d'une hypersensibilité alimentaire. Il faut demander au patient s'il a, depuis sa réaction, mangé le même repas.
- Les antécédents médicaux du patient : il s'agit de connaître les antécédents allergiques du patient voire de sa famille proche, une éventuelle atopie et des pathologies. Pour l'hypersensibilité aux corticoïdes il est important de demander l'existence d'un asthme, de pathologies inflammatoires, de dermatoses, d'hypersensibilité à l'acide salicylique, qui sont des facteurs de risque de sensibilisation.

L'interrogatoire peut s'appuyer sur un questionnaire européen pour les allergies médicamenteuses (ENDA) (**annexe 1**).

b) Tests *in vivo*

i) Prick-tests à lecture précoce

L'avantage des prick-tests est leur simplicité, leur rapidité, leur grande spécificité et leur faible coût. Ce test est totalement indolore.

Ils doivent être réalisés au minimum 4 à 6 semaines après la réaction. Ils se déroulent en milieu spécialisé puisqu'ils peuvent induire de graves réactions comme une réaction anaphylactique.

Les prick-tests sont contre-indiqués dans les réactions incontrôlables et/ou sévères, qui mettent en jeu le pronostic vital du patient (syndrome DRESS, syndrome de Lyell, PEAG, réactions hématologiques).

Ils sont déconseillés si le médicament n'est pas indispensable ou s'il existe des alternatives et en cas de grossesse.

Le patient devra arrêter la prise, le cas échéant, d'antihistaminiques 3 à 4 jours avant le déroulement du test et une semaine avant dans le cas particulier de la desloratadine. Les corticoïdes locaux doivent être arrêtés 1 semaine avant, au contraire des corticoïdes par voie générale ou inhalés qui ne sont pas nécessairement arrêtés. Les tests sont déconseillés chez un patient sous bêta-bloquant ou sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion. En cas de réaction anaphylactique, ils bloquent la réponse à l'adrénaline (65).

Le déroulement d'un prick-test est le suivant (66) :

- Dépôt d'une goutte de solution standardisée sur la peau de la face antérieure des avant-bras ou du dos. Pour éviter le risque de faux positifs, chaque dépôt doit être espacé d'au moins 4 cm, en évitant les zones de plis (coude).
- Effraction épidermique sans pression excessive au travers de la goutte et de la peau à l'aide d'une pointe plastique ou métallique. A chaque allergène une lancette différente est utilisée pour éviter la contamination.
- La lecture se fait après un délai de 15 à 20 minutes, en mesurant le diamètre de la papule et celui de l'érythème s'ils sont présents.
- Comparaison aux solutions témoins (figure 38) :
 - Le témoin négatif (soluté glycérosalin) évalue l'absence de faux positifs due à un dermographisme (sensibilité particulière de la peau).
 - Les témoins positifs : le phosphate de codéine à 9% possède des propriétés d'histaminolibération et le chlorhydrate d'histamine à 10 mg/ml teste la réactivité cutanée.

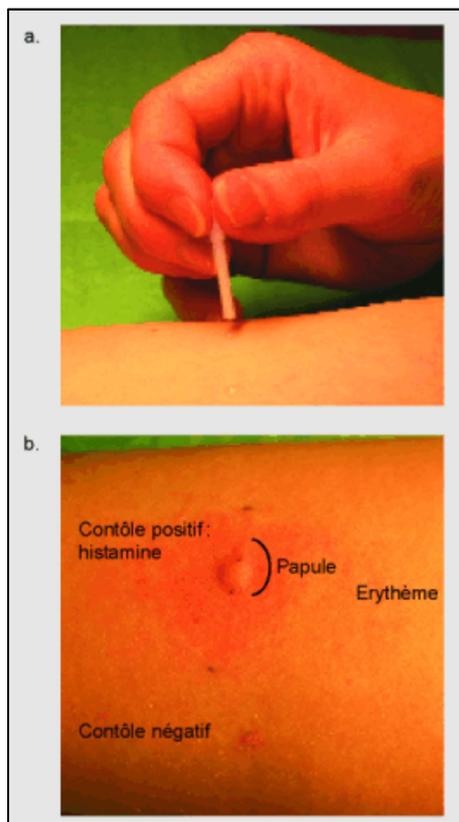


Figure 38 : (a) Méthode du prick test (b) Contrôle positif et négatif (67)

Le prick-test est considéré comme positif si la papule a un diamètre supérieur ou égal au diamètre du témoin négatif + 3mm (ou au moins la moitié du diamètre du témoin positif).

D'un point de vue immunologique, à l'aide de la ponction de la peau, l'allergène va être amené jusqu'au derme superficiel. Si la personne est sensibilisée à ce même allergène, des mastocytes et des basophiles ayant leurs IgE en surface seront présents dans le derme. L'apport de l'allergène va permettre de réaliser ce pontage entre 2 IgE voisines, ce qui va libérer les granules préformées contenant les médiateurs pro-inflammatoires comme l'histamine. La libération d'histamine entraîne une vasodilatation, un œdème entourée d'une plaque érythémateuse.

En pratique, les prick-tests doivent être réalisés avec les médicaments suspectés en fonction de la clinique et surtout ne pas oublier les excipients pouvant être eux-mêmes responsables de la réaction.

Les médicaments seront utilisés tels quels. La forme injectable, liquide, du médicament peut être testée directement. Par contre pour les comprimés, ils devront au préalable être réduits en poudre. Ils seront dilués dans de l'eau distillée, plus ou moins en fonction de la sévérité de l'accident médicamenteux survenu. En règle générale, les prick-tests sont effectués à la concentration de 1mg/ml (26).

Un prick test négatif n'exclut pas une hypersensibilité médicamenteuse. La concentration utilisée est peut-être trop faible pour induire la réaction.

ii) Intradermoréaction (IDR) à lecture précoce

Les IDR à lecture précoce ne sont réalisées qu'en cas de prick-tests négatifs. Elles doivent aussi être faites sous surveillance médicale renforcée.

Elles sont contre-indiquées, comme les prick-tests, en cas de toxidermies graves.

Seuls les médicaments existants sous forme injectable peuvent être testés, sur la face externe du bras, la face interne de l'avant-bras ou sur le dos.

Elles sont réalisées à des concentrations progressivement croissantes en médicaments, en général de 10^{-4} à 10^{-1} . Le solvant utilisé pour les dilutions est le sérum physiologique stérile phénolé (0,9% de NaCl, 0,5% de phénol).

Une fois le contenu de 0,02 à 0,04 ml (66,68) injecté à l'aide d'une seringue, il convient de mesurer la papule d'injection (Pi), puis mesurer la papule à 20 minutes (P20) et l'érythème périphérique à 20 minutes (E20).

Une IDR est dite positive si le diamètre de la papule P20 est supérieur ou égal à $Pi + 3\text{mm}$ et s'il y a présence d'un érythème périphérique E20.

Il est habituel de réaliser un témoin négatif (solvant). Par contre, il n'y a pas nécessairement besoin de témoin positif.

Si après 20 minutes la réaction est négative, il faut tester à ce moment-là la concentration supérieure.

D'un point de vue immunologique, l'IDR permet à la fois d'atteindre les IgE fixés sur les mastocytes et les basophiles (responsables de l'hypersensibilité immédiate). Les allergènes sont aussi capables d'atteindre les cellules dendritiques présentes dans le derme, ce qui déclenchera l'hypersensibilité retardée après présentation aux lymphocytes T. Ici, seule la lecture à 20 minutes est nécessaire pour la mise en évidence d'une HS immédiate.

Les tests cutanés peuvent donner des réponses positives à l'étape du prick-test ou de l'IDR. Il est donc important de faire les deux en cas de réponse négative au prick-test (69).

iii) Epreuves de réintroduction (test de provocation)

Les épreuves de réintroduction se font uniquement en cas de prick-tests et d'IDR négatifs et selon le rapport bénéfice/risque encouru par le patient. La réintroduction d'un corticoïde se fera toujours si le patient présente des résultats négatifs aux tests cutanés.

Ces épreuves sont réalisées dans une structure hospitalière, proche d'une unité de réanimation.

C'est une méthode diagnostic qui peut reproduire les symptômes de l'allergie. Ils sont de différents types : test de provocation conjonctivale, nasale, bronchique, cutané et systémique (oraux, sous-cutané, intraveineux, intramusculaire).

Les antihistaminiques et corticoïdes (même par voie générale) doivent être arrêtés avant la réalisation du test. Il est déconseillé de faire les tests sous bêta-bloquant et IEC.

Concernant la voie systémique (principale voie responsable des hypersensibilités immédiates), l'allergène médicamenteux est administré par paliers, à dose croissante, selon la voie d'administration du médicament. L'intervalle entre les doses est adapté selon le patient, mais en général se situe entre 15 et 60 minutes. Entre chaque dose les paramètres respiratoires (saturation en oxygène, mesure du peak flow) et circulatoires (fréquence cardiaque et tension artérielle) sont suivis.

En cas de réaction de nature allergique (plaque érythémateuse, prurit, gonflement des lèvres, difficultés à respirer...), le test est bien entendu arrêté et le patient est dit allergique à la molécule testée.

c) Tests in vitro

i) Dosage des IgE spécifiques (immunoblotting)

Ce dosage est rarement fait et peu réalisé pour les hypersensibilités aux corticoïdes.

Le principe est de fixer l'allergène testé sur un support. Puis, on aura la mise en contact du sérum du patient. S'il est sensibilisé à l'allergène, ses IgE pourront se lier à l'allergène. A l'aide d'un anticorps anti-IgE humain couplé à une enzyme, on pourra révéler la présence de cette liaison par l'intermédiaire d'un signal lumineux. Il y a une corrélation entre l'intensité du signal et la quantité d'IgE (figure 39).

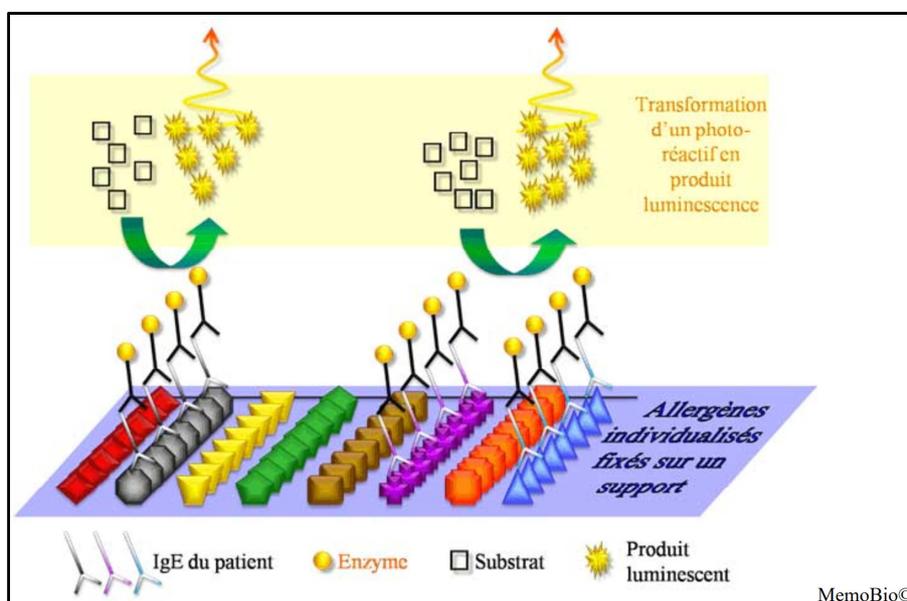


Figure 39 : Principe du dosage d'IgE spécifiques (70)

ii) Tests d'activation des basophiles

Ce test consiste à mettre en contact les polynucléaires basophiles du patient avec l'allergène suspecté. Si le patient est sensibilisé pour ce même allergène, les

IgE portés à la surface des basophiles vont pouvoir réaliser un pontage, ce qui activera le basophile (sécrétion des médiateurs pro-inflammatoires) (figure 40). En plus, il y aura une modification phénotypique du basophile ; il exprimera le CD63 ou sur-exprimera le marqueur CD203c. Ces modifications seront mesurées en cytométrie de flux (ce qui permettra d'identifier ces basophiles parmi les cellules circulantes) (71).

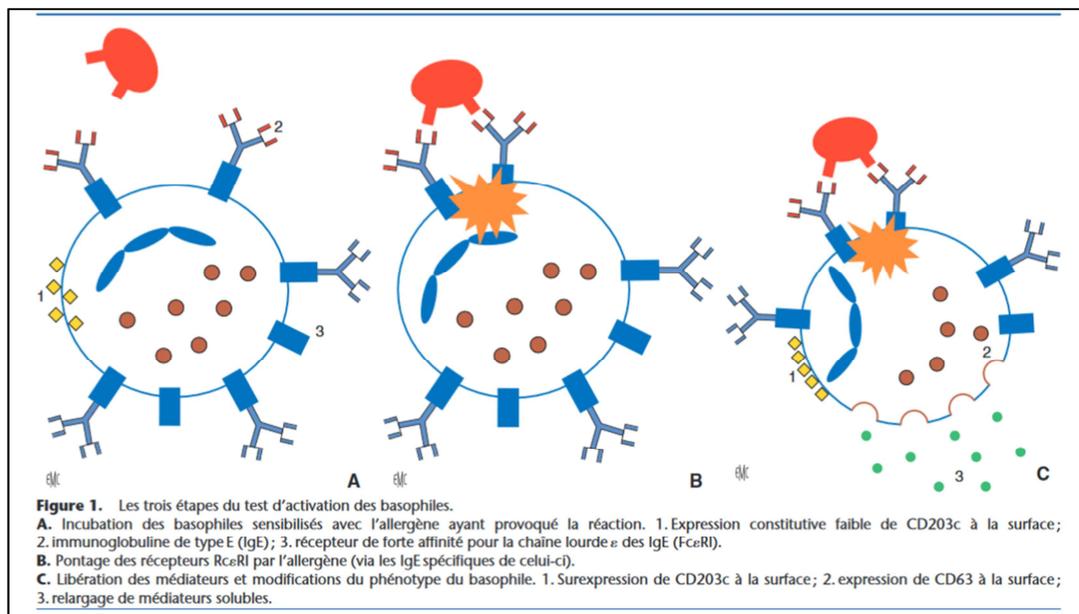


Figure 40 : Schéma expliquant le test d'activation des basophiles (71)

D. Hypersensibilités retardées aux corticoïdes

1) Epidémiologie

Les chiffres sont extrêmement variables d'une publication à une autre : le pays de publication, les indications ainsi que le type de corticoïdes prescrits varient d'un pays à l'autre.

La prévalence des dermatites de contact allergique est estimée entre 0,2% et 5% des individus traités par les corticoïdes (56).

2) Voie de sensibilisation et molécules principalement mises en cause

Les réactions d'hypersensibilités retardées se font principalement par voie topique, par contact avec la peau, et également par voie aérienne. Les autres voies topiques sont également impliquées dans des réactions d'hypersensibilités retardées : la voie oculaire, nasale, respiratoire et digestive.

Cependant, il se peut qu'un patient soit sensibilisé à cause d'un corticoïde utilisé par voie systémique, et que la réaction clinique se fasse après administration d'un corticoïde par voie topique (et vice-versa) (72).

Les dermatites de contact allergiques sont considérées comme fréquentes, au contraire des réactions généralisées retardées qui ne sont que très rares.

Les facteurs de risques de sensibilisation de la voie topique aux corticoïdes sont les suivants : (26,56,73)

- Le sexe féminin
- Un terrain atopique et génétique
- Les maladies chroniques inflammatoires de la peau (dermatite atopique, eczéma, ulcération chronique) à cause de l'altération de la barrière cutanée
- Une maladie cutanée évoluant depuis plusieurs années
- Une peau fine
- Une utilisation prolongée de corticostéroïdes (dont automédication)
- Une co-sensibilisation à de multiples allergènes (dont les excipients)

Les molécules davantage mises en causes sont l'hydrocortisone, la méthylprednisolone et le budésonide (molécules sans substitution méthyl ou halogène sur le carbone C16).

3) Mécanisme d'action immunologique

Les réactions d'hypersensibilités allergiques retardées sont définies comme étant des réactions de type IV, de la classification de Gell et Coombs, impliquant les lymphocytes T (hypersensibilité à médiation cellulaire) (72). L'activation de ces lymphocytes va conduire à la sécrétion de cytokines, responsable de la réaction inflammatoire délétère. A l'inverse de l'hypersensibilité immédiate décrite précédemment, l'hypersensibilité retardée ne fait pas intervenir d'anticorps.

Il existe également deux phases dans la réaction d'hypersensibilité retardée : la phase de sensibilisation et la phase effectrice (figure 41) (74).

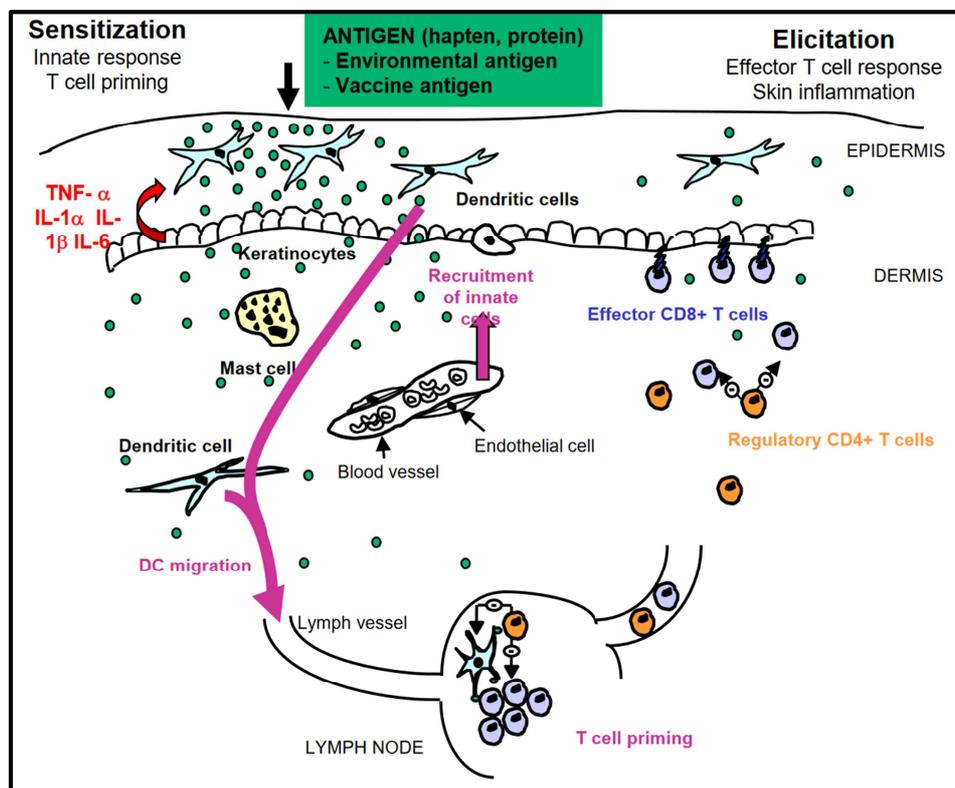


Figure 41 : Mécanismes cellulaires de l'hypersensibilité de type IV (75)

a) La phase de sensibilisation

Cette première phase permet d'initier la production de lymphocytes spécifiques de l'antigène. Cette phase de sensibilisation est silencieuse ; il n'y a pas d'expression clinique, seulement une élaboration d'une réponse immunitaire.

La molécule en cause (ici le corticoïde) se comporte comme un haptène. C'est un antigène incomplet, non immunogénique. A lui seul, il ne peut pas induire de réponse immunitaire, il a besoin pour cela de se lier à des protéines porteuses. C'est cette association haptène-protéine porteuse qui pourra être prise en charge par le système immunitaire.

Cet antigène hapténique arrive au niveau de la peau (par exemple par l'intermédiaire d'une pommade). Il pourra rentrer dans les premières couches épidermiques, étant donné sa petite taille.

Les kératinocytes, cellules dominantes de la couche superficielle de la peau, expriment des récepteurs de l'immunité innée : les récepteurs Toll-like (TLR), notamment TLR-2 et TLR-4. En cas de liaison de l'antigène hapténique à un TLR, un signal de danger va se faire, et on aura libération de cytokines pro-inflammatoires, dont l'IL-1, l'IL-6 et le TNF α .

Cet environnement pro-inflammatoire va favoriser l'association de l'haptène à des protéines porteuses et la reconnaissance de ce complexe par les cellules présentatrices de l'antigène (appelées cellules de Langerhans dans la peau). Le complexe est capté, et la CPAg va apprêter le message antigénique, puis l'exprimer en surface, via le CMH de classe II.

Dès la capture de l'antigène, les CPAg deviennent matures et peuvent quitter le territoire épidermique et migrer vers le derme puis vers le ganglion lymphatique sentinelle drainant le territoire. Dans ce ganglion, elles rencontrent des lymphocytes T dits naïfs. Si le récepteur TCR du lymphocyte peut reconnaître le peptide présenté par le CMH de classe II des CPAg, il pourra s'activer et ainsi être sélectionné. Les lymphocytes spécifiques d'haptène produits s'activent et s'amplifient sous la dépendance d'IL-2.

Ces lymphocytes sélectionnés (à la fois CD4 et CD8) peuvent quitter le ganglion lymphatique pour rejoindre la circulation générale, puis circulent entre la peau et le ganglion, en attente d'une éventuelle réactivation. En effet, les lymphocytes T mémoires expriment un marqueur CLA+ (« cutaneous lymphocyte-associated antigen »), qui, par interaction avec la E-selectine des cellules endothéliales, permet une diapedèse des lymphocytes vers le territoire cutané.

Au final, le patient est dit sensibilisé à l'antigène. Toute cette phase de sensibilisation dure en moyenne 15 jours.

b) La phase effectrice

Lors de l'exposition cutanée suivante au même haptène, on aura une activation des kératinocytes, comme lors de la phase de sensibilisation, avec production de cytokines pro-inflammatoires dont l'IL-1. Ceci permettra l'association de l'haptène à une protéine porteuse et la capture par une CPAg. La CPAg quitte l'épiderme, mais cette fois-ci ne migre pas au niveau du ganglion lymphatique mais bien au niveau du derme. Elle y retrouve les cellules T sensibilisées, CD8+ et CD4+, qu'elle peut activer en présentant l'haptène par les molécules de CMH de classe I et de classe II respectivement.

Ces cellules T, une fois activées, émettent des cytokines et chimiokines à profil Th1 favorisant le recrutement cellulaire de monocytes, qui, *in situ*, se transforment en macrophages ayant pour objectif la destruction des cellules.

Les lymphocytes T CD4+ s'accumulent de manière importante et produisent de l'INF γ , très actif pour la phagocytose des macrophages.

Tous ces facteurs génèrent une inflammation importante et on parle d'une apoptose des kératinocytes. En détruisant les kératinocytes, l'organisme va éliminer la zone qui renferme des éventuels antigènes, ce qui permet à l'organisme de faciliter l'évolution vers la guérison. L'épiderme se régénère avec une récupération sans séquelles. En fonction de la persistance de l'antigène au niveau cutané, les lésions de dermatite de contact allergique vont durer plus ou moins longtemps.

Le temps qui s'écoule entre le contact de l'haptène avec la peau et l'apparition des premières phases inflammatoires est classiquement de 48 à 72 heures, ce qui explique la dénomination d'hypersensibilité retardée.

c) Le cas particulier des corticoïdes

Une étude portant sur 27 patients sensibilisés aux corticoïdes a été réalisée, afin de comprendre la cinétique de recrutement des lymphocytes T ainsi que le type de cytokines produites (72).

Cette étude a permis de montrer, grâce à la réalisation des patch-tests, que d'un point de vue clinique, le délai des réactions était très variable d'un sujet à un autre. Certains ont en effet réagi en moins de 48 heures ; d'autres ne sont positifs qu'au bout de 7 jours.

Des biopsies ont été réalisées chez ces patients à 8, 24 et 48 heures après réalisation des tests, afin de caractériser les cellules impliquées dans le mécanisme immunologique.

- A 8 heures : malgré l'absence de clinique, un discret infiltrat de lymphocytes s'installe, en comparaison aux sujets témoins (figure 42). En effet, les lymphocytes T possèdent tous un marqueur spécifique : le cluster de différenciation CD3. Les lymphocytes ayant le marqueur CD8 sont dominants à ce stade (60%).

- A 24 heures : l'infiltrat dermique de lymphocyte T est encore plus marqué.
- A 48 heures : l'infiltrat lymphocytaire est à son maximal. Bien qu'ils soient augmentés de manière absolue à 48 heures, les lymphocytes T CD8+, pourtant dominants à 8 heures, ne le sont plus à 48 heures, au profit des lymphocytes T CD4+.

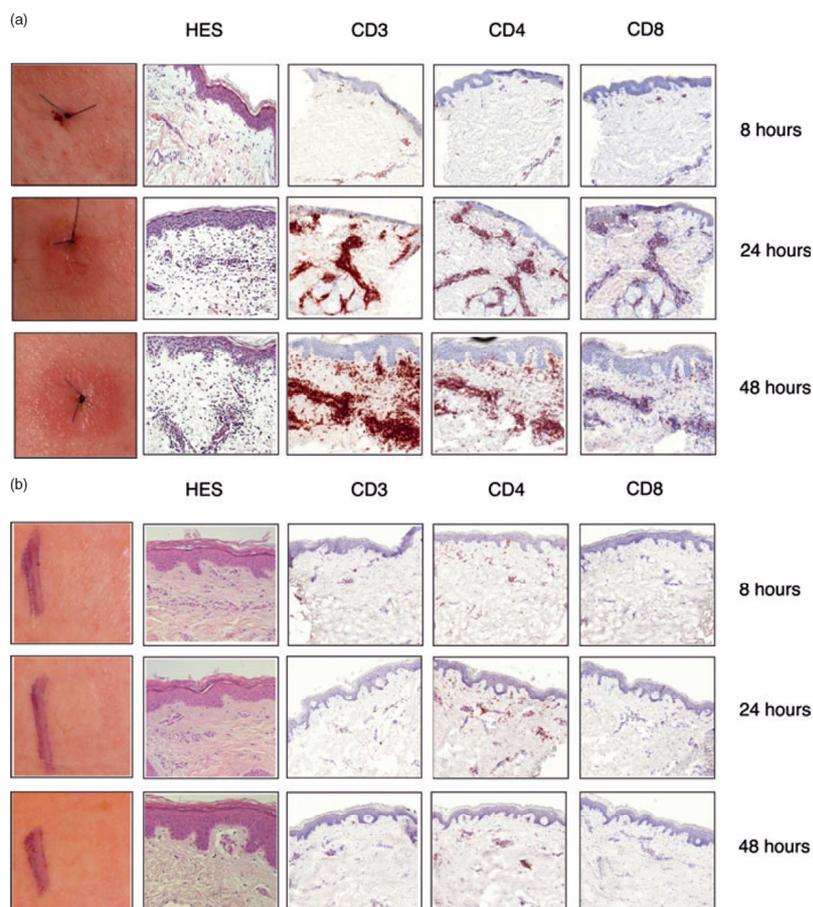


Figure 42 : Clinique et infiltrat lymphocytaire CD3+, CD4+ et CD8+ à 8, 24 et 48 heures après patch-tests chez des sujets sensibilisés (a) et chez des sujets témoins (b) (72)

Le profil des cytokines produites par les lymphocytes a été étudié. Ils ont mis en évidence la production d'IL-4, et à moindre mesure l'IL-5, INF γ (profil Th1) et TNF α ; ce qui suggère leur rôle dans le mécanisme d'hypersensibilité.

L'IL-4 est en fait produite majoritairement par un autre type de lymphocyte T CD3+ recruté dans les 24 heures après l'application des patch-tests : les lymphocytes T $\gamma\delta$.

En conclusion, les lymphocytes T CD3+ sont rapidement recrutés au niveau du site d'application du patch-test (ou du médicament à base de corticoïde), avec principalement sécrétion de cytokines à profil Th2 (IL-4, IL-5). Les lymphocytes $\gamma\delta$, eux aussi recrutés, sont les lymphocytes sécrétant le plus d'IL-4.

4) Clinique des réactions allergiques

La voie de sensibilisation est la voie cutanée, en application topique (dermocorticoïdes, mais aussi collyres, gouttes auriculaires...). Il s'agit d'hypersensibilité retardée.

Les signes cliniques sont dans ce cas souvent bien difficiles à reconnaître, puisque non spectaculaires et masqués du fait des propriétés anti-inflammatoires des corticoïdes. En plus, les effets indésirables tels qu'une atrophie cutanée, une rosacée, une dermite péri-orale peuvent masquer la clinique allergique (76).

Souvent, le diagnostic se fait en raison d'une dermatose auparavant cortico-sensible, devenant soit résistante aux corticoïdes, ou réapparaissant à l'arrêt du traitement voire même s'aggravant.

a) Les allergies de contact aux corticoïdes

L'allergie de contact apparaît comme étant un eczéma chronique, avec accentuation possible des lésions en périphérie de la zone traitée (effet bord).

Les présentations cliniques sont diverses, il s'agit de :

- i) Réapparition à l'arrêt du traitement ou aggravation des lésions pendant le traitement

Cas extrait de la littérature



Une femme de 37 ans, serveuse, exerçant en Espagne, consulte à un hôpital pour des desquamations au niveau du dos des mains, résistantes depuis plus d'un an aux corticoïdes topiques et systémiques (figure 43) (77).



Figure 43 : Desquamations du dos des mains (77)

Elle a en effet été traitée par de la méthylprednisolone, du clobétasol, de la bétaméthasone, et du prednicarbate, mais sans amélioration. Le traitement par prednisone *per os* (30 mg/jour) pendant 1 mois, puis à dose décroissante n'a donné une réponse que temporaire puisqu'il y a eu réapparition des lésions.



Des patch-tests ont été réalisés regroupant des séries de référence (TRUE Test*, banque de données espagnol, et une série cosmétique suédoise Chemotechnique diagnostics).

Les résultats montrent une réaction positive pour l'hydrocortisone 17-butyrate et le budésonide. La patiente n'ayant jamais utilisé ces molécules, ces réactions positives correspondent à des possibles réactions croisées.

Les cliniciens ont alors testé les formes topiques qu'elle avait utilisées : crème à la méthylprednisolone 0,1%, crème au clobétasol 0,05%, crème à la bétaméthasone 0,05%, crème au prednicarbate 0,25% et le baume Lipikar de chez La Roche-Posay.

Seuls les tests avec le prednicarbate ont donné une réponse positive à J2, J4 et J7.

Des tests ont alors été faits avec la molécule active et les excipients à diverses concentrations : prednicarbate 0,1% dans l'éthanol, à 1% dans l'éthanol et aqueux.

Les trois patches montrent un résultat positif à J2, J4 et J7 (figure 44), principalement pour le prednicarbate dilué dans l'éthanol. On observe sur les images la réaction « en anneau », spécifique aux corticoïdes. L'utilisation du solvant aqueux était une erreur, mais donne quand même des résultats positifs. Tous les autres excipients (paraffine, Tween-60, EDTA...) donnent des réactions négatives.



Figure 44 : Réaction positif au prednicarbate à J4 (77)

Le diagnostic d'une dermatite de contact causé par le prenicarbate a été posé, avec possible réaction croisée au budésonide et à l'hydrocortisone 17-butyrate.



Le travail de serveuse de la patiente peut renforcer cet effet irritant, à cause de l'absence de protection de sa peau.

Les lésions ont été résolues par du tacrolimus 0,1%.

ii) **Eczéma de contact après utilisation de collyres (ou de gouttes auriculaires)**

L'eczéma de contact se présente surtout au niveau des paupières et s'accompagne d'une conjonctivite. Le corticoïde le plus impliqué est l'hydrocortisone.

Cas extrait de la littérature



Une femme d'une quarantaine d'années originaire de Belgique (78), souffre d'une capsulite rétractile de l'épaule, dont le traitement repose sur des infiltrations intra-articulaires de corticoïdes, couplées parfois à un anesthésique local.

La patiente explique à son chirurgien orthopédique qu'elle a récemment souffert d'une éruption maculopapulaire prurigineuse, se localisant dans un premier temps dans les plis cutanés, puis s'étendant au niveau du tronc, des bras et des jambes, sans manifestation systémique.



Elle précise que cette éruption a eu lieu dans les 2 à 3 jours suivant l'utilisation d'un spray nasal, à base de prednisone, de framycétine et de naphazoline (SOFRASOLONE*).

Par contre, elle n'avait aucun signe clinique au niveau du nez (ni éruption, ni congestion nasale).

La patiente se souvient alors d'avoir comme antécédents :

- Une réaction cutanée localisée aggravant une dermatite préexistante, dans l'enfance, après application d'une crème à base de corticoïde.
- Une éruption généralisée des suites de l'utilisation de gouttes auriculaires, conseillées par son pharmacien, à base, selon ses souvenirs, de prednisolone ou de méthyprednisolone. De même qu'avec le spray nasal, l'éruption se trouvait principalement au niveau des plis, et pas au niveau des oreilles.

Le chirurgien orthopédique souhaite traiter sa patiente avec de la méthylprednisolone *per os* (MEDROL*) pour sa capsulite rétractile de l'épaule. Il décide donc d'envoyer sa patiente à l'hôpital d'Anvers, afin de réaliser des tests pour confirmer l'existence d'une allergie aux corticoïdes et savoir quelles alternatives utiliser dans son cas.



Des patch-tests ont testé différentes molécules : le tixocortol-21 pivalate, le budésonide, l'hydrocortisone 17-butyrate, la bétaméthasone 17-valérate, le triamcinolone-16 α -17-acétonide, l'alclométhasone-17,21-dipropionate, le clobetasol-17-propionate et la dexaméthasone-21-phosphate.

Les résultats trouvent une réponse positive à J+4 pour la méthylprednisolone 1%. Les autres corticoïdes n'ont pas montré de réponse positive.

De ce fait, la patiente effectue de nouveaux patch-tests, cette fois avec la méthylprednisolone 0,1%, la prednisolone à 0,1%, l'hydrocortisone 0,5%, la bétaméthasone 0,1%, la triamcinolone 16 α -17-acétonide 0,1%, la dexaméthasone-21-phosphate 0,1%. Cette nouvelle série de tests est aussi indispensable pour trouver une alternative thérapeutique pour la patiente. Les résultats sont positifs pour la prednisolone, la prednisone, l'hydrocortisone, et la méthylprednisolone.

La patiente est diagnostiquée allergique aux corticoïdes du groupe 1. Des alternatives thérapeutiques ont été trouvées : triamcinolone (groupe 2) et bétaméthasone (groupe 3).

L'hypothèse d'une sensibilisation par voie topique est retenue (crème ou gouttes auriculaires).



iii) Eczéma de contact aéroporté

Il s'agit d'une voie de sensibilisation de manière indirecte. Elle est beaucoup moins fréquente. La voie de sensibilisation se fait lors d'inhalation par voie buccale ou nasale. C'est le budésonide qui est le plus mis en cause. La clinique est atypique, avec souvent une exacerbation d'une rhinite allergique s'associant à un eczéma péri-oral, péri-narinaire, péri-oculaire, voire diffus à l'ensemble du visage, ainsi qu'un œdème labial. Une généralisation des lésions d'eczéma est aussi possible, de même qu'une atteinte des muqueuses entraînant une stomatite, une dysphagie, une congestion nasale.

Cas extrait de la littérature



En septembre 2014, une femme de 51 ans, originaire du Danemark, est diagnostiquée comme présentant un asthme intermittent, non sévère. Cette femme ne présente aucun signe d'atopie.

Elle est alors traitée par un spray de budésonide (PULMICORT TURBUHALER*) (79).



Après 10 jours de traitement, du jour au lendemain, ses lèvres ainsi que sa face deviennent gonflées. Elle présente aussi des difficultés pour respirer et une voix rauque.

De ce fait, le traitement est arrêté et un relais est fait par prednisolone *per os*, pour ses propriétés antiallergiques. Mais, dans les jours suivants, elle développe une urticaire généralisée, qui disparaît en quelques jours.

Plus tard, en septembre 2015, elle décide de reprendre un traitement antiasthmatique, contenant également du budésonide (GIONA EASYHALER*). Ses lèvres deviennent alors gonflées, sans aucun autre symptôme, 24 heures après le début du traitement. Elle est traitée par des antihistaminiques et de la prednisolone par voie orale, ce qui résout les symptômes.



En mai 2016, des tests à lecture immédiate d'une série standard sont réalisés, se révélant négatifs. Des prick-tests au budésonide sont faits, en utilisant un spray nasal, une solution pour inhalation et un patch-test. Tous les tests sont négatifs à 20 minutes.

8 heures plus tard, les zones testées deviennent rouges et prurigineuses. Suspectant une hypersensibilité retardée, des patch-tests sont effectués, suivant des séries standards. Les lectures sont faites à J2, J5 et J7 et se révèlent positives pour le budésonide et douteuse pour l'amcinonide.

La patiente est diagnostiquée allergique de contact au budésonide et à l'amcinonide. Il lui est conseillé d'éviter les corticoïdes du groupe B.

Conclusion

iv) Eczéma de contact par procuration

C'est le cas de patients non traités eux-mêmes par des corticoïdes, mais qui sont sensibilisés par une personne de leur entourage. C'est davantage le cas des parents administrant les corticoïdes inhalés à leur enfant en bas âge, mais également d'origine professionnelle (personnel soignant, personnes ayant la garde d'enfants). Ce type d'eczéma est reporté surtout lors d'inhalation de corticoïdes dans l'asthme ou pour une rhinite. Il se présente par un eczéma du visage, au niveau des paupières, des joues, par une dermite péri-orale ou péri-narinaire.

v) Eczéma de contact mimant une pustulose exanthématique aiguë polymorphe (PEAG)

La PEAG est une réaction rare (5 patients par million d'habitants/année), dont la cause est médicamenteuse pour plus de 90% des cas (antibiotiques, hydroxychloroquine, diltiazem, AINS, antiépileptiques, corticoïdes principalement). La clinique repose sur l'apparition en 1 à 5 jours d'un érythème œdémateux, associé à des pustules stériles, intra-épidermiques et sous-cornéales, principalement sur le tronc et les plis (figure 45). Une fièvre ainsi qu'une leucocytose avec neutrophilie sont fréquemment associées (80).



Figure 45 : Pustulose exanthématique aiguë polymorphe (PEAG) (80)

Cas extrait de la littérature



Un homme de 33 ans, espagnol, a comme antécédent une allergie de contact au nickel, diagnostiquée 5 ans plus tôt. Il a été traité durant ces 5 années par des corticoïdes topiques pour des éruptions eczématiformes (bétaméthasone valérate CELESTODERM* et méthylprednisolone acetate ADVENTAN*). Ils étaient bien tolérés.

Il consulte pour des lésions prurigineuses au niveau des plis apparus depuis 2 semaines. Il est traité par du fluocinolone acetonide associé à de la bétaméthasone valérate (DIPRODERM*) et de la bétaméthasone valérate associé à de la gentamicine (CUATRODERM*).



Après deux jours de traitement, il présente un rash maculopapulaire, d'abord au niveau des plis, s'étendant rapidement au niveau des jambes, des bras, de l'abdomen et des paupières.

Son examen clinique montre des macules et des plaques érythémateuses en forme d'anneaux, accompagnées de squames. Il n'y a par contre pas de pustules, de fièvre ni autres symptômes (figure 46).



Figure 46 : Macules et plaques érythémateuses avec des squames centrales (81)



Des examens biologiques sont réalisés (hémogramme, sérologies virales, immunoglobulines...) mais sont tous revenus négatifs.

A la biopsie cutanée, un nombre important de polynucléaires neutrophiles est trouvé, formant les pustules, de même que des lymphocytes au niveau des vaisseaux dermiques.

Le patient est traité par la suite avec de la prednisone par voie orale, avec disparition des lésions en une semaine.

Des prick-tests, des intradermoréactions et des patch-tests lus à 2, 4 et 7 jours sont faits, puisqu'une hypersensibilité aux médicaments est mise en cause.

Les résultats se résument dans le tableau de la figure 47.

Corticosteroid	Result
Betamethasone 17-valerate	++
Betamethasone dipropionate	++
Betamethasone valerate	++
Fluocortolone	-
Prednisone	-
Methylprednisolone	-
Hydrocortisone	-
Beclomethasone dipropionate	-
Flunisolide	-
Budesonide	++
Triamcinolone	-
Momethasone furoate	-
Deflazacort	-
Fluticasone dipropionate	-
Dexamethasone	-

Figure 47 : Résultats des patchs tests, lecture à J7 (81)

Les prick-tests avec lecture à 15 minutes, 48h et 72h sont tous négatifs pour les corticoïdes et pour la gentamicine.

Le diagnostic est celui d'une réaction pustuleuse généralisée, mimant celle d'une PEAG, dont les agents causals sont les corticoïdes du groupe D.



b) Rares cas d'angioedème retardé



Cas extrait de la littérature

Une femme de 43 ans, allemande, est asthmatique.

Elle a présenté 2 semaines après l'utilisation d'un spray de budésonide BUDEFAT* des maux de gorge, un gonflement des lèvres, de la bouche et une dysphagie. C'était la première fois qu'elle s'administrait un corticoïde pour son asthme.



Ces symptômes sont apparus au bout d'un délai de 3 à 4 heures suite à la dernière inhalation.

Ces symptômes suggèrent plutôt une allergie de type I, IgE médiée. Pourtant, il est prouvé par le diagnostic suivant qu'il s'agit bien d'une allergie retardée, du type IV.



En effet, des prick-tests sont réalisés avec du BUDEFAT*, avec une lecture après 20 minutes, 24 et 48 heures.

A la première lecture à 20 minutes, il n'y a pas de réactions (donc pas de réaction immédiate), au contraire de l'érythème prurigineux observé dès 24 heures, devenant même eczémateux dans les jours suivants. Un important œdème de la paupière supérieure droite accompagne la réaction.

Des patch-tests sont réalisés, testant de nombreux corticoïdes. Ils se révèlent positifs uniquement pour le budésonide, allant de la dilution 1% à 10 ppm, pour les lectures à 48 et 72 heures. Les lectures à 20 minutes sont toutes négatives.

Par la suite, des tests sont effectués en appliquant 2 fois par jour pendant 2 semaines de l'amcinolide sur le bras (AMCIDERM* crème) et de la triamcinolone acetonide (VOLON A* crème), corticoïdes appartenant au groupe B. Aucune réaction n'est observée.

De même, la patiente est mise en contact au niveau bronchique avec de la fluticasone propionate (FLUTIDE* spray, groupe D), de la beclométhasone dipropionate (BRONCHOCORT*, groupe D) et de la dexaméthasone-21-isonicotinate (AUXILOSON*, groupe C). Ils sont tous très bien tolérés.

Il est conclu à une allergie de contact au budésonide inhalé. Il faut donc être prudent ; un angiœdème ou une urticaire à un médicament n'est pas forcément une hypersensibilité de type I IgE médiée, mais peut être une hypersensibilité retardée.



5) Diagnostic

a) Tests *in vivo*

i) IDR à lecture retardée

Les IDR à lecture retardée se font de manière similaire à l'IDR à lecture immédiate. La différence repose sur l'interprétation du test positif : il faudra la présence d'un érythème et d'une infiltration au regard du site du test (68).

Le risque des IDR est d'induire une sensibilisation induite par le test ainsi qu'une atrophie cutanée au niveau du point d'injection.

Les lectures se font jusqu'à 72 heures après la réalisation du test.

ii) Patch-tests

C'est la méthode de référence pour la recherche d'une hypersensibilité retardée. Le principe est d'exposer à nouveau la peau à l'allergène suspecté.

D'un point de vue immunologique, lors d'un patch-test, l'antigène va pénétrer l'épiderme et être présenté aux lymphocytes T par l'intermédiaire des cellules présentatrices de l'antigène, les cellules de Langerhans.

Ces patch-tests sont efficaces, puisqu'en testant le tixocortol (groupe A), le budésone (marqueur du groupe B et D2) et l'hydrocortisone 17-butyrate (groupe D2), on est capable de détecter 90% des personnes allergiques aux corticoïdes.

D'ailleurs, le pivalate de tixocortol et le budésone appartiennent à la Batterie Standard Européenne, regroupant les principaux allergènes à tester en cas d'hypersensibilité, surtout de type eczéma de contact, lorsque l'anamnèse ne permet pas de détecter l'allergène responsable (**annexe 2**).

L'hydrocortisone 17-butyrate fait partie d'autres batteries comme le TRUE test (**annexe 3**).

Cependant, les tests doivent toujours utiliser le produit suspecté, spécifique au patient.

Ces tests doivent se faire sur une peau saine, non traitée depuis au moins 7 jours, à distance d'une poussée d'eczéma. La prise d'antihistaminiques systémiques est autorisée. Inversement, les corticoïdes (supérieur à 20 mg d'équivalent prednisone) et les immunosuppresseurs sont formellement contre-indiqués. Les tests sont déconseillés chez la femme enceinte. Durant la période de pose des patchs, il faut éviter de les mouiller et éviter les traumatismes cutanés (pression).

Les tests se font préférentiellement au niveau du dos, où les allergènes sont déposés et recouverts d'une chambre pour augmenter la diffusion des molécules à travers l'épiderme (figure 48).

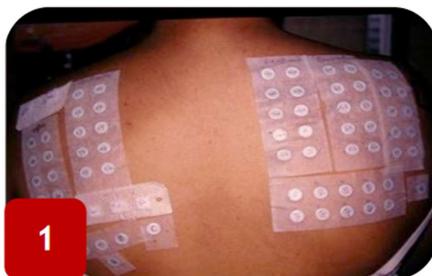


Figure 48 : Technique du patch-test mis sous chambre occlusive (65)

L'« International Contact Dermatitis Research Group » (ICDRG) conseille pour les corticoïdes 3 lectures : une à 48h, une à 72h ou 96h et une dernière lecture 7 jours après pour éviter les faux négatifs.

L'éthanol est le véhicule de choix des patch-tests aux corticoïdes, bien que la vaseline soit utilisée pour le tixocortol et le budésone (et pour d'autres corticoïdes).

Une particularité des patch-tests aux corticoïdes est l'apparition dans les premières heures d'un effet de bord (« edge effect », figure 49). On observe la réaction érythémateuse au niveau périphérique et non au niveau central. Ceci est dû à l'effet anti-inflammatoire du corticoïde testé, dont la concentration est maximale au niveau central. Il est important de faire une lecture retardée, puisque les corticoïdes peuvent supprimer ou retarder une réponse positive au patch à cause de leurs propriétés thérapeutiques anti-inflammatoires et immunosuppressives. Ce phénomène disparaît lors des lectures retardées (56).

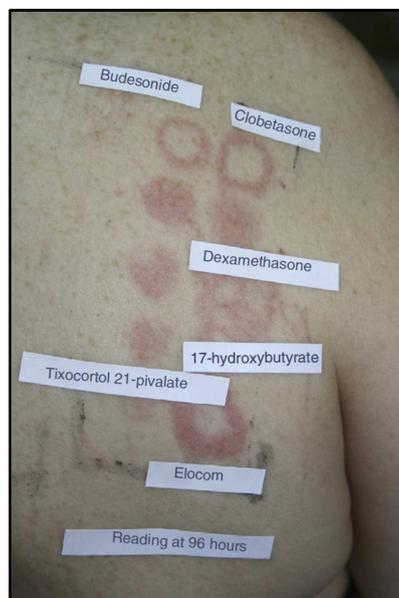


Figure 49 : Exemple d' « edge effect » aux différents corticoïdes (56)

Une autre particularité est l'effet de vasoconstriction-vasodilatation. On observe dans un premier temps une vasoconstriction locale avec blanchiment de la lésion. Ceci engendre un risque de faux négatif. Dans un second temps, on observe une vasodilatation avec un érythème marqué pouvant entraîner un risque de faux positif (26).

Il faut donc choisir la bonne concentration en corticoïdes à mettre dans le patch. En effet, une concentration trop faible pourrait être responsable de faux négatifs, de la même manière qu'une concentration trop élevée, en raison de l'effet anti-inflammatoire prédominant. La concentration optimale est assez controversée, il semblerait que le budésonide à 0,01% et le pivalate de tixocortol à 0,1% détectent la majeure partie des cas d'hypersensibilité. Parfois, une concentration plus faible de budésonide 0,02% voire 0,002% semble nécessaire. Concernant les autres corticoïdes, la concentration retenue est de 1%.

Les résultats des patch-tests sont classés ainsi :

- + ? : DOUTEUX : petite macule érythémateuse. Ce test n'est pas retenu comme positif.
- + : POSITIF : érythème, infiltration, parfois papule.
- ++ : POSITIF FORT : érythème, infiltration, papule, vésicules.
- +++ : POSITIF TRES FORT : confluence des vésicules, bulles.

b) Tests in vitro

i) Test de transformation lymphocytaire (TTL)

La sensibilité de ce test est excellente (très peu de faux négatifs). La spécificité est, elle, de 60% à 70% (faux positifs) (26). Ce test est cependant restreint à certains centres spécialisés.

Lorsque les lymphocytes sont sensibilisés par un antigène, ils se transforment en lymphoblastes. Ils prolifèrent lors d'un nouveau contact avec ce même antigène.

La transformation s'accompagne d'une synthèse protéique et d'une synthèse accrue d'ADN (et donc d'ARN).

Ce test de transformation lymphocytaire mesure la réplication d'ADN, en mettant en contact l'allergène suspecté avec les lymphocytes circulants ou le liquide de lavage bronchoalvéolaire. La détection se fait par l'intermédiaire d'un marqueur radioactif, la thymidine tritiée, qui est incorporée lors de la synthèse d'ADN (base nucléotidique). La détection se fait à l'aide d'un compteur à scintillation liquide (figure 50) (82).

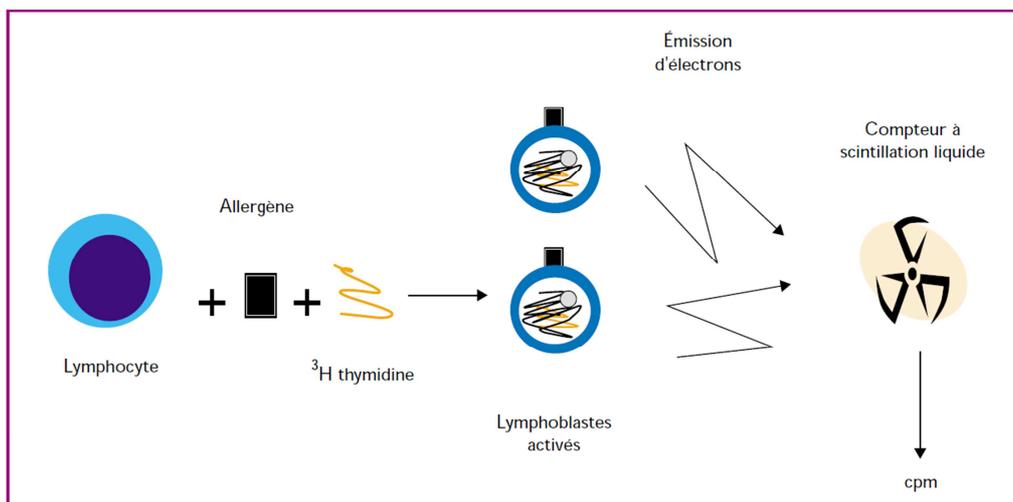


Figure 50 : Technique du test de transformation lymphocytaire (82)

ii) « Enzyme-linked immunospot assay interferon gamma » (ELISPOT)

Ce test est utilisé notamment pour les HSR aux bêtalactamines. Il pourrait de la même manière être utilisé pour les corticoïdes. C'est une technique rapide, sensible et reproductible.

L'INF γ est une cytokine produite par les LT activés spécifiquement. L'ELISPOT va permettre de détecter et de quantifier les cellules sécrétant de l'INF γ , impliquées dans le mécanisme d'hypersensibilité retardée.

Principe : des anticorps anti-INF γ sont fixés sur un support. Après avoir extrait les cellules mononucléées du sang (« peripheral blood mononuclear cell », PBMC), celles-ci sont mises en contact avec l'antigène suspecté. Les lymphocytes sensibilisés au préalable sécrètent l'INF γ , qui se fixera sur les anticorps anti-INF γ

préalablement fixés. Suite à un lavage éliminant les cellules, des anticorps secondaires anti-INF portant une molécule de biotine vont se fixer sur les molécules d'INF γ . La révélation consiste en l'addition de streptavidine couplée à une enzyme (alkaline phosphatase, ALP). La streptavidine a une forte affinité pour la biotine. Le substrat de l'enzyme ajouté (BCIP), détecte le complexe entier et le quantifie (Figure 51).

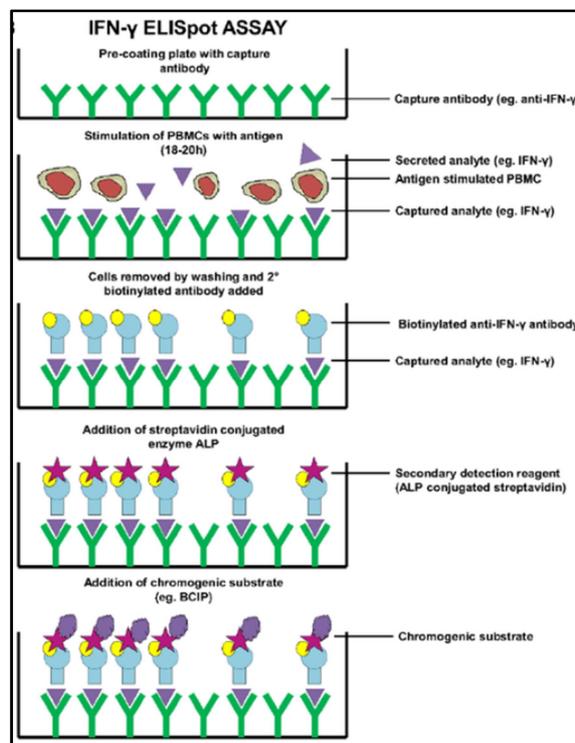


Figure 51 : Principe de l'ELISPOT INF γ (83)

E. Diagnostic différentiel

1) Hypersensibilités aux excipients

Lors d'une suspicion d'allergie aux corticoïdes, il est important de réaliser les tests cutanés pour la molécule elle-même, mais aussi pour tous les excipients contenus dans la forme pharmaceutique.

Les allergies aux excipients ne sont pas exceptionnelles, comme le montrent les exemples suivants :

a) Hypersensibilité à la carboxyméthylcellulose (CMC)

La carboxyméthylcellulose est un sucre utilisé dans la composition de cosmétiques, d'aliments (E466), mais aussi de médicaments. Il est utilisé comme agent de liaison, de pelliculage, et améliore la viscosité des préparations. La CMC est présente notamment dans les injections intra-articulaires de corticoïdes, puisqu'elle permet la préparation d'émulsion et de suspension (84).

Cas extrait de la littérature



Un homme de 23 ans, irlandais, a été victime d'une blessure de la coiffe des rotateurs au niveau de son épaule. Il n'a pas d'antécédent médical personnel mais une atopie familiale.

10 minutes après l'injection intra-articulaire de 30 mg de triamcinolone (ADCORTYL*), il développe un rash. Puis, dans les 45 minutes, la situation s'aggrave puisqu'il présente une urticaire généralisée et un angioedème péri-orbital. Une dyspnée, une hypotension et une tachycardie accompagne le tableau clinique.



Une injection intraveineuse d'un antihistaminique H1, la chlorphéniramine, améliore rapidement ces symptômes.



Les résultats du prick-test (figure 52) montrent une négativité à l'ADCORTYL*, à la triamcinolone acétonide, à l'alcool benzylique, à l'HIBISCRUB*. Par contre, l'IDR à l'ADCORTYL* est revenue positive à 15 minutes pour la dilution à 1/1000.

La différence de composition entre l'ADCORTYL* et la triamcinolone acétonide réside dans les excipients (alcool benzylique, polysorbate 80, chlorure de sodium, eau PPI et CMC). Les prick-tests aux excipients reviennent positifs pour la CMC.

	Prick test (PT) or intradermal	Result	Weal size at 15 min
Adcortyl® (50% pet.)	PT	Negative	
Triamcinolone acetonide (1% pet.)	PT	Negative	
Benzyl alcohol (1% pet.)	PT	Negative	
Hibiscrub®	PT	Negative	
Adcortyl® (0.0001% aq.)	Intradermal	Positive	5 mm
Constituents of Adcortyl®			
Sodium carboxymethylcellulose (0.2% aq.)	PT	Positive	5 mm
Triamcinolone acetonide (10% aq.)	PT	Negative	
Polysorbate 80 (10% aq.)	PT	Negative	
Controls			
Normal saline	PT	Negative	
Histamine	PT	Positive	5 mm

Figure 52 : Résultats des prick-tests et IDR de l'ADCORTYL*, de ses excipients et de la triamcinolone acétonide (85)

Ce patient a été victime d'une hypersensibilité de type I à la carboxyméthylcellulose.



b) Hypersensibilité au macrogol

Les macrogols sont utilisés dans de nombreux domaines, comme dans les emballages alimentaires, en tant que solvant en chimie, comme épaississant,

gélifiant. Dans le domaine pharmaceutique, ils sont utilisés comme laxatif et excipients de nombreux médicaments (notamment KLEAN-PREP*, MOVICOL*, SEVIKAR*, XARELTO*, ATARAX*...).

Des cas de réactions allergiques au macrogol (anaphylaxie, allergie de contact) ont été décrits suite à l'injection ou l'application de corticoïdes, voire même d'autres molécules contenant du macrogol (86).

Cas extrait de la littérature

Une patiente belge de 54 ans rapporte comme antécédents :



- Une atopie : à titre de conjonctivite allergique et d'eczéma.
- Une urticaire (dermographisme).
- Des migraines.
- Des éternuements lors de la manipulation de farine de blé.
- Un erythème après ingestion d'homard.

La patiente reçoit une injection intra-articulaire de DEPO-MEDROL LIDOCAINE* dans son épaule.



Quelques minutes seulement après l'injection, elle souffre de détresse respiratoire, d'hypotension et d'érythème généralisé. Elle reçoit immédiatement une injection intramusculaire de SOLU-MEDROL*, ce qui stoppe la réaction.



Des prick-tests ont été effectués et se sont révélés positifs pour le DEPO-MEDROL*, le pollen, *dermatophagoides farinae*, les poils de chat et la farine de blé.

Les prick-tests avec les excipients du DEPO-MEDROL* sont ensuite réalisés avec une positivité pour le macrogol 3350 pur et dilué à 10%.

Les résultats d'IDR sont revenus positifs trente minutes après l'injection de macrogol 3350 dilué à 10% (rhinite, démangeaisons). Par la suite la patiente a même développé un choc anaphylactique, résolu par l'injection d'adrénaline et de la lévocétirizine.

Afin de compléter les tests précédents, la patiente réalise des tests (prick-tests, IDR et test de provocation) à la lidocaïne et à la méthylprednisolone afin de trouver une alternative thérapeutique. Tous les tests sont négatifs.

Le test d'activation des basophiles s'avère négatif (mais peut-être dû à un faux négatif).

Il s'agit d'un cas de réaction anaphylactique à un excipient, le macrogol 3350. Le patient tolérait par contre le macrogol 4000.



c) **Allergie aux protéines du lait de vache contaminant le lactose utilisé comme excipient**

Cas extrait de la littérature



Un garçon de 9 ans présentant une allergie aux protéines du lait de vache, a été hospitalisé pour une exacerbation asthmatique.

Il a reçu une nébulisation de salbutamol et 40 mg de méthylprednisolone IV. La situation s'est aggravée (hypotension, cyanose, arrêt respiratoire) et le patient est intubé et pris en charge par de l'adrénaline par voie intramusculaire (87).



Des tests cutanés sont réalisés pour 7 corticoïdes différents (figure 53). Le patient présente une réponse positive uniquement pour les corticoïdes contenant du lactose.

Des tests par ELISA ont montré une contamination de ces médicaments par des protéines du lait de vache.

Drug tested	Original concentration	SPT		ID		Lactose-containing
		1/10	1/1	1/100	1/10	
Methyl-prednisolone sodium succinate 40 mg	40 mg/ml	-	+	-	-	Yes
Methyl-prednisolone sodium succinate 125 mg	62.5 mg/ml	-	-	-	-	No
Methyl-prednisolone acetate 80 mg	40 mg/ml	-	-	-	-	No
Hydrocortisone sodium succinate 250 mg	125 mg/ml	-	-	-	-	No
Dexamethasone sodium phosphate 8 mg	4 mg/ml	-	-	-	-	No
Prednisolone 25 mg	25 mg/ml	-	-	-	-	No
Methyl-prednisolone tablet 4 mg		+	+			Yes
Cow's milk extract			+			Yes

SPT : « skin prick test » ID : intradermoréaction

Figure 53 : Résultats des tests cutanés de l'enfant aux différents corticoïdes (87)

Ce garçon a été victime d'une hypersensibilité immédiate à la méthylprednisolone due à la contamination par des protéines du lait de vache.



Chez ce patient, il est préférable d'utiliser des corticoïdes dépourvu de lactose comme excipient afin d'éviter toute réaction grave.

2) Pseudo-allergie et flush aux corticoïdes

a) Les pseudo-allergies

Les pseudo-allergies (ou réactions anaphylactoïdes) sont beaucoup plus fréquentes, mais moins graves et ne mettent la vie du patient en danger que très rarement.

Elles ne nécessitent pas de sensibilisation préalable et peuvent donc survenir dès la première utilisation.

Les symptômes cliniques sont indiscernables d'une réaction anaphylactique : asthme, rhinite, érythème, urticaire, voire angioedème.

Le mécanisme d'action est non IgE dépendant. Le patient ne développe ni anticorps, ni lymphocytes T, spécifiques du corticoïde.

Le mécanisme d'action est semblable à celui des réactions anaphylactoïdes à l'aspirine ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, par blocage d'une enzyme : la cyclo-oxygénase. En bloquant l'activité de cette enzyme, l'acide arachidonique, issu des phospholipides membranaires lors d'un processus inflammatoire, est davantage déporté vers la voie de la lipo-oxygénase, d'où la production de leucotriènes, très bronchoconstricteurs.

b) Les flushs aux corticoïdes

L'incidence de survenue de flushs au cours d'injection de corticoïdes est variable, allant de 0,8% à 40% selon les études (88).

Les flushs sont des réactions vasomotrices brutales mais transitoires. Ils se manifestent par un érythème du visage pouvant aller jusqu'à la partie haute du tronc et des membres supérieurs. Des œdèmes et des signes généraux peuvent être observés. Ils surviennent en général 2 à 48 heures à la suite de l'injection et durent 12 heures à 4 jours.

Les tests pratiques reviennent négatifs (prick-test, IDR à la molécule et aux excipients).

Le syndrome de Tachon est décrit lors d'infiltrations de corticoïdes. Il se caractérise par des douleurs lombaires et/ou dorsales et/ou thoraciques moins de 5 minutes après l'infiltration et durant jusqu'à 15 minutes. De l'anxiété, une sensation d'oppression thoracique, un érythème, des sueurs, de l'agitation, une toux, une hypertension, des céphalées peuvent compléter ce tableau. Ces cas sont décrits pour tous les corticoïdes disponibles en infiltration. Ce syndrome est toujours favorable et ne récidive que très rarement. Ces données le différencient de l'hypersensibilité allergique (en plus de la clinique non évocatrice d'hypersensibilité allergique) (89).

3) Allergie aux sels de corticoïdes

Les esters ont pour rôle principal de solubiliser les molécules étant peu solubles. C'est le cas des corticoïdes injectables comme la méthylprednisolone et l'hydrocortisone mais également d'autres médicaments comme l'amoxicilline et l'érythromycine.

Certains patients tolèrent la molécule-base, mais développent une réaction allergique à la molécule sous forme d'ester (84).

Cas extrait de la littérature

Un français de 20 ans subit une extraction dentaire.



Il reçoit une injection intraveineuse de SOLUMEDROL* 120 mg pour une extraction dentaire sous anesthésie générale.



Très vite à son réveil, il se plaint d'un œdème facial.



Des prick-tests sont réalisés un mois plus tard et se révèlent positifs pour le SOLUMEDROL* testé à 10 mg/ml.

Un test de provocation par voie injectable est effectué avec le succinate de méthylprednisolone (SOLUMEDROL*) puisque la valeur prédictive du prick était inconnue.

Après 70 minutes de test et une dose cumulative de 6,1 mg de médicament, le patient présente une conjonctivite accompagné d'un œdème des paupières, d'une urticaire et d'un bronchospasme, réversibles à la prise de lévocétirizine, desloratadine (antihistaminiques) et de salbutamol et ipratropium (bronchodilatateurs).

Un mois plus tard un test de provocation oral au MEDROL* (méthylprednisolone non estérifiée) est réalisé. Les résultats se sont avérés négatifs.

Ce patient est donc allergique à la partie ester succinique de la molécule, sel retrouvé dans d'autres médicaments (érythromycine, amoxicilline, fosfomycine, hydrocortisone, métoprolol, sumatriptan, vérapamil...) (90).



Le mécanisme de ces réactions est encore controversé. Certains auteurs affirment que cette réaction est IgE dépendante au succinate lui-même. D'autres suggèrent une modification stérique de la molécule en stéroïde-glyoxal due à la présence de l'ester. Cette structure serait reconnue par le système immunitaire (84).

F. Potentiel allergénique des corticoïdes et réactions concomitantes

Ce pouvoir allergénique a été étudié uniquement pour l'application par voie locale, mais il semblerait qu'il soit identique pour la voie systémique.

Le développement d'une réaction allergique dépend de la structure moléculaire du corticoïde, mais d'autres facteurs interviennent également comme la pénétration du corticoïde au travers de la peau, l'exposition aux cellules immunocompétentes, l'activité enzymatique propre à chaque individu et les prédispositions génétiques (l'hypersensibilité à l'hydrocortisone est favorisée par un phénotype HLA DR8 tandis que l'HLA DR3 est un facteur protecteur).

1) La pénétration cutanée

La pénétration cutanée du corticoïde peut être impactée par les excipients utilisés, la concentration du corticoïde, le mode d'application, le lieu et le nombre d'applications et l'état de la peau ainsi que l'âge du patient. Certains corticoïdes peuvent former un « réservoir » au niveau de la peau, permettant à la molécule de se libérer progressivement. L'inconvénient de ces molécules est une exposition plus prolongée aux cellules immunocompétentes (cellules dendritiques, lymphocytes) (26).

La pénétration des molécules au niveau cutané est aussi favorisée par un pH élevé.

Le pH de la peau est aux alentours de 5,5, mais des facteurs tels que la transpiration peuvent augmenter le pH. Au niveau des aisselles et du périnée, le pH peut facilement atteindre 8.

L'occlusion, les infections bactériennes et les plaies cutanées peuvent aussi augmenter le pH, et donc dégrader plus facilement les corticoïdes ; ce qui explique la prévalence plus importante de l'hypersensibilité chez les personnes ayant des dermites de stase et des ulcérations (91).

2) Point clé des réactions d'hypersensibilités : la liaison à l'arginine des protéines

La métabolisation des molécules de corticoïdes a un rôle essentiel dans la compréhension du potentiel allergénique des différentes molécules. Il est démontré que l'allergène à l'origine de la réaction immunitaire n'est pas le corticoïde en lui-même mais bien un métabolite.

Il existe une corrélation entre la dégradation des molécules de corticoïdes, leur liaison à un acide aminé particulier, l'arginine, et leur capacité d'induire une réaction allergique (91).

La non-liaison à l'arginine ne permet pas la prise en charge de l'haptène. La conséquence est la plus faible incidence des réactions allergiques.

L'existence d'une liaison à l'arginine a été étudiée par une étude d'absorbance. Ceci a permis de distinguer les molécules se liant à l'arginine (qui ont une plus grande absorbance) de celles qui se lient moins facilement (faible absorbance). On retrouve une corrélation entre une absorbance élevée et le nombre de réactions allergiques des molécules (figure 54).

Corticosteroid	Usage (%)	Absorbency	Number of reactions (%)
Hydrocortisone (inc. OTC)	52.54	6.95	30.76
Betamethasone valerate	19.88	1.09	3.52
Hydrocortisone-17-butyrate	3.54	6.13	16.34
Fluocinolone acetonide	2.95	0.78	1.92
Triamcinolone acetonide	1.80	1.58	1.92
Flurandrenolone	0.68	1.59	3.07
Desoxymethasone	0.49	4.64	1.15
Fluocortolone	0.26	4.25	1.53
Budesonide	0.10	7.65	15.06
Methylprednisolone acetate	0.04	7.7	5.38
Clobetasone butyrate	8.45		3.52
Clobetasol propionate	3.37		2.56
Betamethasone dipropionate	2.65		2.29
Beclomethasone dipropionate	1.05		1.92
Fluocinonide	0.78		1.92
Alclometasone dipropionate	0.74		5.20
Diflucortolone valerate	0.61		1.15
Halcinonide	0.05		0.77
Others	0.05		NT

OTC, over the counter; NT, not tested

Figure 54 : Corrélation entre l'absorbance des corticoïdes et le nombre de réactions allergiques (91)

La dégradation des corticoïdes se fait principalement par le carbone 17, au niveau de la chaîne latérale. Il existe 2 grandes voies de métabolisation (figure 55 et 56) :

- **La dégradation oxydative** : elle se fait à pH neutre et à pH alcalin. Elle est catalysée par des métaux : le Cuivre II principalement, mais aussi le Fer II et le Nickel II. Cette réaction peut être inhibée par l'Éthylène Diamine Tétra-Acétique (EDTA).

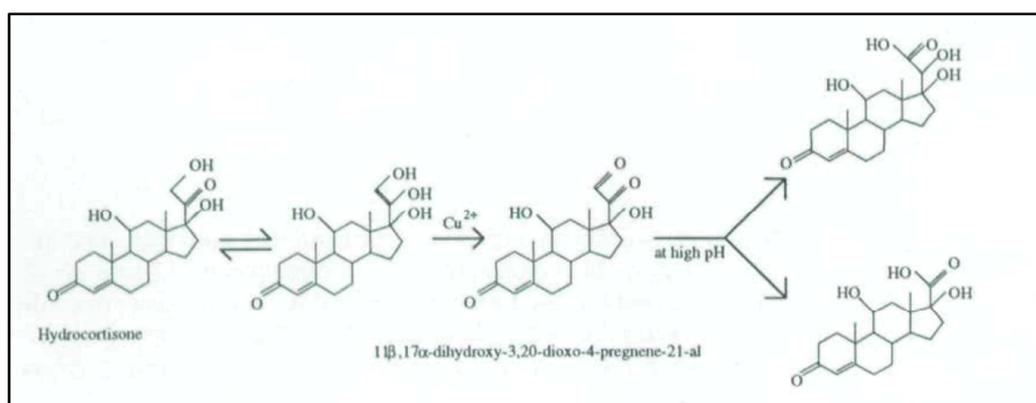


Figure 55 : Dégradation oxydative de l'hydrocortisone et rôle de catalyseur du cuivre (91)

- La dégradation non oxydative : elle se fait à pH neutre et acide

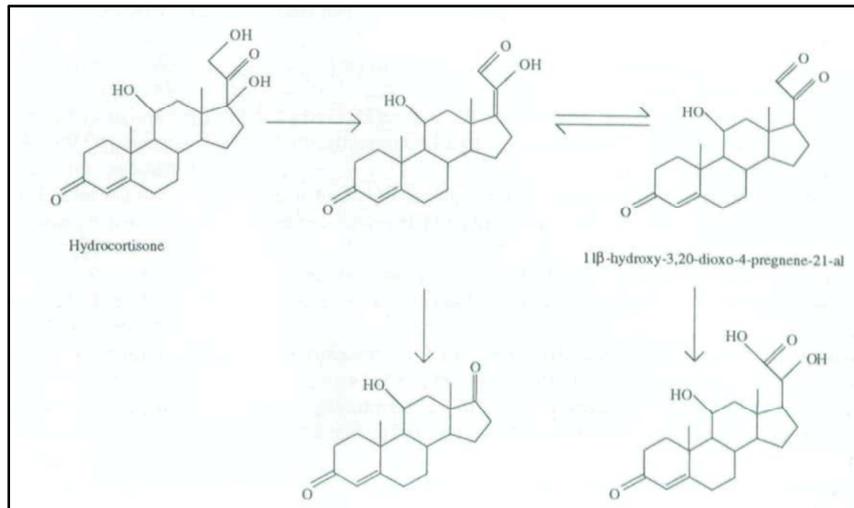


Figure 56 : Dégradation non oxydative de l'hydrocortisone (91)

Comme le montre les deux voies de dégradation, il y a formation de stéroïdes glyoxals, le radical glyoxal étant représenté par la figure 57 :

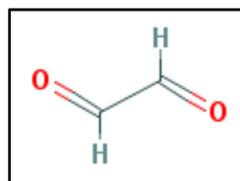


Figure 57 : Radical glyoxal (PubChem (92))

Cet intermédiaire glyoxal est capable de former des liaisons covalentes avec le groupement guanidine de l'arginine des protéines. La molécule stable devient immunogénique (figure 58).

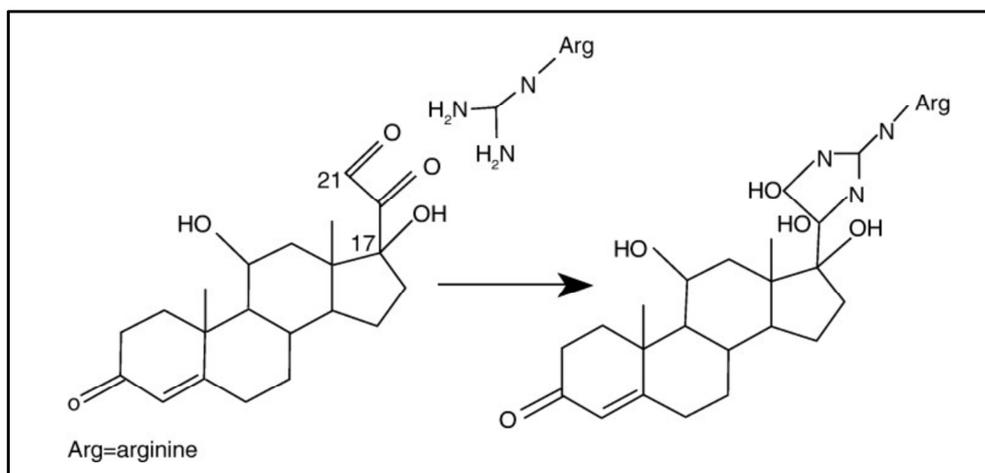


Figure 58 : Réaction du stéroïde glyoxal avec le groupement guanidine de l'arginine (93)

Cette dégradation en stéroïdes glyoxals augmente en cas de pH alcalin, ce qui renforce l'idée précédente qu'en cas de maladies cutanées (dermite de stase, ulcère...) le potentiel allergénique des molécules se renforce.

En réalité, les stéroïdes glyoxals peuvent se lier à tous les acides aminés excepté à la proline et l'hydroxyproline. Mais la liaison avec l'arginine et l'histidine est 4 à 5 fois plus fréquente. En plus, la réaction avec l'arginine est irréversible, contrairement aux autres acides aminés.

La liaison de la molécule de corticoïdes à l'arginine des protéines n'est pas le seul mécanisme rendant la molécule immunogénique.

Concernant le tixocortol pivalate (PIVALONE*), un pont disulfure se forme rapidement aux protéines *in vitro*.

Cette molécule subit d'abord l'action d'une estérase, pour conduire au tixocortol. C'est ce tixocortol qui est capable de lier les protéines à 80%, le reste étant métabolisé. Cette forte liaison aux protéines explique que ce tixocortol pivalate entraîne de nombreuses sensibilisations.

En modifiant les habitudes de prescription, et principalement chez ces sujets prédisposés, il serait possible de réduire l'incidence d'hypersensibilités induites par les corticoïdes. Il serait préférable de choisir des molécules qui se lient faiblement ou pas du tout à l'arginine, par exemple la bétaméthasone.

3) Différence de potentiel allergénique causée par la structure moléculaire

a) Cétone sur le carbone 11

La présence d'une cétone sur le carbone 11 (exemple : prednisone, figure 59) favorise la dégradation de la molécule et augmente le potentiel allergénique (91).

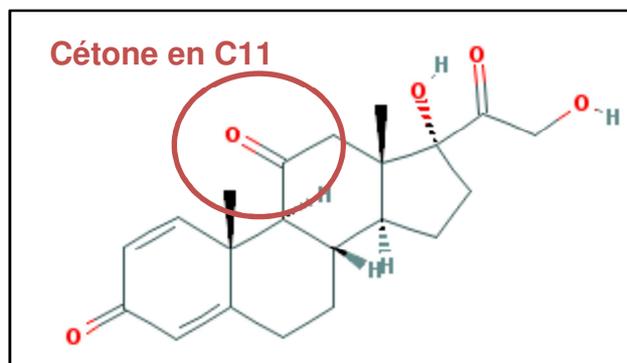


Figure 59 : Exemple de la prednisone composée d'une cétone sur le carbone 11 augmentant le potentiel allergénique (14)

b) Ester en position C17 et C21

Comme vu précédemment, l'hydrolyse est indispensable à l'acquisition de l'activité thérapeutique, portée par les métabolites. La différence entre les métabolisations rapides et lentes est liée à la stabilité et la taille de l'ester existant en position C17 et/ou C21 (figure 60) et également par l'équipement enzymatique patient-dépendant.

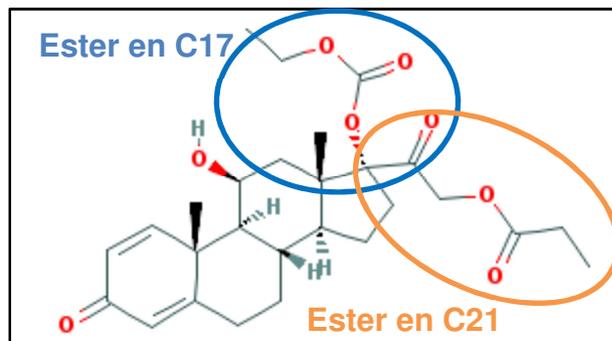


Figure 60 : Structure du prednicarbate constituée d'un ester en C17 et en C21 (94)

Les esters en C21 semblent être plus facilement hydrolysables que les esters en C17.

La présence d'une longue chaîne ester, stable en C17, protège la molécule de la dégradation. Inversement, les molécules ayant un mono-ester en C17 et un hydroxyle en C21 sont instables et plus facilement hydrolysables en raison d'une conversion rapide en C21 mono-ester.

Le groupe D2, composé de molécules portant un ester labile en C21 est plus responsable de réactions allergiques que les molécules métabolisées lentement.

c) **Substitution méthyl en position C16**

La substitution méthyl permet d'empêcher la métabolisation des molécules (figure 61).

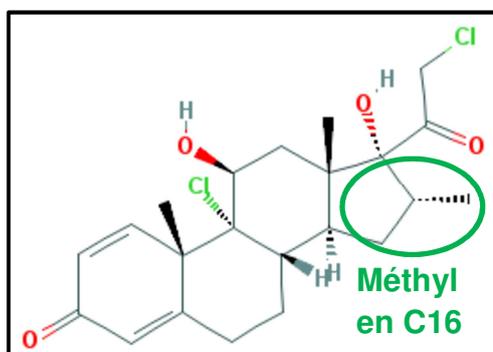


Figure 61 : Structure méthylée en C16 de la mométasone (95)

Les corticoïdes non méthylés en C16 (groupe A et D2) interagissent davantage avec l'arginine en formant des adduits plus stables que les composés méthylés en C16 (groupe C et D1). Ainsi, les hypersensibilités avec les composés non méthylés sont plus fréquentes (96). Les tableaux suivants (figure 62) montrent cette différence d'incidence des états d'hypersensibilités.

Le groupement méthyl est responsable d'un encombrement stérique. L'hydrolyse de l'ester se fait donc beaucoup moins rapidement. La liaison à l'arginine est retardée.

Parmi les corticoïdes C16 méthylés, les molécules ayant un ester labile en C21 (groupe D2) comme la méthylprednisolone acéponate, l'hydrocortisone 17-butyrate,

l'hydrocortisone aceponate et la prednicarbate, donnent le plus de réactions positives.

	Corticosteroid molecules	Ester localization	Halogenation type and localization	Group according to the classification of Coopman and Matura	Concentration/vehicle	Number of positive test reactions (n = 315)
1	Beclomethasone dipropionate	C ₁₇ /C ₂₁	C ₉ chlorine	D1	0.1%/ethanol	22
2	Betamethasone	C ₂₁	C ₉ fluorine	C	0.1%/ethanol	36
3	Betamethasone dipropionate	C ₁₇ /C ₂₁	C ₉ fluorine	D1	0.1%/ethanol	19
4	Betamethasone sodium phosphate	C ₂₁	C ₉ fluorine	C	0.1%/saline	9
5	Betamethasone-17-valerate	C ₁₇ /C ₂₁	C ₉ fluorine	D1	0.1%/ethanol	19
6	Clobetasol propionate	C ₁₇ /C ₂₁	C ₉ fluorine	D1	0.1%/ethanol	16
7	Clobetasone butyrate	C ₁₇ /C ₂₁	C ₉ fluorine	D1	0.1%/ethanol	25
8	Desoxymethasone	None	C ₉ fluorine	C	0.1%/ethanol	18
9	Dexamethasone	None	C ₉ fluorine	C	0.1%/ethanol	27
10	Dexamethasone acetate	C ₁₇ /C ₂₁	C ₉ fluorine	C	0.1%/ethanol	18
11	Dexamethasone sodium phosphate	C ₂₁	C ₉ fluorine	C	0.1%/ethanol	9
12	Diflorasone diacetate	C ₁₇ /C ₂₁	C ₆ and C ₉ fluorine	D1	0.1%/ethanol	10
13	Diflucortolone valerate	C ₂₁	C ₆ and C ₉ fluorine	C	0.1%/ethanol	6
14	Flumethasone pivalate	C ₂₁	C ₆ and C ₉ fluorine	C	0.1%/ethanol	6
15	Fluocortolone	None	C ₆ fluorine	C	0.1%/ethanol	7
16	Fluocortolone caproate	C ₂₁	C ₆ fluorine	C	0.1%/ethanol	13
17	Fluocortolone pivalate	C ₂₁	C ₆ fluorine	C	0.1%/ethanol	9
18	Fluprednidene acetate	C ₁₇	C ₉ fluorine	C	0.1%/ethanol	10
19	Fluticasone propionate	C ₁₇ /C ₂₁	C ₆ and C ₉ fluorine	D1	0.1%/ethanol	14
20	Halometasone	None	C ₆ and C ₉ fluorine	C	0.1%/ethanol	6
21	Mometasone furoate	C ₁₇ /C ₂₁	C ₉ chlorine	D1	0.1%/ethanol	15

Figure 62 : Comparatif des cas de réactions positifs aux patch-tests entre les corticoïdes ayant une substitution méthyl C16 (tableau du haut) et ceux sans substitution méthyl (tableau du bas) (96)

	Corticosteroid molecules	Ester localization	Halogen type and localization	Group according to the classification of Coopman and Matura	Concentration/vehicle	Number of positive test reactions (n = 315)
1	Cortisone acetate	C ₂₁	None	A	0.5%/ethanol/DMSO	67
2	Cloprednol	C ₂₁	C ₆ chlorine	A	0.1%/ethanol	61
3	Dichlorisone acetate	C ₂₁	C ₉ chlorine	A	0.1%/ethanol	30
4	Fludrocortisone acetate	C ₂₁	C ₉ fluorine	A	0.1%/ethanol	25
5	Fluprednisolone acetate	C ₂₁	C ₆ fluorine	A	0.1%/ethanol	15
6	Hydrocortisone aceponate	C ₁₇ /C ₂₁	None	D2	1%/ethanol	86
7	Hydrocortisone	No	None	A	0.5%/ethanol/DMSO	99
8	Hydrocortisone acetate	C ₂₁	None	A	0.1%/ethanol	48
9	Hydrocortisone-17-butyrate	C ₁₇ /C ₂₁	None	D2	0.1%/ethanol	96
10	Hydrocortisone-21-butyrate	C ₂₁	None	A	0.1%/ethanol	66
11	Hydrocortisone hemisuccinate	C ₂₁	None	A	0.1%/ethanol	15
12	Isofluprednone acetate	C ₂₁	C ₉ fluorine	A	0.1%/ethanol	14
13	Mazipredone	C ₂₁	None	A	0.1%/ethanol	67
14	Medrysone	C ₂₁	None	A	0.1%/ethanol	23
15	Methylprednisolone aceponate	C ₂₁	None	D2	0.1%/ethanol	105
16	Methylprednisolone acetate	C ₁₇ /C ₂₁	None	A	0.1%/ethanol	58
17	Methylprednisolone hemisuccinate	C ₂₁	None	A	0.1%/ethanol	17
18	Pivalate tixocortol	C ₂₁	None	A	0.1%/petrolatum	135
19	Prednicarbate	C ₁₇ /C ₂₁	None	D2	1%/ethanol	111
20	Prednisolone	No	None	A	0.1%/ethanol	55
21	Prednisone	No	None	A	0.1%/ethanol	43
22	Prednisolone caproate	C ₂₁	None	A	0.1%/ethanol	70
23	Prednisolone sodium metasulphobenzoate	C ₂₁	None	A	0.1%/ethanol	48
24	Prednisolone pivalate	C ₂₁	None	A	0.1%/ethanol	46
25	Prednisolone hemisuccinate	C ₂₁	None	A	1%/ethanol	13

Figure 62 : Comparatif des cas de réactions positifs aux patch-tests entre les corticoïdes ayant une substitution méthyl C16 (tableau du haut) et ceux sans substitution méthyl (tableau du bas) (96) [SUITE]

De plus, les réactions positives au groupe A (courte chaîne ester en C21 ou thioester rapidement métabolisé) sont moins fréquentes que celles du groupe D2 (chaîne latérale en C17 et possible ester C21 labile).

d) Substitution halogénée sur le cycle B

L'halogénéation sur le groupe B est également un facteur protecteur vis-à-vis des hypersensibilités puisque la métabolisation se fait moins rapidement (figure 63). L'influence de l'halogène électro-attracteur sur le carbone 11 contribue à rendre les molécules beaucoup plus stables (26,96).

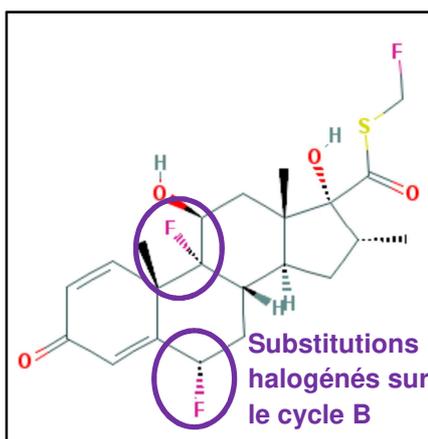


Figure 63 : Substitutions halogénés sur le cycle B de la fluticasone (97)

e) Substitution par un ester succinique

Les esters succiniques (comme dans l'hydrocortisone sodium succinate, figure 64, et la méthylprednisolone sodium succinate) ont une grande affinité pour les protéines. Ils ont donc un rôle important dans l'immunogénicité des molécules (93). Ces molécules sont davantage utilisées par voie intraveineuse (en urgence), puisque plus solubles dans l'eau. La voie intraveineuse est fortement impliquée dans les cas d'hypersensibilités immédiates aux corticoïdes.

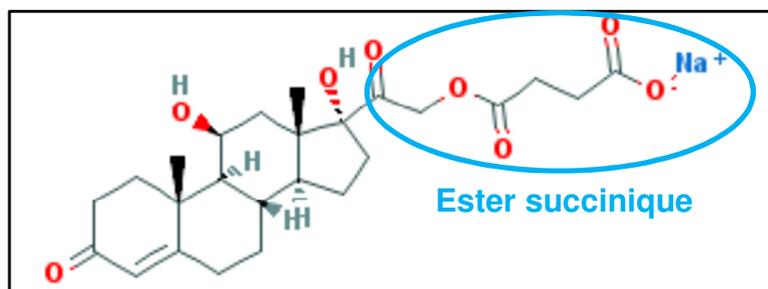


Figure 64 : Substitution ester succinique de l'hydrocortisone sodium succinate (98)

4) Réactions concomitantes entre corticostéroïdes

Les réactions croisées entre corticoïdes pris par voie systémique ne sont pas étudiées mais elles peuvent être assimilées à celles des corticoïdes topiques entraînant les allergies de contact (99).

Les patients réactifs sont le plus souvent polysensibilisés pour plusieurs corticoïdes.

Il a été démontré qu'il existait des réactions croisées intergroupes, notamment entre le groupe A et le groupe D2, et le budésonide avec le groupe D2 (26).

a) Groupe A et groupe D2

Les molécules du groupe D2 (ester « labiles ») sont rapidement hydrolysées dans la peau en molécules ayant un hydroxyle libre en C21 et/ou C17, ce qui correspond à la structure des molécules du groupe A (figure 65).

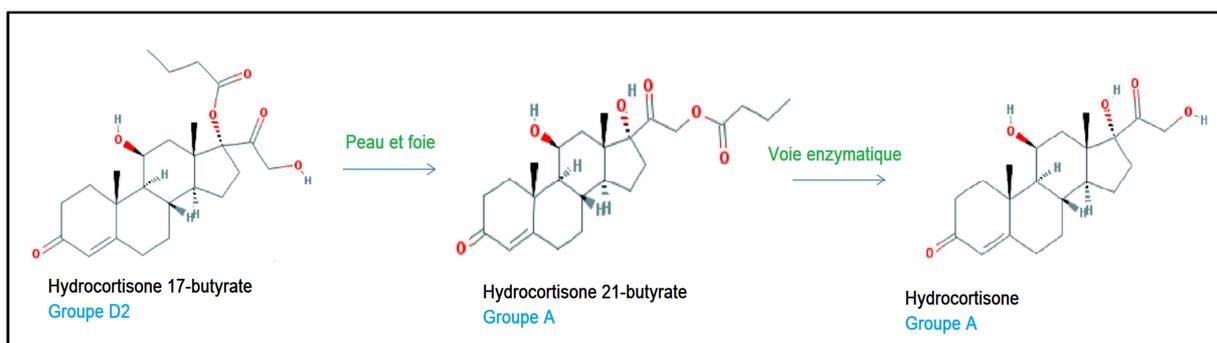


Figure 65 : Exemple de la métabolisation de l'hydrocortisone 17-butyrate (groupe D2) en hydrocortisone (groupe A) (molécules : PubChem)

b) Le budésonide et le groupe D2

Le budésonide a une structure moléculaire particulière avec sa fonction acétale, ce qui contribue à un mélange à part égale de deux diastéréoisomères R et S (figure 66).

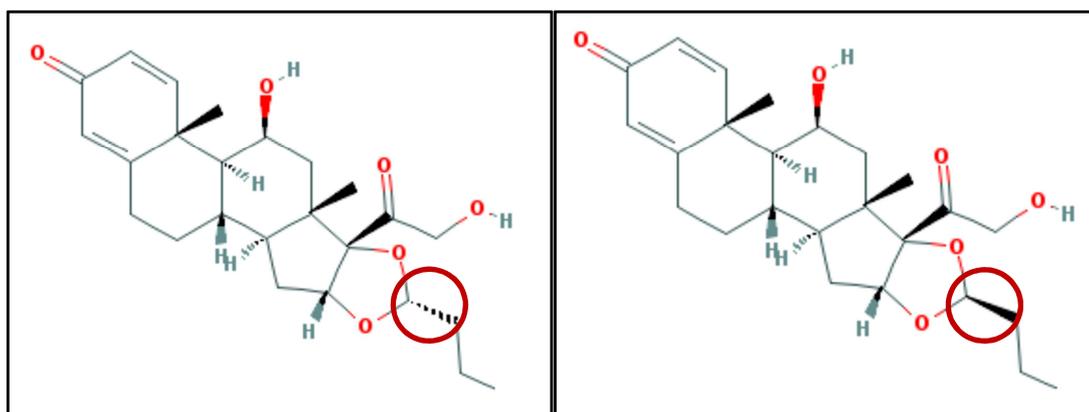


Figure 66 : Structure du (22R)-Budésonide (à gauche) et du (22S)-Budésonide (à droite) (100,101)

Le budésonide ressemble d'un point de vue moléculaire à la fois aux corticoïdes du groupe B et D (102).

Le diastéréoisomère S ne peut induire des réactions croisées qu'avec le groupe D2, tandis qu'elles sont possibles pour les deux diastéréoisomères avec le groupe B.

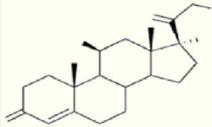
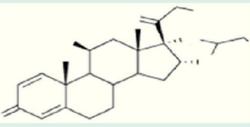
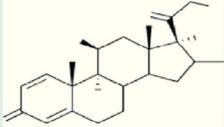
5) Nouvelle classification moléculaire pour mieux appréhender les réactions concomitantes

En 2009, Baeck et al. réalisent une étude basée sur des modèles moléculaires et sur les résultats de patch-tests chez 315 patients sensibilisés aux corticoïdes (103).

En 2011, ils publient finalement une nouvelle classification basée sur ces modèles moléculaires, utile pour comprendre les réactions concomitantes.

Ils distinguent désormais 3 groupes de molécules (figure 67) :

- Groupe 1 : ce sont les molécules non-méthylées et non-halogénées (anciennement A et D2) et le budésonide (anciennement B).
- Groupe 2 : ce sont des molécules halogénées dans la plupart des cas et présentant un C16/C17 diol (anciennement B).
- Groupe 3 : ce sont les molécules méthylées et halogénées (anciennement C et D1).

Group 1	Group 2	Group 3
Nonmethylated nonhalogenated molecules Correspond to budesonide and group A and group D2 of the classification of Coopman et al. ²⁴	Halogenated molecules with a <i>cis</i> -ketal or diol structure at C16/C17 Correspond to group B of the classification of Coopman et al.	Halogenated methylated molecules at C16 Correspond to group C and group D1 of the classification of Coopman et al.
		
Budesonide Cloprednol Cortisone acetate Dichlorisone acetate Difluprednate Fludrocortisone acetate Fluorometholone Fluprednisolone acetate Hydrocortisone Hydrocortisone aceponate Hydrocortisone acetate Hydrocortisone 17-butyrate Hydrocortisone 21-butyrate Hydrocortisone hemisuccinate Isoflupredone acetate Mazipredone Medrysone Methylprednisolone acetate Methylprednisolone aceponate Methylprednisolone hemisuccinate Prednicarbate Prednisolone Prednisolone caproate Prednisolone pivalate Prednisolone sodium metasulfobenzoate Prednisolone succinate Prednisone Tixocortol pivalate	Triamcinolone Amcinonide Desonide ^a Flucloronide Flumoxonide Flunisolide Fluocinolone acetonide Fluocinonide Halcinonide ^a Triamcinolone acetonide Triamcinolone benetonide Triamcinolone diacetate Triamcinolone hexacetonide	Alclometasone dipropionate Beclomethasone dipropionate Betamethasone Betamethasone 17-valerate Betamethasone dipropionate Betamethasone sodium phosphate Clobetasol propionate Clobetasone butyrate Desoximetasone Dexamethasone Dexamethasone acetate Dexamethasone sodium phosphate Diflucortolone valerate Diflorasone diacetate Flumethasone pivalate Fluocortin butyl Fluocortolone Fluocortolone caprylate Fluocortolone pivalate Fluocortolone acetate Fluprednidene acetate Halometasone Meprednisone Fluticasone propionate Mometasone furoate

^aNonhalogenated molecules.

Figure 67 : Classification des corticoïdes en 3 groupes selon Baeck et al. (56)

Ce sont les molécules du groupe 1 qui possèdent la plus grande incidence d'hypersensibilités et de réactions concomitantes, le groupe 3 étant celui ayant la plus faible incidence.

En plus de ces 3 groupes, les patients sont divisés en 2 grands profils différents (103) :

- Le profil 1 correspond aux patients ne réagissant qu'à un seul groupe.

Dans ce cas, le risque de sensibilisation dépend de la charge des molécules : l'halogène apporte une charge négative sur le carbone 6 (facteur protecteur). Les caractéristiques électrostatiques sont propres à chaque molécule, donc le patient réagit à un type de molécule (en particulier les molécules non halogénées).

- Le profil 2 correspond aux patients réagissant à l'ensemble des corticoïdes.

Dans ce cas, les patients reconnaissent la structure de base des corticoïdes, commune à tous ou possèdent un puissant système enzymatique d'hydrolyse rendant toute molécule immunogène.

Ces deux profils distincts serviront pour la conduite à tenir face à une allergie à un ou plusieurs corticoïdes.

6) Réactions croisées avec les stéroïdes

Certains patients, sensibilisés aux corticoïdes, présentent en plus des résultats positifs aux tests cutanés pour des hormones stéroïdiennes.

Les réactions croisées avec les stéroïdes sexuels ont été étudiées. Il est montré que chez les patients sensibilisés à l'hydrocortisone, entre 19,4% et 26,3% d'entre eux présentent une allergie à la 17-hydroxyprogestérone due à une réaction croisée (104).

Ce risque de sensibilisation croisée peut s'observer pour les autres corticoïdes non halogénés.

En règle générale, il n'y a aucune conséquence clinique, mais une allergie à la progestérone endogène peut se produire entraînant une éruption eczémateuse, exacerbée lors de la période menstruelle (dermatite auto-immune à la progestérone) (26).

En corollaire, chez une patiente présentant une dermatite auto-immune à la progestérone, une allergie aux corticoïdes devra être recherchée et suspectée.

G. Conduite à tenir en cas d'allergie à un ou plusieurs corticoïdes

1) Recherche d'une alternative thérapeutique

Pour les personnes appartenant au profil 1 (réagissant à un seul groupe de corticoïdes), il suffira d'utiliser les molécules appartenant aux autres groupes.

Pour les personnes réagissant à l'ensemble des groupes (profil 2), il sera indispensable d'étudier les hypersensibilités au cas par cas, en réalisant les tests cutanés pour l'ensemble des corticoïdes afin de trouver une possible alternative thérapeutique.

2) Carte d'allergie

Il est remis une carte d'allergie au patient, à l'issu de tests positifs pour une ou plusieurs molécules. Cette carte spécifie la dénomination commune de la ou les substance(s) mise(s) en cause et signée par un médecin.

Le patient doit toujours la garder sur lui (dans son portefeuille) et la présenter au besoin (personnel soignant : médecin, pharmacien, dentiste, infirmier...).

3) Automédication

Le patient doit éviter toute automédication (surtout pour les crèmes/pommades vendues « over the counter » à base de corticoïdes) et doit en référer à son pharmacien.

4) Désensibilisation

a) Principe de la désensibilisation (ou immunothérapie spécifique)

La désensibilisation vise à induire une tolérance clinique, avec parfois une guérison complète. Elle n'est possible que pour les hypersensibilités allergiques de type I, c'est-à-dire IgE médiées (105).

Le principe est l'administration de doses croissantes de l'allergène, par voie sous-cutanée ou par voie sublinguale voire orale, intra-nasale, conjonctivale et percutanée.

L'allergène est dans un premier temps capté par les cellules présentatrices de l'antigène (cellules dendritiques). La peau ainsi que la muqueuse de la cavité buccale constituent des sites privilégiés pour capter ces allergènes, étant donné la forte concentration en cellules dendritiques, appelées cellules de Langerhans.

Certaines cellules dendritiques sont considérées comme facilitant des réponses tolérogènes (comme les cellules de Langerhans), tandis que d'autres cellules dendritiques induisent plutôt des réponses inflammatoires (comme les cellules dendritiques dermiques et plasmacytoïdes).

Une fois les allergènes captés par ces cellules, ils sont apprêtés et associés aux molécules du CMH de classe II. Il s'en suit des modifications de ces cellules. Elles expriment notamment les marqueurs CD83 et le récepteur de chimiokines CCR7. Au contraire, l'expression d'autres chimiokines comme CCR6 diminue.

En fonction du type de cellules dendritiques exprimées, l'immunothérapie spécifique permet la production soit de cytokines tolérogènes (IL-10 et TGF β) ou pro-inflammatoires (IL-12 et INF γ).

Ces cellules dendritiques matures quittent leur territoire initial afin de rejoindre les organes lymphoïdes secondaires où a lieu la rencontre avec les lymphocytes T naïfs. Cette migration est favorisée par un gradient de cytokines (augmentation de l'expression de CCR7 et diminution de CCR6). Les lymphocytes T seront alors différenciés et activés.

La particularité de l'immunothérapie spécifique est d'induire des cellules dendritiques productrices d'IL-12, cytokine tolérogène. Ceci permet la différenciation des lymphocytes T naïfs non pas vers un profil Th2 mais vers un profil Th1. Ces lymphocytes produisent alors des cytokines inflammatoires telles que TNF α et INF γ qui inhibent la différenciation en un profil Th2 prédominant en cas de réaction allergique. Ces cytokines inhibent également la production d'immunoglobulines E.

La repolarisation Th1 accentue la production des autres immunoglobulines IgA et surtout IgG. Par conséquent, on observe une compétition de l'allergène pour les deux types d'immunoglobulines IgE et IgG. Ces IgG peuvent aussi devenir inhibiteurs de la signalisation intracellulaire ; ce qui réduit la dégranulation des basophiles et mastocytes.

Enfin, l'immunothérapie spécifique permet d'induire une tolérance clinique à l'encontre de l'allergène grâce à l'induction des lymphocytes T régulateurs par les cellules dendritiques et leurs cytokines tolérogènes. Ces lymphocytes T régulateurs sont capables d'inhiber les LT Th1 et Th2 et de favoriser la production d'IgG au dépend d'IgE.

b) Application aux corticoïdes

Les premiers cas de désensibilisation aux corticoïdes ont été décrits dans la littérature. Ce type de protocole ne se fait qu'en cas d'absence d'alternatives thérapeutiques.

Le premier cas de désensibilisation à un corticoïde a été publié en 2013. Il s'agit d'une désensibilisation au succinate de méthylprednisolone chez un patient traité pour une sclérose en plaque (106).

Cas extrait de la littérature

Plus récemment, en 2017, un patient de 6 ans et demi est traité par perfusion de méthylprednisolone sodium succinate pour un purpura rhumatoïde.



Au second jour de traitement il présente un angioedème des paupières et des lèvres, une dyspnée, une hypotension, des nausées et vomissements après 20 minutes. Le diagnostic d'anaphylaxie est posé.



Cependant, il n'y avait aucune autre alternative thérapeutique. Un protocole de désensibilisation à la méthylprednisolone a donc été prévu (107).

Le protocole est basé sur 12 étapes, pour une durée de 5 heures et 51 minutes.

3 solutions à base de méthyprednisolone à concentration différentes sont préparées :

- La solution A : concentration de 0,04 mg/ml.
- La solution B : concentration de 0,4 mg/ml.
- La solution C : concentration de 4 mg/ml.

Le protocole est le suivant, basé sur une augmentation progressive de la concentration en méthyprednisolone (figure 68) :

Step	Solution type ^a	Infusion rate, ml/h	Infusion duration, min	Volume administered with this step, ml	Dose administered with this step, mg	Cumulative dose, mg
1	A	2	15	0.5	0.02	0.02
2	A	5	15	1.25	0.05	0.07
3	A	10	15	2.5	0.1	0.17
4	A	20	15	5	0.2	0.37
5	B	5	15	1.25	0.5	0.87
6	B	10	15	2.5	1	1.87
7	B	20	15	5	2	3.87
8	B	40	15	10	4	7.87
9	C	10	15	2.5	10	17.87
10	C	20	15	5	20	37.87
11	C	40	15	10	40	77.87
12	C	75	186	232.5	922	1000

Figure 68 : Protocole de désensibilisation intraveineuse à la méthyprednisolone (107)

Le lendemain du protocole, le patient reçoit, comme dans son protocole initial une dose de 1g de méthyprednisolone, et dans les jours suivants deux doses orales de 0,5 mg/kg.

La désensibilisation médicamenteuse n'induit qu'une tolérance temporaire et n'est employée qu'en cas d'absence d'alternative thérapeutique.

IV. Conclusion

Deux grands types d'hypersensibilités allergiques aux corticoïdes doivent être distingués, à savoir les hypersensibilités allergiques immédiates et retardées.

Les cas d'hypersensibilités immédiates (type I) sont très rares, et la voie systémique est davantage mise en cause. Le mécanisme immunologique est dépendant des immunoglobulines E, provoquant des réactions de type anaphylactique ou urticarienne. Le diagnostic repose sur des tests cutanés à lecture immédiate.

Les cas d'hypersensibilités retardées (type IV) sont un peu plus fréquents et les voies topiques sont les plus impliquées. Le mécanisme immunologique montre l'importance des lymphocytes T. Les symptômes cliniques sont difficilement reconnaissables, puisque dans la majorité des cas il s'agit d'aggravation ou de récurrence à l'arrêt du traitement d'une dermatose préexistante. Le diagnostic se base sur des tests cutanés à lecture retardée (notamment les patch-tests).

Il existe une relation entre la structure des molécules et l'incidence des réactions allergiques. Chez une personne diagnostiquée allergique à un ou plusieurs corticoïdes, il est indispensable de trouver, au cas par cas, une alternative thérapeutique parmi les autres corticoïdes en réalisant des tests cutanés.

Le pharmacien d'officine joue un rôle important dans le suivi d'un patient sous corticothérapie. A la délivrance des médicaments de l'ordonnance, il doit associer tous les conseils relatifs à la prise du traitement, à la gestion des effets indésirables. Il doit aussi s'alarmer face à une dermatose résistante au traitement par corticoïde, qui peut sous-tendre en réalité à un cas d'hypersensibilité retardée.

De plus, en cas d'apparition de signes d'allergie, à titre d'urticaire, d'érythème par exemple, le patient se tournera facilement vers son pharmacien, d'où l'importance d'avoir un suivi du patient, réalisable par l'historique thérapeutique et le dossier pharmaceutique.

Annexe 1 : Questionnaire européen sur l'allergie médicamenteuse (64)

ALLERGIE MEDICAMENTEUSE

INVESTIGATEUR :

Nom : Centre : Date :

PATIENT :

Nom : Date de naissance : Age :ans Poids :kg
 Profession : Origine ethnique : Sexe : M F Taille :cm

PLAINTES ACTUELLES :

Prise **REACTION MEDICAMENTEUSE** : 1: par rapport au 1er jour 2: par rapport à dernière prise 1 2
 ant.

- 1- Date de la réaction: Chronologie:
- 2-
- 3-
- 4-
- 5-
- 6-

SYMPTOMES CUTANEO-MUQUEUX:

- Angioedème -> localisation :
- Conjonctivite
- Eczéma de contact Cause topique Cause hématogène
- Exanthème maculeux
- Exanthème maculopapuleux
- Erythème pigmenté fixe
- Prurit isolé
- Purpura -> Taux des plaquettes:.....
 palpable hémorragique-nécrotique
- Atteinte viscérale
- Pustulose exanthématique aiguë généralisée
- Syndrome de Stevens Johnson / Lyell
- Urticaire
- Vasculite urticarienne
- Autres (préciser morphologie et localisation) :

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL:

.....

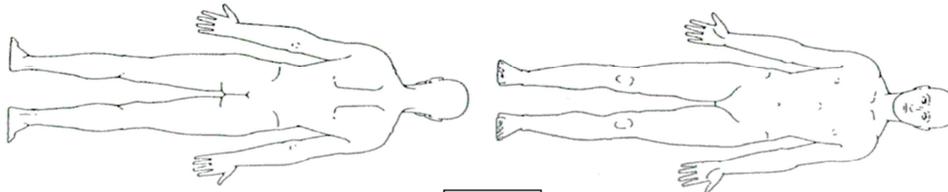
FACTEURS FAVORISANTS:

- Infections virales : grippale Autres
- Fièvre.....
- Photosensibilité (lésions photo-distribuées) ? Non Oui Ne sait pas
- Stress
- Exercice
- Autres (préciser) :

EVOLUTION: Intensité



LOCALISATION DES LESIONS ET EVOLUTION (↑ ↓, reporter les chiffres ou couleurs différentes si plusieurs réactions)



généralisé

SYMPTOMES GASTROINTESTINAUX:

- Diarrhée
- Douleurs gastro-intestinales
- Nausée, vomissements
- Autres (préciser) :

SYMPTOMES RESPIRATOIRES:

- Dyspnée -> DEP ou VEMS :
- Dysphonie
- Rhinite:
 - Rhinorrhée
 - Eternuements
 - Obstruction nasale
- Sifflements / Bronchospasme
- Toux
- Autres (préciser) :

SYMPTOMES ASSOCIES:

- Arthralgie/Myalgie -> Localisation/s :
- Douleur/Brûlure -> Localisation/s :
- Fièvre :°C
- Lymphadénopathie -> Localisation/s :
- Oedème: -> Localisation/s:.....
- Perte de connaissance
- Autres (préciser) :

SYMPTOMES CARDIO-VASCULAIRES:

- Arythmie
- Collapsus
- Hypotension -> Pression artérielle:mmHg
- Tachycardie -> Poulx:/min
- Autres (préciser) :

SYMPTOMES PSYCHIQUES:

- Angoisse / Réactions de panique
- Hyperventilation
- Malaise
- Sueurs
- Vertige
- Autre (préciser) :

IMPLICATION D'AUTRES ORGANES:

(ex. neuropathie périphérique, atteinte pulmonaire, cytopénie, hépatite...)

-
-
-
-

Annexe 2 : les 30 allergènes de la Batterie Standard européenne (108)

	Substances	Concentration
1	Potassium dichromate	0,5 % pet
2	p-Phenylenediamine	1,0 % pet
3	Thiuram mix Dipentamethylenethiuram disulfide, tétraethylthiuram disulfide Tétraméthylthiuram disulfide, tétraméthylthiuram monosulfide	1,0 % pet
4	Néomycine sulfate	20,0 % pet
5	Cobalt chloride hexahydrate	1,0 % pet
6	Benzocaïne	5,0 % pet
7	Nickel sulfate hexahydrate	5,0 % pet
8	Clioquinol	5,0 % pet
9	Colophonium	20,0 % pet
10	Paraben mix Butylparaben, éthylparaben, méthylparaben, propylparaben	16,0 % pet
11	N-Isopropyl-N-phenyl-4-phenylenediamine (IPPD)	0,1 % pet
12	Lanolin alcohol	30,0 % pet
13	Mercapto mix N-cyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide, 2-mercaptobenzothiazole (MBT) Dibenzothiazyl disulfide (MBTS), 2-(4morpholinylmercapto)benzothiazol (MOR)	2,0 % pet
14	Epoxy résin, bisphenol A	1,0 % pet
15	Peru balsam	25,0 % pet
16	4-tert-butylphenolformaldehyde résine (PTBP)	1,0 % pet
17	2-mercaptobenzothiazole (MBT)	2,0 % pet
18	Formaldéhyde	2,0 % aq
19	Fragrance mix I Amylcinnamal, cinnamyl alcohol, cinnamal, eugéno géraniol, hydroxycitronellal, isoeugéno l, oak moss absolute	8,0 % pet
20	Sesquiterpene lactone mix Alantolactone, costunolide, déhydrocostus lactone	0,1 % pet
21	Quaternium 15	1,0 % pet
22	2-methoxy-6-n-pentyl-4-benzoquinone (primine)	0,01 pet
23	Méthylisothiazolinone + méthylchloroisothiazolinone (MCI/MIT)	0,02 % aq
24	Budésotide	0,01 % pet
25	Tixocortol-21-pivalate	0,1 % pet
26	Méthylidibromoglutaronitrile	0,5 % pet
27	Fragrance mix II Hexyl cinnamic aldéhyde, coumarin, famésol Hydroxycyclohexyl 3-cyclohexenecarboxaldehyde (lyral), citral, citronellol	14,0 % pet
28	Lyral	5,0 % pet
29	Méthylisothiazolinone (MIT)	0,2 % aq
30	Textile dye mix Disperse : blue 35, orange 1, orange 3, red 1, red 17, yellow 3, blue 106, blue 124	6,6 % pet

pet : dilution dans la vaseline
aq : dilution dans l'eau

Annexe 3 : 35 allergènes du TRUE test

(<http://www.smartpractice.com/shop/wa/category?cn=Products-T.R.U.E.-TEST&id=508222&m=SPA>)

Panel 1.3	Panel 2.3	Panel 3.3
Nickel Sulfate	p-tert-Butylphenol Formaldehyde Resin	Diazolidinyl Urea
Wool Alcohols	Epoxy Resin	Quinoline Mix
Neomycin Sulfate	Carba Mix	Tixocortol-21-Pivalate
Potassium Dichromate	Black Rubber Mix	Gold Sodium Thiosulfate
Caine Mix	Cl+ Me- Isothiazolinone (MCI/MI)	Imidazolidinyl Urea
Fragrance Mix	Quaternium-15	Budesonide
Colophony	Methylidibromo Glutaronitrile	Hydrocortizone-17-Butyrate
Paraben Mix	p-Phenylenediamine	Mercaptobenzothiazole
Negative Control	Formaldehyde	Bacitracin
Balsam of Peru	Mercapto Mix	Parthenolide
Ethylenediamine Dihydrochloride	Thimerosal	Disperse Blue 106
Cobalt Dichloride	Thiuram Mix	Bronopol

Annexe 4 : Série du North American Contact Dermatitis Group (109)

TABLE 1. ACDS Recommended Allergen Series

Core Allergen Panel I

1. Nickel sulfate 2.5% pet*
2. Myroxylon pereirae 25% pet*
3. Fragrance mix I 8% pet*§
4. Quaternium 15 2% pet*
5. Neomycin 20% pet*
6. Budesonide 0.1% pet*
7. Formaldehyde 1% aq*§
8. Cobalt chloride 1% pet*§
9. *p*-tert-Butylphenol formaldehyde resin 1% pet*
10. *p*-Phenylenediamine 1% pet*

Core Allergen Panel II

11. Potassium dichromate 0.25% pet*§
12. Carba mix 3% pet*§
13. Thiuram mix 1% pet*
14. Diazolidinyl urea 1% pet*
15. Paraben mix 12% pet *
16. Black rubber mix 0.6% pet*
17. Imidazolidinyl urea 2% pet*
18. Mercapto mix 1% pet*
19. Methylchlorisothiazolinone/methylisothiazolinone 100 ppm aq*
20. Tixocortol-21-pivalate 1% pet*

Core Allergen Panel III

21. Mercaptobenzothiazole 1% pet*
22. Colophony 20% pet*
23. Epoxy resin 1% pet*
24. Ethylenediamine dihydrochloride 1% pet*
25. Lanolin alcohol (Amerchol 101) 50% pet
26. Benzocaine 5% pet†
27. Bacitracin 20% pet *
28. DMDM hydantoin 1% pet
29. Dibucaine 2.5% pet
30. Parthenolide 0.1% pet*

Core Allergen Panel IV

31. 2-Bromo-2-nitropropane-1,3-diol 0.5% pet *
32. Lidocaine 15% pet
33. Gold sodium thiosulfate 2% pet*
34. Methyl dibromoglutaronitrile 0.5% pet*
35. Disperse blue 106/124 mix 1.0% pet‡*
36. Hydrocortisone-17-butyrate 1% pet*
37. Fragrance mix II 14% pet
38. Iodopropynyl butylcarbamate 0.1% pet§
39. Methylisothiazolinone 0.2% aq
40. Cocamidopropyl betaine 1% aq§

Core Allergen Panel V

41. Mixed dialkyl thioureas 1% pet
42. 3-(Dimethylamino) propylamine (DMAPA) 1% aq
43. Hydroxyethyl methacrylate 2% pet
44. Oleamidopropyl dimethylamine 0.1% aq
45. Decyl glucoside 5% pet
46. Methyl methacrylate 2% pet
47. Propylene glycol 30% aq
48. Cinnamic aldehyde 1% pet
49. Amidoamine 0.1% aq
50. Ethyl acrylate 0.1% pet

TABLE 1. (Continued)

Core Allergen Panel I

Core Allergen Panel VI

51. Tea tree oil 5% pet
52. Chlorhexidine digluconate 0.5% aq
53. Chloroxylenol (PCMX) 1% pet
54. Propolis 10% pet
55. 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone (benzophenone-3) 10% pet
56. Tosylamide formaldehyde resin 10% pet
57. Sesquiterpene lactone mix 0.1% pet
58. Cocamide DEA 0.5% pet
59. 4-Chloro-3-cresol (PCMC) 1% pet
60. Benzalkonium chloride 0.1% pet§

Core Allergen Panel VII

61. 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenone-5-sulfonic acid (benzophenone-4) 2% pet
62. Triclosan 2% pet
63. Sorbic acid 2% pet
64. Ylang ylang 2% pet
65. Compositae mix II 5% pet
66. Ethyleneurea melamine-formaldehyde 5% pet
67. Sorbitan sesquioleate 20% pet
68. N,N-Diphenylguanidine 1% pet
69. Cetyl steryl alcohol 20% pet
70. Glutaraldehyde 1% pet

Core Allergen Panel VIII

71. Triamcinolone 1% pet
72. Clobetasol-17-propionate 1% pet
73. D α -Tocopherol 100%
74. Ethyl cyanoacrylate 10% pet
75. Phenoxyethanol 1% pet
76. Disperse Orange 3 1% pet
77. *Jasminium officinale* oil 2% pet
78. 2, 6-Ditert-butyl-4-cresol (BHT) 2% pet
79. 2-Ethylhexyl-4-methoxycinnamate 10.0 pet
80. Benzyl alcohol 10%

aq, aqueous; DMDM, 1,3-Dimethylol-5,5-dimethyl; PCMX, *p*-chloro-*meta*-xylenol; DEA, diethanolamide; PCMC, *p*-chloro-*meta*-cresol.

*TRUE Test allergen.

†Caine mix (containing benzocaine) is the TRUE Test allergen.

‡Disperse blue 106 is the TRUE Test allergen.

§Interpret reactions with caution, mild irritant, and/or low clinical relevancy.

V. Figures

<i>Figure 1 : Anatomie et coupe des glandes surrénales (2)</i>	17
<i>Figure 2 : Embryologie des glandes surrénales (4)</i>	18
<i>Figure 3 : Schéma des différentes zones constituant les glandes surrénales (5)</i>	18
<i>Figure 4 : Régulation des hormones surrénaliennes par l'axe hypothalamo-hypophysaire (6)</i>	19
<i>Figure 5 : Structure chimique du cholestérol (7)</i>	20
<i>Figure 6 : Schéma des différentes étapes de la synthèse du cortisol</i>	21
<i>Figure 7 : Schéma récapitulatif de la néoglucogenèse et enzymes stimulées par l'action du cortisol (Biochemistry, 7ème édition, page 480 (12)).</i>	23
<i>Figure 8 : Homéostasie glucose-glycogène et rôle du cortisol dans cet équilibre</i>	24
<i>Figure 9 : Structure de la fludrocortisone (PubChem (13))</i>	27
<i>Figure 10 : Structure de la prednisone (10a) et de la prednisolone (10b) (PubChem (14,15))</i>	28
<i>Figure 11 : Structure de la méthylprednisolone (PubChem (16))</i>	28
<i>Figure 12 : Structure de la triamcinolone (PubChem (17))</i>	28
<i>Figure 13 : Structure de la dexaméthasone (13a) et de la bétaméthasone (13b) (PubChem (18,19))</i>	29
<i>Figure 14 : Structure du cortivazol (PubChem (20))</i>	29
<i>Figure 14 : Structure de la bécloéthasone (PubChem (21))</i>	30
<i>Figure 15 : Structure du tixocortol (PubChem (22))</i>	30
<i>Figure 16 : Comparaison entre glucocorticoïdes synthétiques et le cortisol sur la demi-vie biologique, l'activité anti-inflammatoire et minéralocorticoïde et le freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire (10)</i>	30
<i>Figure 17 : Tableau d'équivalence des corticoïdes, comparé à la prednisone (23)</i>	31
<i>Figure 18 : Structure de base des corticostéroïdes (noyau cyclopentanoperhydrophénanthrène)</i>	34
<i>Figure 19 : Tableau résumant les différents groupes A, B, C, D1 et D2 de la classification de Coopman (26)</i>	36
<i>Figure 20 : Indications principales des dermocorticoïdes en fonction du niveau d'activité (31)</i>	37
<i>Figure 21 : Place centrale des corticostéroïdes dans le traitement de l'asthme (vidal RECOS) (33)</i>	39
<i>Figure 22 : Structure du récepteur aux glucocorticoïdes</i>	40

Figure 23 : Structure en 3D du récepteur aux glucocorticoïdes mettant en évidence le DBD et le LBD (37)	41
Figure 24 : Structure et homologie des récepteurs aux stéroïdes (38)	42
Figure 25 : Mode d'action général des glucocorticoïdes (38)	43
Figure 26 : Mécanisme d'action cellulaire des glucocorticoïdes et principales cibles de la transactivation et transrépression (40)	43
Figure 27 : Silhouette cushingoïde de patients sous corticoïde (à gauche : cliché de référence, à droite : après trois mois de traitement) (43)	47
Figure 28 : Relation entre les ostéoblastes et ostéoclastes au sein du tissu osseux : importance de l'interaction entre RANK, RANK-L et l'ostéoprotégérine (OPG) (45)	48
Figure 29 : Régulation de la synthèse protéique (D'après Charles H. Lang et al., American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism - 31 July 2007 Vol. 293 no. 2) (47)	50
Figure 30 : Carte mise à disposition des patients sous corticothérapie (53)	56
Figure 31 : Tableau résumant les différences entre les hypersensibilités immédiates et retardées (56)	58
Figure 32 : Schéma du mécanisme d'hypersensibilité de type I (57)	59
Figure 33 : schéma des trois signaux de co-stimulation nécessaire pour l'activation d'un lymphocyte T CD4 par une CPAg (58)	60
Figure 34 : Phase effectrice de l'hypersensibilité allergique de type I (59)	62
Figure 35 : Urticaire généralisée 20 minutes après l'ingestion de méthylprednisolone (A) au niveau de la cheville (B) au niveau des cuisses (60)	64
Figure 36 : Résultat des prick-tests de la patiente (63)	67
Figure 37 : Résultat des tests diagnostiques de la patiente de 24 ans (63)	68
Figure 38 : (a) Méthode du prick test (b) Contrôle positif et négatif (67)	70
Figure 39 : Principe du dosage d'IgE spécifiques (70)	72
Figure 40 : Schéma expliquant le test d'activation des basophiles (71)	73
Figure 41 : Mécanismes cellulaires de l'hypersensibilité de type IV (75)	74
Figure 42 : Clinique et infiltrat lymphocytaire CD3+, CD4+ et CD8+ à 8, 24 et 48 heures après patch-tests chez des sujets sensibilisés (a) et chez des sujets témoins (b) (72)	77
Figure 43 : Desquamations du dos des mains (77)	78
Figure 44 : Réaction positif au prednicarbate à J4 (77)	79
Figure 45 : Pustulose exanthématique aigüe polymorphe (PEAG) (80)	83
Figure 46 : Macules et plaques érythémateuses avec des squames centrales (81)	83
Figure 47 : Résultats des patchs tests, lecture à J7 (81)	84
Figure 48 : Technique du patch-test mis sous chambre occlusive (65)	86

Figure 49 : Exemple d' « edge effect » aux différents corticoïdes (56)	87
Figure 50 : Technique du test de transformation lymphocytaire (82)	88
Figure 51 : Principe de l'ELISPOT INFγ (83)	89
Figure 52 : Résultats des prick-tests et IDR de l'ADCORTYL*, de ses excipients et de la triamcinolone acétonide (85)	90
90	
Figure 53 : Résultats des tests cutanés de l'enfant aux différents corticoïdes (87)	92
Figure 54 : Corrélation entre l'absorbance des corticoïdes et le nombre de réactions allergiques (91)	96
Figure 55 : Dégradation oxydative de l'hydrocortisone et rôle de catalyseur du cuivre (91)	96
Figure 56 : Dégradation non oxydative de l'hydrocortisone (91)	97
Figure 57 : Radical glyoxal (PubChem (92))	97
Figure 58 : Réaction du stéroïde glyoxal avec le groupement guanidine de l'arginine (93)	97
Figure 59 : Exemple de la prednisone composée d'une cétone sur le carbone 11 augmentant le potentiel allergénique (14)	98
Figure 60 : Structure du prednicarbate constituée d'un ester en C17 et en C21 (94)	99
Figure 61 : Structure méthylée en C16 de la mométasone (95)	99
Figure 62 : Comparatif des cas de réactions positifs aux patch-tests entre les corticoïdes ayant une substitution méthyl C16 (tableau du haut) et ceux sans substitution méthyl (tableau du bas) (96)	100
Figure 63 : Substitutions halogénés sur le cycle B de la fluticasone (97)	101
Figure 64 : Substitution ester succinique de l'hydrocortisone sodium succinate (98)	101
Figure 65 : Exemple de la métabolisation de l'hydrocortisone 17-butyrate (groupe D2) en hydrocortisone (groupe A) (molécules : PubChem)	102
Figure 66 : Structure du (22R)-Budésonide (à gauche) et du (22S)-Budésonide (à droite) (100,101)	102
Figure 67 : Classification des corticoïdes en 3 groupes selon Baeck et al. (56)	103
Figure 68 : Protocole de désensibilisation intraveineuse à la méthylprednisolone (107)	107

VI. Bibliographie

1. Chast F. Histoire de la corticothérapie. Rev Médecine Interne. mai 2013;34(5):258-63.
2. Association pour la recherche clinique et épidémiologique en médecine interne. La cortisone, qu'est-ce que c'est? [Internet]. [cité 3 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.cortisone-info.fr/Generalites/Qu-est-ce-que-la-cortisone>
3. Folligan K, Bouvier R, Targe F, Morel Y, Trouillas J. Le développement de la surrénale humaine. Ann Endocrinol. sept 2005;66(4):325-32.
4. C. F. Tissier, C. Hoang. Anatomie, embryologie et histologie de la surrénale. EMC - Endocrinologie-Nutrition 2007:1-6 [Article 10-014-A-10].
5. Boron WF, Boulpaep EL, éditeurs. Medical physiology. Third edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. 1297 p.
6. M.-C. Raux Demay. Corticosurrénales : physiopathologie et explorations. EMC - Pédiatrie - Maladies infectieuses 2010:1-14 [Article 4-107-A-15].
7. Medelli. Définition de Cholestérol - glossaire médical Medelli [Internet]. Medelli. [cité 4 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.medelli.fr/glossaire-medical/cholesterol>
8. Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal Steroidogenesis and Congenital Adrenal Hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North Am. juin 2015;44(2):275-96.
9. Slominski A, Zbytek B, Nikolakis G, Manna PR, Skobowiat C, Zmijewski M, et al. Steroidogenesis in the skin: Implications for local immune functions. J Steroid Biochem Mol Biol. sept 2013;137:107-23.
10. Oliver C. Corticothérapie et fonction surrénale. EMC - Traité Médecine AKOS. janv 2009;4(1):1-5.
11. Oudet B, Rigabert J, Young J, Raffin-Sanson M-L. Physiologie et exploration des sécrétions de cortisol et d'androgènes par la surrénale. EMC - Endocrinol - Nutr. janv 2010;7(2):1-16.
12. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Biochemistry: this edition is for use outside the USA and Canada. 7. ed., international ed., [Nachdr.]. New York, NY: Freeman, Palgrave Macmillan; 2012.
13. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=31378, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/31378> (accessed Sept. 29, 2018).
14. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5865, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5865> (accessed Sept. 29, 2018).
15. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5755, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5755> (accessed Sept. 29, 2018).

16. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=6741, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6741> (accessed Sept. 29, 2018).
17. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=31307, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/31307> (accessed Sept. 29, 2018).
18. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5743, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5743> (accessed Sept. 29, 2018).
19. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=9782, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9782> (accessed Sept. 29, 2018).
20. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=66249, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/66249> (accessed Sept. 29, 2018).
21. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=20469, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/20469> (accessed Sept. 29, 2018).
22. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=162955, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/162955> (accessed Sept. 29, 2018).
23. Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Prescriptions et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. Université Médicale Virtuelle Francophone: 2010-2011;
24. eVIDAL [Internet]. [cité 30 août 2017]. Disponible sur: <http://www.evidal.fr/showAtc.html>
25. Coopman S, Degreef H, Dooms-Goossens A. Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. *Br J Dermatol.* 1 juill 1989;121(1):27-34.
26. Baeck M, Marot L, Nicolas J-F, Tennstedt D, Goossens A. Hypersensibilité allergique aux corticostéroïdes topiques et systémiques. *Rev Fr Allergol.* avr 2010;50(3):146-62.
27. Syndicat national des ophtalmologistes de France. Allergies oculaires. In: Encyclopédie de la vue [Internet]. 2012. Disponible sur: <http://www.snof.org/encyclopedie/allergies-oculaires>
28. C. Nhung Tran Khai, P. Bonfils. Rhinite chronique allergique. *EMC - Oto-rhino-laryngologie* 2015;10(2):1-13 [Article 20-350-A-10].
29. Mertes PM, Collange O, Degirmenci SE, Tacquard C, Petitpain N, Malinovsky J-M. Le choc anaphylactique. *Anesth Réanimation.* févr 2015;1(1):33-42.

30. ARCAGY - GINECO. La corticothérapie [Internet]. [cité 31 août 2017]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/hormonotherapie/la-corticotherapie.html>
31. Lebrun-Vignes B, Chosidow O. Dermocorticoïdes. EMC - Dermatol. janv 2011;6(1):1-12.
32. Jublanc C, Bruckert E. L'insuffisance surrénalienne chez l'adulte. Rev Médecine Interne. déc 2016;37(12):820-6.
33. Asthme de l'adulte - Prise en charge - VIDAL Evidal [Internet]. [cité 4 févr 2018]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/recos/details/1457/asthme_de_l_adulte/prise_en_charge
34. P. Le Goff, D. Baron. Corticoïdes en intra-articulaire chez l'adulte. EMC - AKOS (Traité de Médecine) 2015;10(4):1-9 [Article 7-0890].
35. Nassar K, Janani S, Roux C, Rachidi W, Etaouil N, Mkinsi O. La corticothérapie systémique au long cours: représentations des patients, perceptions des prescripteurs et observance thérapeutique. Rev Rhum. janv 2014;81(1):49-53.
36. Rapports/Synthèses - Médicaments - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 17 août 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Rapports-Syntheses-Medicaments>
37. Glucocorticoids & Receptors [Internet]. The World of Bioinformatics. 2011 [cité 4 févr 2018]. Disponible sur: <https://ebbailey.wordpress.com/final-project/glucocorticoids-receptors/>
38. Roumestan C, Gougat C, Jaffuel D, Mathieu M. Les glucocorticoïdes et leur récepteur: mécanismes d'action et conséquences cliniques. Rev Médecine Interne. sept 2004;25(9):636-47.
39. Dejean C, Richard D. Mécanismes d'action des glucocorticoïdes. Rev Médecine Interne. mai 2013;34(5):264-8.
40. Moutsatsou P, Kassi E, Papavassiliou AG. Glucocorticoid receptor signaling in bone cells. Trends Mol Med. juin 2012;18(6):348-59.
41. Sibilia J. Les corticoïdes: mécanismes d'action. Lett Rhumatol [Internet]. févr 2003 [cité 5 sept 2017];(289). Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/6581.pdf>
42. Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Saadoun D. Corticothérapie. EMC - Traité Médecine AKOS. janv 2013;8(1):1-7.
43. Fardet L. Effets indésirables métaboliques et cardiovasculaires des corticothérapies systémiques. Rev Médecine Interne. mai 2013;34(5):303-9.
44. Briot K, Roux C. Ostéoporose cortico-induite. Rev Médecine Interne. mai 2013;34(5):315-23.
45. Roux S. La Lettre du Rhumatologue n° 284. sept 2002;

46. Pereira RMR, de Carvalho JF. La myopathie cortisonique. *Rev Rhum.* déc 2010;77(6):575-8.
47. Lang CH, Frost RA, Vary TC. Regulation of muscle protein synthesis during sepsis and inflammation. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* août 2007;293(2):E453-9.
48. Guillot B. Effets indésirables cutanés des glucocorticoïdes. *Rev Médecine Interne.* mai 2013;34(5):310-4.
49. Rochat TS, Janssens J-P. Effets secondaires systémiques et oropharyngés des corticostéroïdes inhalés. *Rev Médicale Suisse.* 2012;8:2219-23.
50. Feldman-Billard S, Héron E. Tolérance systémique des corticoïdes en ophtalmologie : influence de la voie d'administration. *J Fr Ophtalmol.* déc 2008;31(10):1026-36.
51. Wechsler B. Corticothérapie : mode d'emploi. *EMC - Traité Médecine AKOS.* janv 2006;1(1):1-4.
52. Hollande F. Décret n° 2016-1923 du 19 décembre 2016 portant publication de l'amendement à l'annexe I de la convention internationale contre le dopage dans le sport, adopté à Paris le 29 novembre 2016. déc 19, 2016.
53. Cortisone-info : le site d'information sur la cortisone et la corticothérapie [Internet]. [cité 5 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.cortisone-info.fr/>
54. O'garra JA. Anaphylactic reactions to hydrocortisone injections. *Br Med J.* 3 mars 1962;1(5278):615.
55. Hoarau C, Abuaf B, Bienvenu J, Chollet-Martin S, Nicolas J-F, Vitte J. Physiopathologie de l'hypersensibilité immédiate (HSI) [Internet]. Association des collègues des enseignants d'immunologie des universités de langue française; 2015 [cité 15 sept 2017]. Disponible sur: <http://ao.um5s.ac.ma/jspui/bitstream/123456789/14757/1/P%2010-2015.pdf>
56. Berbegal L, DeLeon FJ, Silvestre JF. Hypersensitivity Reactions to Corticosteroids. *Actas Dermo-Sifiliográficas Engl Ed.* mars 2016;107(2):107-15.
57. Poitevin M. Contribution au développement d'un microsystème pour la séparation bidimensionnelle de protéines par électrophorèse. [Paris VI]: Université Pierre et Marie Curie; 2008.
58. Cayzac C, Diaz I, Lapalud P, Vendrell J-P, Andreani CB, Schved J-F, et al. Mécanismes cellulaires de la réponse immune anti-FVIII chez les patients hémophiles A. *Hématologie.* 2010;16(5):372–381.
59. Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nature.* 24 juill 2008;454(7203):445-54.
60. Jang EJ, Jin HJ, Nam YH, Kim JH, Ye Y-M, Park H-S. Acute Urticaria Induced by Oral Methylprednisolone. *Allergy Asthma Immunol Res.* oct 2011;3(4):277-9.

61. Saito R, Moroi S, Okuno H, Ogawa O. Anaphylaxis following administration of intravenous methylprednisolone sodium succinate in a renal transplant recipient. *Int J Urol.* 1 mars 2004;11(3):171-4.
62. Ventura MT, Sanapo F, Calogiuri GF, Satriano F. Anaphylaxis Induced by Intramuscular Betamethasone Disodium Phosphate: Reflections on a Clinical Case. *Int J Immunopathol Pharmacol.* avr 2007;20(2):387-91.
63. Laisuan W, Wongsas C, Dchapaphapeaktak N, Tongdee M, Chatmapanrangsee J, Rerkpattanapipat T. Anaphylaxis following intralesional triamcinolone acetonide (Kenacort) injection. *Asia Pac Allergy.* avr 2017;7(2):115-8.
64. Demoly P, Adkinson F, Brockow K, Castells M, Chiriac A, Greenberger P, et al. Consensus international (ICON) sur l'Allergie Médicamenteuse. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*; 2014.
65. Collège des Enseignants en Dermatologie de France. Tests cutanés allergologiques. *Collège des Enseignants en Dermatologie de France*; 2011 mai.
66. Bourrain J-L. Méthodologie des tests à lecture immédiate. *Ann Dermatol Vénérologie.* août 2009;136(8-9):661-7.
67. Deruaz C., von Feilitzen A, Leimgruber A, Bart P-A, Spertini F. Tests cutanés en allergologie: si simple en apparence. 2005;1(30313). Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-15/30313>
68. Staumont-Sallé D. Tests cutanés médicamenteux. De quoi s'agit-il et quand les proposer? Lille: 4ème Journée Régionale de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance; 2015 oct.
69. Baker A, Empson M, The R, Fitzharris P. Skin testing for immediate hypersensitivity to corticosteroids: a case series and literature review. *Clin Exp Allergy.* 1 mars 2015;45(3):669-76.
70. Tests multiallergéniques à réponse quantitative par allergène [Internet]. [cité 5 févr 2018]. Disponible sur: http://www.memobio.fr/html/immu/im_al_mrqr.html
71. P. Rouzaire, J. Bienvenu. Basophiles: tests d'activation. *EMC - Biologie médicale* 2013;8(3):1-7 [Article 90-30-0003-A].
72. Baeck M, Soria A, Marot L, Theate I, Hendrickx E, Van Belle A, et al. Characterization of the T cell response in allergic contact dermatitis caused by corticosteroids. *Contact Dermatitis.* 1 juin 2013;68(6):357-68.
73. Kot M, Bogaczewicz J, Kręcisz B, Woźniacka A. Contact allergy in the population of patients with chronic inflammatory dermatoses and contact hypersensitivity to corticosteroids. *Postepy Dermatol Alergol.* juin 2017;34(3):253-9.
74. Collège des Enseignants en Dermatologie de France. Le système immunitaire cutané: les cellules impliquées dans la réponse inflammatoire et la réponse allergique. 2011.

75. Allergo Lyon - INSERM. Hypersensibilités types I-IV [Internet]. colloques; 2017. Disponible sur: http://allergo.lyon.inserm.fr/colloques/2017_PRESENTATIONS/Hypersensibilites_type_I-IV.pdf
76. Raison-Peyron N. Profil clinique des réactions aux corticoïdes. *Rev Fr Allergol.* avr 2013;53(3):288-91.
77. Otero-Rivas M-M, Ruiz-González I, Pérez-Bustillo A, Rodríguez-Prieto M-Á. Allergic contact dermatitis caused by prednicarbate presenting as chronic hand eczema. *Contact Dermatitis.* 1 juill 2015;73(1):51-2.
78. Faber MA, Sabato V, Ebo DG, Verheyden M, Lambert J, Aerts O. Systemic allergic dermatitis caused by prednisone derivatives in nose and ear drops. *Contact Dermatitis.* 1 nov 2015;73(5):317-20.
79. Opstrup MS, Garvey LH, Johansen JD, Bregnbak DK, Thyssen JP. A contact allergic reaction to budesonide mimicking immediate-type allergy. *Contact Dermatitis.* 1 juill 2017;77(1):62-3.
80. Maniu CM, Buss G, Feldmeyer L, Spertini F, Ribì C. Formes sévères d'hypersensibilité médicamenteuse retardée. *Rev Med Suisse.* 2013;9:803-11.
81. Chavarría Mur E, González-Carrascosa Ballesteros M, Suárez Fernández R, Bueno Marco C. Generalized exanthematous reaction with pustulosis induced by topical corticosteroids. *Contact Dermatitis.* févr 2005;52(2):114-5.
82. DUCHE JC, BARRE J, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil. Unité Fonctionnelle de Pharmacologie Toxicologie. Créteil. FRA. Le test de transformation lymphocytaire (TIL) : ou test de prolifération lymphocytaire (TPL). *Doc POUR Med Trav.* 2005;(103):284-326.
83. Coughlan L, Lambe T. Measuring Cellular Immunity to Influenza: Methods of Detection, Applications and Challenges. *Vaccines.* 14 avr 2015;3(2):293-319.
84. Sanfiorenzo C, Caimmi S, Galera C, Bousquet P-J, Demoly P. Réactions systémiques aux glucocorticoïdes. *Rev Fr Allergol.* avr 2010;50(3):163-70.
85. Field S, Falvey E, Barry J, Bourke J. Type 1 hypersensitivity reaction to carboxymethylcellulose following intra-articular triamcinolone injection. *Contact Dermatitis.* nov 2009;61(5):302-3.
86. Borderé A, Stockman A, Boone B, Franki A-S, Coppens MJ, Lapeere H, et al. A case of anaphylaxis caused by macrogol 3350 after injection of a corticosteroid. *Contact Dermatitis.* déc 2012;67(6):376-8.
87. Savvatanos S, Giavi S, Stefanaki E, Siragakis G, Manousakis E, Papadopoulos NG. Cow's milk allergy as a cause of anaphylaxis to systemic corticosteroids. *Allergy.* juill 2011;66(7):983-5.
88. Pecquet C. Pseudoallergie et flush aux corticoïdes. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* janv 2002;42(1):61-3.

89. Berthelot J-M, Tortellier L, Guillot P, Prost A, Caumon J-P, Glemarec J, et al. Syndrome de Tachon (douleurs dorso-lombaires et/ou thoraciques après infiltration de corticostéroïde). A propos de 318 cas français. 9 août 2010;
90. Caimmi S, Caimmi D, Bousquet P-J, Demoly P. Succinate as opposed to glucocorticoid itself allergy. *Allergy*. 1 déc 2008;63(12):1641-3.
91. Wilkinson S m., Jones M f. Corticosteroid usage and binding to arginine: determinants of corticosteroid hypersensitivity. *Br J Dermatol*. 1 août 1996;135(2):225-30.
92. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=7860, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7860> (accessed Sept. 29, 2018).
93. Calogiuri GF, Muratore L, Nettis E, Ventura MT, Ferrannini A, Tursi A. Anaphylaxis to hydrocortisone hemisuccinate with cross-sensitivity to related compounds in a paediatric patient. *Br J Dermatol*. sept 2004;151(3):707-8.
94. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=6714002, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6714002> (accessed Sept. 29, 2018).
95. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=441335, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/441335> (accessed Sept. 29, 2018).
96. Baeck M, Chemelle J-A, Rasse C, Terreux R, Goossens A. C16-methyl corticosteroids are far less allergenic than the non-methylated molecules. *Contact Dermatitis*. 1 juin 2011;64(6):305-12.
97. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5311101, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5311101> (accessed Sept. 29, 2018).
98. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=23694214, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23694214> (accessed Sept. 29, 2018).
99. Waton J, Baeck M, Torres M, Barbaud A. Conduite à tenir devant une toxidermie aux corticoïdes. *Rev Fr Allergol*. avr 2013;53(3):298-303.
100. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=40000, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/40000> (accessed Sept. 29, 2018).
101. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=63006, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/63006> (accessed Sept. 29, 2018).
102. Baeck M, Goossens A. Hypersensibilité allergique retardée aux corticostéroïdes : diagnostic et réactivités croisées. *Rev Fr Allergol*. avr 2013;53(3):292-7.

103. Baeck M, Chemelle JA, Goossens A, Nicolas JF, Terreux R. Corticosteroid cross-reactivity: clinical and molecular modelling tools. *Allergy*. 1 oct 2011;66(10):1367-74.
104. Wilkinson SM, Beck MH. The significance of positive patch tests to 17-hydroxyprogesterone. *Contact Dermatitis*. mai 1994;30(5):302-3.
105. Hoarau C, Bérard F. Mécanismes d'action de l'immunothérapie spécifique de l'allergène. Association des collègues des enseignants d'immunologie des universités de langue française;
106. Pereira DA, Madrigal-Burgaleta R, Berges P, Tavera MAU, Rodríguez X, Alvarez-Cuesta E. Desensitization to Methylprednisolone Succinate in a Patient with Multiple Sclerosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):AB164.
107. Guvenir H, Misirlioglu ED, Aydin F, Ece D, Cakar N, Kocabas CN. Successful methylprednisolone desensitization in a pediatric patient. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. mai 2017;28(3):305-6.
108. Ferrier le Bouëdec M-C. Que savez-vous de la réalisation et interprétation de la batterie standard ? *Rev Fr Allergol*. avr 2017;57(3):167-70.
109. Schalock PC, Dunnick CA, Nedorost S, Brod B, Warshaw E, Mowad C. American Contact Dermatitis Society Core Allergen Series: Dermatitis. 2013;24(1):7-9.



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : ROUSSELEAU Coralie INE : 0904049240Y

Date, heure et lieu de soutenance :

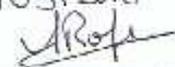
Le 24 / 10 / 2018 à 18h15 Amphithéâtre ou salle : Curie

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : RAGER Prénom :

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 04/10/2018
Signature: 

Avis du Président de Jury

Nom : CHAVATTE Prénom : PHILIPPE

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 04/10/18
Signature: 

Décision de Monsieur le Doyen

- Favorable
 Défavorable

Le Doyen

D. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : ROUSSEEUW
Prénom : Coralie

Titre de la thèse : Hypersensibilités immédiates et retardées aux corticoïdes systémiques et topiques.

Mots-clés : corticoïde – corticothérapie — hypersensibilité – allergie – sensibilisation – mécanisme d'action – immédiat – retardé – étude – clinique – diagnostic – diagnostic différentiel - traitement – potentiel allergénique – réaction concomitante

Résumé : Les corticoïdes, utilisables par toutes les voies d'administration, occupent une place privilégiée dans de nombreux domaines thérapeutiques. Les cas d'hypersensibilités aux corticoïdes sont souvent sous-estimés en raison de la clinique atypique d'une telle réaction. Ils peuvent être scindés en deux groupes. Les hypersensibilités immédiates, causées principalement par les corticoïdes systémiques, sont responsables d'urticaire et d'anaphylaxie. A contrario, les hypersensibilités retardées, davantage mises en cause par les corticoïdes topiques, provoquent des allergies de contact, de l'eczéma, ou une aggravation de la lésion pourtant traitée par le corticoïde. Le diagnostic est quelque peu différent selon les deux grands groupes d'hypersensibilités. Il consiste à démontrer le mécanisme immunologique. Dans le premier cas, il se fera par la mise en évidence d'immunoglobuline E (IgE) via des prick-tests, des intradermoréactions et des dosages d'IgE. Dans le deuxième cas, la présence de lymphocytes T est recherchée par des intradermoréactions, des tests *in vitro*, mais surtout par les patch-tests. Un diagnostic différentiel doit être réalisé à chaque suspicion d'hypersensibilités pour exclure d'autres causes possibles. Des études montrent la possibilité d'allergies concomitantes entre les corticoïdes. En cas d'hypersensibilités avérées à un ou plusieurs corticoïdes, ceux-ci sont à utiliser avec prudence.

Membres du jury :

Président : Monsieur CHAVATTE Philippe, Professeur de Chimie thérapeutique, Assesseur aux Relations Internationales, Faculté de Pharmacie de Lille.

Assesseur : Madame ROGER Nadine, Maître de Conférences d'Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille.

Membre extérieur : Madame VANCAPPEL Hélène, Docteur en Pharmacie, Hondschoote.