



HAL
open science

Hypersensibilités aux antibiotiques des patients atteints de mucoviscidose : prévalence, antibiotiques impliqués et caractéristiques cliniques

Camille Braun

► **To cite this version:**

Camille Braun. Hypersensibilités aux antibiotiques des patients atteints de mucoviscidose : prévalence, antibiotiques impliqués et caractéristiques cliniques. Allergologie. Université Claude Bernard Lyon 1, 2019. Français. NNT : 2019LYO1M116 . tel-04946569

HAL Id: tel-04946569

<https://hal.science/tel-04946569v1>

Submitted on 17 Feb 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

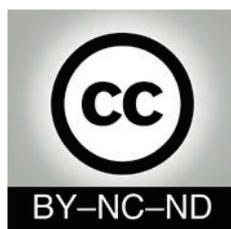


Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

ANNEE 2019 N°116

***Hypersensibilités aux antibiotiques des patients atteints
de mucoviscidose : prévalence, antibiotiques impliqués
et caractéristiques cliniques***

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le jeudi 5 septembre 2019
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

BRAUN Camille
né le 20/09/1989 à Saint-Cyr-l'Ecole (78)

Sous la direction du Dr Virginie JUBIN

ANNEE 2019 N°116

***Hypersensibilités aux antibiotiques des patients atteints
de mucoviscidose : prévalence, antibiotiques impliqués
et caractéristiques cliniques***

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le jeudi 5 septembre 2019
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

BRAUN Camille
né le 20/09/1989 à Saint-Cyr-l'Ecole (78)

Sous la direction du Dr Virginie JUBIN

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Président	Pr Frédéric FLEURY
Président du Comité de Coordination Des Etudes Médicales	Pr Pierre COCHAT
Directeur Général des services	M. Damien VERHAEGHE
Secteur Santé :	
Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est	Pr Gilles RODE
Doyenne de l'UFR de Médecine Lyon-Sud Charles Mérieux	Pr Carole BURILLON
Doyenne de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques (ISPB)	Pr Christine VINCIGUERRA
Doyenne de l'UFR d'Odontologie	Pr Dominique SEUX
Directrice du département de Biologie Humaine	Pr Anne-Marie SCHOTT
Secteur Sciences et Technologie :	
Directeur de l'UFR Sciences et Technologies	M. Fabien DE MARCHI
Directeur de l'UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	M. Yanick VANPOULLE
Directeur de Polytech	Pr Emmanuel PERRIN
Directeur de l'IUT	Pr Christophe VITON
Directeur de l'Institut des Sciences Financières Et Assurances (ISFA)	M. Nicolas LEBOISNE
Directrice de l'Observatoire de Lyon	Pr Isabelle DANIEL
Directeur de l'Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education (ESPé)	Pr Alain MOUGNIOTTE

Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2018/2019

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

BLAY	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
BORSON-CHAZOT	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
COCHAT	Pierre	Pédiatrie
ETIENNE	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUERIN	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
GUERIN	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MORNEX	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
NIGHOGHOSSIAN	Norbert	Neurologie
NINET	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
OVIZE	Michel	Physiologie
PONCHON	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
REVEL	Didier	Radiologie et imagerie médicale
RIVOIRE	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
THIVOLET-BEJUI	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
VANDENESCH	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

BOILLOT	Olivier	Chirurgie digestive
BRETON	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CHASSARD	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
CLARIS	Olivier	Pédiatrie
COLIN	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
D'AMATO	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
DELAHAYE	François	Cardiologie
DENIS	Philippe	Ophthalmologie
DOUEK	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DUCERF	Christian	Chirurgie digestive
DURIEU	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
FINET	Gérard	Cardiologie
GAUCHERAND	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GUEYFFIER	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
HERZBERG	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
HONNORAT	Jérôme	Neurologie
LACHAUX	Alain	Pédiatrie
LEHOT	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
LERMUSIAUX	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LINA	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MARTIN	Xavier	Urologie
MERTENS	Patrick	Anatomie
MIOSSEC	Pierre	Immunologie
MOREL	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
MORELON	Emmanuel	Néphrologie
MOULIN	Philippe	Nutrition
NEGRIER	Claude	Hématologie ; transfusion
NEGRIER	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie

OBADIA	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
RODE	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
TERRA	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
ZOULIM	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Première classe

ADER	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
ANDRE-FOUET	Xavier	Cardiologie
ARGAUD	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
AUBRUN	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
BADET	Lionel	Urologie
BERTHEZENE	Yves	Radiologie et imagerie médicale
BERTRAND	Yves	Pédiatrie
BESSEREAU	Jean-Louis	Biologie cellulaire
BRAYE	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
CHARBOTEL	Barbara	Médecine et santé au travail
CHEVALIER	Philippe	Cardiologie
COLOMBEL	Marc	Urologie
COTTIN	Vincent	Pneumologie ; addictologie
COTTON	François	Radiologie et imagerie médicale
DEVOUASSOUX	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
DI FILLIPO	Sylvie	Cardiologie
DUBERNARD	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
DUMONTET	Charles	Hématologie ; transfusion
DUMORTIER	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
EDERY	Charles Patrick	Génétique
FAUVEL	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
FELLAHI	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
FERRY	Tristan	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
FOURNERET	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
GUENOT	Marc	Neurochirurgie
GUICHAUD	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
JACQUIN-COURTOIS	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
JAVOUHEY	Etienne	Pédiatrie
JUILLARD	Laurent	Néphrologie
JULLIEN	Denis	Dermato-vénéréologie
KODJIKIAN	Laurent	Ophtalmologie
KROLAK SALMON	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillessement ; médecine générale ; addictologie
LEJEUNE	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MABRUT	Jean-Yves	Chirurgie générale
MERLE	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MICHEL	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MURE	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
NICOLINO	Marc	Pédiatrie
PICOT	Stéphane	Parasitologie et mycologie
PONCET	Gilles	Chirurgie générale
RAVEROT	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
ROSSETTI	Yves	Physiologie
ROUVIERE	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
ROY	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SAOUD	Mohamed	Psychiatrie d'adultes et addictologie
SCHAEFFER	Laurent	Biologie cellulaire

SCHEIBER	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
SCHOTT-PETHELAZ	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
TILIKETE	Caroline	Physiologie
TRUY	Eric	Oto-rhino-laryngologie
TURJMAN	Francis	Radiologie et imagerie médicale
VANHEMS	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VUKUSIC	Sandra	Neurologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

BACCHETTA	Justine	Pédiatrie
BOUSSEL	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
BUZLUCA DARGAUD	Yesim	Hématologie ; transfusion
CALENDER	Alain	Génétique
CHAPURLAT	Roland	Rhumatologie
CHENE	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
COLLARDEAU FRACHON	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
CONFAVREUX	Cyrille	Rhumatologie
CROUZET	Sébastien	Urologie
CUCHERAT	Michel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAVID	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
DI ROCCO	Federico	Neurochirurgie
DUBOURG	Laurence	Physiologie
DUCLOS	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DUCRAY	François	Neurologie
FANTON	Laurent	Médecine légale
GILLET	Yves	Pédiatrie
GIRARD	Nicolas	Pneumologie
GLEIZAL	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GUEBRE-EGZIABHER	Fitsum	Néphrologie
HENAINE	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HOT	Arnaud	Médecine interne
HUISSOUD	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
JANIER	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
JARRAUD	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LESURTEL	Mickaël	Chirurgie générale
LEVRERO	Massimo	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LUKASZEWICZ	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
MAUCORT BOULCH	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MEWTON	Nathan	Cardiologie
MILLION	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MONNEUSE	Olivier	Chirurgie générale
NATAF	Serge	Cytologie et histologie
PERETTI	Noël	Nutrition
POULET	Emmanuel	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
RAY-COQUARD	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
RHEIMS	Sylvain	Neurologie
RICHARD	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
RIMMELE	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
ROBERT	Maud	Chirurgie digestive
ROMAN	Sabine	Physiologie
SOUQUET	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
THAUNAT	Olivier	Néphrologie
THIBAUT	Hélène	Physiologie
WATTEL	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

FLORI	Marie
LETRILLIART	Laurent
ZERBIB	Yves

Professeurs associés de Médecine Générale

BERARD	Annick
FARGE	Thierry
LAMBLIN	Gery
LAINÉ	Xavier

Professeurs émérites

BAULIEUX	Jacques	Cardiologie
BEZIAT	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CHAYVIALLE	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
CORDIER	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
DALIGAND	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
DROZ	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
FLORET	Daniel	Pédiatrie
GHARIB	Claude	Physiologie
GOULLAT	Christian	Chirurgie digestive
MAUGUIERE	François	Neurologie
MELLIER	Georges	Gynécologie
MICHALLET	Mauricette	Hématologie ; transfusion
MOREAU	Alain	Médecine générale
NEIDHARDT	Jean-Pierre	Anatomie
PUGEAUT	Michel	Endocrinologie
RUDIGOZ	René-Charles	Gynécologie
SINDOU	Marc	Neurochirurgie
TOURAINÉ	Jean-Louis	Néphrologie
TREPO	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
TROUILLAS	Jacqueline	Cytologie et histologie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

BENCHAIB	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
BRINGUIER	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
CHALABREYSSE	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
GERMAIN	Michèle	Physiologie
KOLOPP-SARDA	Marie Nathalie	Immunologie
LE BARS	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
NORMAND	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
PERSAT	Florence	Parasitologie et mycologie
PIATON	Eric	Cytologie et histologie
SAPPEY-MARINIER	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
STREICHENBERGER	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
TARDY GUIDOLLET	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe

BONTEMPS	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
CHARRIERE	Sybil	Nutrition
COZON	Grégoire	Immunologie
ESCURET	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
HERVIEU	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
LESCA	Gaëtan	Génétique
MENOTTI	Jean	Parasitologie et mycologie
MEYRONET	David	Anatomie et cytologie pathologiques
PHAN	Alice	Dermato-vénérologie
PINA-JOMIR	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
PLOTTON	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
RABILLOUD	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SCHLUTH-BOLARD	Caroline	Génétique
TRISTAN	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
VASILJEVIC	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques
VENET	Fabienne	Immunologie
VLAEMINCK-GUILLEM	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers Seconde classe

BOUCHIAT SARABI	Coralie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
BUTIN	Marine	Pédiatrie
CASALEGNO	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
COUR	Martin	Réanimation ; médecine d'urgence
COUTANT	Frédéric	Immunologie
CURIE	Aurore	Pédiatrie
DURUISSEAU	Michaël	Pneumologie
HAESEBAERT	Julie	Médecin de santé publique
JOSSET	Laurence	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LEMOINE	Sandrine	Physiologie
MARIGNIER	Romain	Neurologie
NGUYEN CHU	Huu Kim An	Pédiatrie Néonatalogie Pharmaco Epidémiologie Clinique Pharmacovigilance
ROLLAND	Benjamin	Psychiatrie d'adultes
SIMONET	Thomas	Biologie cellulaire

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

PIGACHE	Christophe
DE FREMINVILLE	Humbert
ZORZI	Frédéric

Maître de Conférences

LECHOPIER	Nicolas	Epistémologie, histoire des sciences et techniques
NAZARE	Julie-Anne	Physiologie
PANTHU	Baptiste	Biologie Cellulaire
VIALON	Vivian	Mathématiques appliquées
VIGNERON	Arnaud	Biochimie, biologie
VINDRIEUX	David	Physiologie

Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'Humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jean-François Nicolas. Nous vous remercions d'avoir accepté de présider notre jury de thèse ; c'est pour nous un honneur. Nous vous remercions chaleureusement pour le temps que vous nous avez accordé à la relecture et la réécriture de l'article faisant l'objet de cette thèse ; nous louons vos qualités de synthèse et de clarté qui font de vous un chercheur et un médecin de grande valeur. Nous vous remercions également pour le temps que vous prenez en faveur de l'enseignement de l'allergologie. Nous avons plus de plaisir à discuter avec vous qu'à lire le Larousse d'allergologie. Vous trouverez ici l'expression de notre respect le plus sincère.

A Madame le Professeur Isabelle Durieu. Nous vous remercions chaleureusement d'avoir accepté d'être membre de notre jury de thèse. Nous n'avons pas eu la chance de travailler avec vous ; c'est néanmoins un honneur d'avoir pu vous associer à ce travail. Trouvez ici l'expression de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Philippe Reix. Nous vous remercions d'avoir accepté d'être membre de notre jury de thèse. Nous vous remercions de nous avoir toujours soutenu et conseillé dans nos choix de formation et de carrière. Nous vous remercions de l'intérêt que vous portez à l'allergologie, cette toute jeune spécialité qui nous est devenue chère. Veuillez trouver ici l'expression de notre respect et de notre gratitude.

A Madame le Docteur Audrey Nosbaum. Nous te remercions pour ta présence auprès de nous, au sein de notre jury de thèse mais aussi tout au long de notre formation d'allergologue. Nous te remercions pour ta disponibilité, ton écoute et tes précieux conseils. Ta rencontre fut un événement majeur de notre courte vie professionnelle. Trouve ici l'expression de notre gratitude sans fin.

A Madame le Docteur Virginie Jubin. Nous te remercions infiniment d'avoir accepté de nous encadrer pour ce travail de thèse. Un grand merci pour tes précieux conseils ; ce fut un honneur de poursuivre ton travail. Un grand merci pour ces moments partagés, dès le début de notre internat : tu es la première allergologue que nous aurons rencontrée. Notre seul regret aura été de te voir partir : les Lyonnais ont perdu un médecin de grande qualité et au grand cœur. Mais ce regret est largement compensé par la joie de te voir heureuse dans ta nouvelle vie. Tu trouveras ici l'expression de notre profond respect et de notre gratitude.

Dédicaces

A Domitille, avec qui je vis une évidence riche de vie ; mon amour pour toi n'a d'égal que la fierté que j'ai d'être ton mari.

A Martin, un des nombreux fruits de cette évidence, qui fait ma joie, ma fierté et (en partie seulement) ma fatigue. A l'heure où j'écris ces remerciements, petit bonhomme, tu rampes comme un ver de terre derrière ta boîte de lait qui roule.

A ma famille qui a toujours été présente auprès de moi, et que j'aime de tout mon cœur.

A ma marraine et mon parrain qui me font l'honneur d'assister à la soutenance de cette thèse et qui ont toujours été à mes côtés.

A mes amis hérités de PIFO et avec qui j'ai vécu de belles tranches de vie, qui sont désormais Montchatois, Lyonnais, Angevins, Grenoblois, Strasbourgeois, Parisiens, Marseillais, Clermontois ...

A la promotion 2013 d'internes de pédiatrie lyonnais, aux internes de pédiatrie et d'allergologie lyonnais, à tous les pédiatres et allergologues que j'ai rencontrés et qui ont fait le médecin que je suis aujourd'hui.

A tous ceux qui ont été mes gourous.

A Hippocrate, qui doit se retourner dans sa tombe.

Table des matières

Liste de l'Université	2
Liste des enseignants de l'Université	3
Serment d'Hippocrate	8
Remerciements et dédicaces	9
Abréviations en français.....	12
Résumé de l'article en français	13
Introduction.....	14
Définitions.....	16
Hypersensibilité allergique.....	16
Hypersensibilité non allergique.....	18
Notion de cofacteur	19
Diagnostiquer une hypersensibilité	19
Prévalence des hypersensibilités dans la population générale : données de la littérature médicale.....	21
Problématique du travail de thèse	22
Prévalence des hypersensibilités aux antibiotiques dans la population MV : données de la littérature médicale.....	23
Article	26
Discussion.....	48
Test de provocation et réintroduction de l'antibiotique en cause.....	49
Difficulté d'interprétation des tests cutanés	50
Limites de l'étude.....	51
Annexe 1 : Concentrations minimales inhibitrices (mg/L) des antibiotiques actifs sur les souches sauvages de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	52
Annexe 2 : Classifications des hypersensibilités	53
Bibliographie	55
Conclusions.....	61

Abréviations en français

BGN = bactérie gram négatif

CFTR = *cystic fibrosis transmembrane conductance receptor*

CRCM = Centre de Référence et de Compétence de la Mucoviscidose

CTX = cotrimoxazole

DRESS = Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

Ig = immunoglobuline

MV = mucoviscidose

NET = nécrolyse épidermique toxique

TCR = T cell receptor (récepteur des lymphocytes T)

Résumé de l'article en français

Contexte : Les patients atteints de mucoviscidose (MV) reçoivent de nombreuses cures d'antibiotiques pour des infections respiratoires récurrentes, mais des réactions d'hypersensibilité aux antibiotiques sont fréquemment rapportées dans cette population.

Objectif et méthode : Dans cette étude rétrospective, les données médicales de patients MV adultes et enfants ont été étudiées afin d'analyser les caractéristiques cliniques, les antibiotiques impliqués et la prévalence des réactions d'hypersensibilité dans cette population particulière.

Résultats : Parmi les 601 patients MV suivis au Centre de Référence et de Compétence de la MV de Lyon, 60 patients ont présenté 95 « suspicions d'hypersensibilité à un antibiotique » (prévalence 10.0%). Les β -lactamines étaient les plus souvent en cause, mais le cotrimoxazole était également fréquemment impliqué. 76 des 95 réactions suspectes ont été évaluées par des tests cutanés (43/76 réactions) et/ou une réintroduction complète de l'antibiotique en cause (73/76 réactions). Sur les 43 réactions évaluées par des tests cutanés, 3 étaient allergiques sur la base d'un test positif qui n'a donc pas été suivi d'une réintroduction de l'antibiotique. Dans les 73 autres cas, une réintroduction complète de l'antibiotique en cause a été réalisée : les réactions ont récidivé dans 10/73 cas, confirmant le diagnostic d'hypersensibilité. Les 63 autres réintroductions se sont déroulées sans réapparition des réactions, excluant le diagnostic d'hypersensibilité. Au final, 13/76 réactions suspectes ont été confirmées comme une hypersensibilité à un antibiotique, parmi lesquelles 3 étaient allergiques.

Conclusion : Les prévalences des suspicions d'hypersensibilité et des hypersensibilités confirmées par évaluation allergologique sont similaires dans la population MV à celles rapportées dans la population générale. Dans la plupart des cas, le diagnostic d'hypersensibilité n'est pas retenu après évaluation allergologique. Ainsi, une telle évaluation apparaît indispensable afin d'établir un diagnostic correct et ne pas contre-indiquer inutilement un antibiotique nécessaire à un patient MV.

Introduction

La mucoviscidose (MV) est la maladie génétique létale à début pédiatrique la plus fréquente dans la population caucasienne, touchant 1 naissance sur 3 500 en Europe (Salvatore et al., 2011). En 2017, 6 940 patients étaient ainsi enregistrés dans le Registre Français de la Mucoviscidose (disponible sur www.vaincrelamuco.org) et 48 204 dans le Registre Européen (disponible sur www.ecfs.eu). La maladie est due à une mutation sur le gène codant pour un canal ionique transmembranaire, la protéine CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance receptor*), qui est alors soit absente de la membrane des cellules, soit présente mais partiellement voire non fonctionnelle (Boyle and De Boeck, 2013). Le défaut de CFTR altère principalement les transports d'ions chlorure et bicarbonate (Stoltz et al., 2015), mais l'interaction de CFTR avec les autres canaux ioniques de la membrane cellulaire (Saint-Criq and Gray, 2017) et avec la voie de l'inflammasome (Stoltz et al., 2015) pourrait expliquer l'ensemble des anomalies présentées par les patients MV (Elborn, 2016). Au niveau des voies aériennes, où ces anomalies sont les plus significatives, elles associent des altérations de propriétés physico-chimiques du mucus bronchique (acidification notamment), une diminution de la clairance mucociliaire et une inflammation chronique (Stoltz et al., 2015), responsables d'une altération de la fonction ventilatoire qui fait le pronostic fonctionnel et vital de la maladie (Elborn, 2016). Elles facilitent également la colonisation bactérienne, initialement par *Haemophilus influenzae* et *Staphylococcus aureus* (Gilligan, 2014). Au cours de l'évolution de la maladie, l'apparition précoce de bronchectasies (Stick et al., 2009) facilite la colonisation par des bactéries Gram négatif (BGN)(Elborn, 2016). Parmi elles, *Pseudomonas aeruginosa* est le plus fréquemment associé aux infections bronchiques, mais d'autres BGN émergent, comme *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* et *Achromobacter* spp (Chmiel et al., 2014; Davies and Rubin, 2007). En France, 20.5% des patients MV ont une colonisation chronique à *P. aeruginosa* (Registre Français de la Mucoviscidose 2017). On considère que la colonisation et l'infection des voies aériennes par les BGN marquent un tournant dans l'évolution de la MV. En effet, elles sont associées à un risque augmenté de décompensation respiratoire et à une altération du pronostic fonctionnel ventilatoire, incluant un risque accru de transplantation pulmonaire (Konstan et al., 2007; Sanders et al., 2010; Waters et al., 2011, 2013). Ainsi, le traitement de la colonisation et des infections à BGN est un pilier essentiel de la prise en charge de la MV (Castellani et al., 2018).

Malheureusement, ces bactéries ont en commun une résistance constitutive ou acquise à de nombreux antibiotiques, du fait de leur structure membranaire, de la production d'enzymes telles que les β -lactamases (Exner et al., 2017; Zeng and Lin, 2013) et de l'expression de pompes d'efflux permettant de relarguer les antibiotiques à l'extérieur de la bactérie (Li et al., 2015). L'arsenal thérapeutique dont le médecin dispose est donc limité à quelques antibiotiques à large spectre, utilisés par voies inhalée ou intraveineuse (Chmiel et al., 2014). Le tableau présenté en annexe 1 reproduit la liste des antibiotiques actifs sur les souches sauvages de *P. aeruginosa*. On comprend donc que diagnostiquer une allergie à un antibiotique, qui impose souvent une éviction stricte de l'antibiotique en cause (Cernadas et al., 2010; Demoly et al., 2014; Mirakian et al., 2009), chez un patient MV, peut avoir des conséquences importantes sur la prise en charge de sa maladie.

A ce nombre restreint d'antibiotiques utilisables pour les patients MV s'ajoute une méconnaissance de la pathologie allergique chez les médecins et dans la population générale. Cette méconnaissance est responsable d'un surdiagnostic des allergies médicamenteuses (Stevenson and Kowalski, 2014). En effet, les termes *hypersensibilité*, *allergie*, *intolérance* ont longtemps été confondus, y compris dans la littérature médicale, et utilisés indifféremment pour décrire une réaction indésirable « bizarre », volontiers cutanée, survenant au cours d'un traitement antibiotique. Bien que la distinction ait été établie dès 2004 par Johansson et al (Johansson et al., 2004) puis reprise dans des revues et des recommandations internationales (Demoly et al., 2014; Tanno et al., 2014, 2016), elle est encore peu connue des praticiens. Un tel étiquetage abusif est responsable, y compris dans la population générale, d'une augmentation des comorbidités associées aux infections bactériennes et du coût de prise en charge des patients considérés à tort comme allergiques (Macy and Contreras, 2014; Rubin, 2018). Il convient donc d'ouvrir ici une parenthèse afin de rappeler les termes utilisés en allergologie médicamenteuse, ainsi que leurs définitions admises dans les recommandations internationales.

Définitions

Les effets indésirables des médicaments, ou réactions adverses aux médicaments, peuvent impliquer divers mécanismes. Rawlins et Thompson (Rawlins and Thompson, 1977; Rawlins, 1981) ont proposé de distinguer deux types de réactions adverses :

- Les réactions de type A sont dues aux propriétés pharmacologiques du médicament. Elles représentent environ 85% des effets indésirables. Elles peuvent survenir chez tous les patients, et sont prévisibles. Exemple : effet sédatif des anti-histaminiques de première génération ;
- Les réactions de type B (pour réactions « bizarres ») sont qualifiées d'idiosyncratiques, c'est-à-dire propres à la personne qui prend le médicament. Elles consistent essentiellement en « des symptômes ou des signes reproductibles, initiés par l'exposition à une dose habituellement tolérée » de médicament et que l'on appelle aujourd'hui « hypersensibilité ». On sait maintenant que certaines réactions d'hypersensibilité sont en fait à l'interface entre les types A et B des réactions adverses aux médicaments.

On distingue au sein des hypersensibilités les hypersensibilités *allergiques* et les hypersensibilités *non allergiques*. Les symptômes sont identiques, bien que les hypersensibilités allergiques soient potentiellement plus sévères que les non allergiques. En revanche, les mécanismes menant à ces entités sont différents.

Hypersensibilité allergique

Une réaction d'hypersensibilité allergique est due à un mécanisme immunologique spécifique du médicament, responsable des symptômes. Sa survenue implique une phase de *sensibilisation*, au cours de laquelle l'organisme s'immunise contre le médicament, puis une phase de *révélation* où le système immunitaire répond fortement à la réexposition au médicament.

Lors de la phase de sensibilisation, l'antigène médicament est pris en charge par les cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques principalement), qui activent le système immunitaire adaptatif en stimulant la prolifération de clones lymphocytaires B (qui, activés sous forme de plasmocytes, produiront des immunoglobulines [Ig]) ou T spécifiques du

médicament (Chang et al., 2012; Rozieres et al., 2009). Ces clones vont persister dans l'organisme, même après l'arrêt du traitement, et vont constituer une *mémoire immunologique*. Lors de la phase de révélation, survenant après une nouvelle exposition au médicament, les effecteurs immunologiques spécifiques du médicament seront déjà présents, et induiront une réponse immunitaire rapide et forte, correspondant à la réaction allergique. La traduction clinique dépend des principaux effecteurs engagés (Ig ou lymphocytes T). La classification de Gell et Coombs (Gell and Coombs, 1963) permet de distinguer quatre types d'allergies (types I à IV), faisant le lien entre les caractéristiques cliniques et les effecteurs principaux mis en jeu ; elle est reportée en annexe 2. Nous détaillerons ici les hypersensibilités allergiques de types I et IV, qui sont les plus fréquemment rencontrées.

Les allergies de type I sont qualifiées d'IgE-médiées. En effet, la reconnaissance de l'allergène se fait par l'intermédiaire des IgE, fixées sur leurs récepteurs de forte affinité en surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles principalement (Schnyder and Brockow, 2015). Le pontage de deux IgE par l'allergène active une voie de signalisation menant à la libération de médiateurs pro-inflammatoires responsables des symptômes allergiques cutanés (prurit, urticaire, angio-œdème), respiratoires (toux, éternuement, bronchospasme), digestifs (douleurs abdominales, vomissements, diarrhée aiguë) et cardiovasculaires et neurologiques (choc anaphylactique, malaise, perte de connaissance)(Demoly et al., 2014). Ces symptômes apparaissent rapidement (généralement dans l'heure, possible jusqu'à 6 heures) après l'exposition au médicament : on parle de réaction immédiate (Demoly et al., 2014). Le diagnostic immunologique, consistant en la mise en évidence du caractère IgE-médié de la réaction, repose sur les tests cutanés (prick-tests et tests intradermiques à lecture immédiate), le dosage des IgE spécifiques du médicament et le test d'activation des basophiles. La place de ces deux derniers examens n'est pas encore clairement définie (Torres et al., 2019).

Les hypersensibilités allergiques de type IV sont des réactions non IgE-médiées. Le principal acteur immunitaire responsable de l'allergie est ici le lymphocyte T, qui reconnaît l'allergène médicament présenté par les cellules présentatrices de l'antigène *via* son récepteur TCR (*T cell receptor*)(Schnyder and Brockow, 2015; Schnyder and Pichler, 2009). Les symptômes apparaissent généralement plus de 6 heures après l'exposition à l'antibiotique, il s'agit d'une réaction non immédiate. Ils peuvent néanmoins être sévères. Ils sont essentiellement

cutanés : rash maculopapuleux, érythème pigmenté fixe, DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), nécrolyse épidermique toxique (NET) ; des atteintes d'autres organes sont toutefois retrouvées dans le DRESS et la NET, telles que des hépatites, pneumopathies, insuffisances rénales, etc (Demoly et al., 2014). Le diagnostic immunologique, consistant cette fois en la mise en évidence de lymphocytes T spécifiques de l'antibiotique en cause (Whitaker et al., 2011), repose sur les tests cutanés (tests intradermiques à lecture retardée, patch-tests) et les tests d'activation lymphocytaires (Torres et al., 2017)

Hypersensibilité non allergique

Une hypersensibilité non allergique ressemble cliniquement à une hypersensibilité allergique. Deux mécanismes peuvent être responsables d'hypersensibilités non allergiques (Pichler and Hausmann, 2016) :

- Un mécanisme immunologique (concept *p-i* pour interaction *pharmacologique* avec les récepteurs *immunitaires*) : le médicament se fixe directement sur un récepteur immunitaire (le TCR ou le complexe majeur d'histocompatibilité [HLA chez l'Homme]) et active ainsi, de manière non spécifique, les lymphocytes T (Pichler, 2019). Les symptômes sont ceux d'une hypersensibilité non immédiate.
- Un mécanisme non immunologique (pseudo-allergie) : le médicament interagit avec un récepteur non immunologique (exemple du récepteur MRGPRX2 (McNeil et al., 2015)) ou une enzyme (comme la cyclooxygénase)(Zhang et al., 2018). Les symptômes peuvent alors être ceux d'une hypersensibilité immédiate ou non immédiate.

On peut considérer que chaque type d'allergie de la classification de Gell et Coombs a son pendant non allergique, pouvant impliquer les mêmes médiateurs (mastocytes pour le type I, lymphocytes T pour le type IV) mais de manière non spécifique. L'importance de la distinction entre le caractère allergique ou non allergique d'une réaction réside dans le fait qu'une réaction spécifique est généralement plus rapide et intense, donc généralement plus sévère cliniquement qu'une réaction non spécifique. Si les tests cutanés principalement, mais aussi les tests *in vitro*, permettent théoriquement la mise en évidence d'un mécanisme immunologique spécifique du médicament en cause, il faut souligner que l'absence de consensus dans la pratique de ces tests, notamment pour les antibiotiques non β -lactamines, rend parfois difficile leur interprétation. C'est pourquoi le test de réintroduction du

médicament en cause, consistant en l'administration du médicament afin de mettre en évidence une récurrence des symptômes, est le test le plus fiable pour le diagnostic d'une hypersensibilité ; le caractère allergique ou non allergique n'est alors que suspecté en fonction des caractéristiques cliniques de la réaction (sévérité et chronologie principalement).

Notion de cofacteur

Des éléments s'ajoutant à la prise d'un médicament peuvent favoriser la survenue d'une hypersensibilité, en « pré-stimulant » les cellules de l'immunité (Pichler et al., 2011). On les appelle *cofacteurs*. Les patients MV présentent fréquemment ces cofacteurs, ce qui explique l'idée répandue qu'ils sont plus à risque d'hypersensibilités aux antibiotiques que la population générale. Ces cofacteurs sont notamment la fièvre, l'inflammation chronique et les infections, la prise concomitante d'autres médicaments comme des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des antalgiques ou d'autres antibiotiques, le stress.

Diagnostiquer une hypersensibilité

Des recommandations internationales ont été publiées en 2014 afin d'établir une conduite diagnostique à tenir face à une suspicion d'hypersensibilité à un médicament (Demoly et al., 2014). Le médecin doit ainsi répondre à trois questions :

(i) L'histoire clinique (symptômes, chronologie, traitements mis en œuvre) est-elle compatible avec une hypersensibilité à un médicament ? Répondre à cette question implique un interrogatoire policier du patient et, en cas de survenue en milieu médical, un examen du dossier médical. Certains tableaux cliniques sévères suspects d'allergie (DRESS, NET [syndrome de Lyell et syndrome de Steven-Johnson]) contre-indiquent la réintroduction du médicament.

(ii) Un mécanisme immunologique spécifique est-il responsable des symptômes ? La mise en évidence d'un tel mécanisme repose principalement sur les tests cutanés (prick-test et test intradermique à lecture immédiate pour les réactions immédiates, test intradermique à lecture retardée et patch-test pour les réactions retardées), mais les tests *in vitro* (dosage des IgE spécifiques, test d'activation des basophiles, test de transformation lymphocytaire) sont de plus en plus développés. Lorsqu'un de ces tests est positif, le diagnostic d'hypersensibilité allergique au médicament est posé et la réintroduction du médicament est contre-indiquée.

(iii) Les symptômes sont-ils reproductibles lors de la réintroduction du médicament ? Il s'agit alors de réintroduire le médicament au cours d'un test de réintroduction ou *challenge au médicament* : le médicament en cause est administré, en l'absence de cofacteurs pouvant favoriser une réaction d'hypersensibilité. Une récurrence des symptômes lors du challenge pose le diagnostic d'hypersensibilité au médicament.

Ces définitions sont celles utilisées dans l'article faisant l'objet de cette thèse. Il convient néanmoins de souligner que des controverses postérieures aux recommandations de 2014 existent, dans le domaine des hypersensibilités aux antibiotiques, et notamment des β -lactamines, qui sont pourtant les antibiotiques les plus étudiés (Torres et al., 2019). Elles portent sur l'intérêt et la pratique des tests cutanés, notamment dans les cas non sévères de d'hypersensibilité, les hypersensibilités non immédiates et les hypersensibilités aux antibiotiques autres que les β -lactamines pour lesquelles la sensibilité des tests cutanés n'est pas établie, la place des tests *in vitro* de diagnostic, ou encore la prise en charge des hypersensibilités. Ces points ne sont pas encore tranchés, ce qui illustre la difficulté de mettre en place des définitions claires correspondant à la réalité scientifique.

La distinction du caractère allergique ou non allergique des hypersensibilités trouve son intérêt dans les différences de prise en charge selon les situations. Si l'antibiotique responsable d'une hypersensibilité est généralement contre-indiqué (Farnam et al., 2012), cela peut être problématique dans la population MV où les traitements antibiotiques sont indispensables et fréquents, et où le nombre de molécules disponibles est restreint. Les réactions d'hypersensibilité non allergique sont en fait rarement sévères, alors que les hypersensibilités allergiques présentent davantage de risques de récidiver sous des formes plus sévères (Ben-Said et al., 2015; Buonomo et al., 2010) ; en l'absence d'allergie et en cas de nécessité, il peut ainsi être acceptable d'administrer un antibiotique auquel un patient MV a une hypersensibilité. Néanmoins, des adaptations du traitement antibiotique sont possibles afin de réduire les symptômes. Ce sont la diminution de la vitesse de perfusion du médicament, et la prémédication par un traitement anti-allergique comme un antihistaminique (Farnam et al., 2012; Macy et al., 2017). C'est typiquement le traitement préventif du Red-Man-Syndrome provoqué par la vancomycine (Sivagnanam and Deleu, 2003). Enfin, soulignons que dans certaines situations d'hypersensibilité allergique, un

antibiotique indispensable pourrait être administré selon un protocole de désensibilisation (Cernadas et al., 2010; Legendre et al., 2014).

Prévalence des hypersensibilités dans la population générale : données de la littérature médicale

L'étude de la littérature médicale révèle la pauvreté des données concernant les réactions d'hypersensibilité dans la population générale. Sont rapportées plus fréquemment les données concernant les réactions indésirables au cours des traitements, de manière globale. Par ailleurs, les seules données disponibles proviennent des hôpitaux, et concernent donc uniquement les patients hospitalisés et les patients consultant aux urgences, produisant un biais de sélection de la population étudiée. Enfin, il faut souligner que, du fait du manque de rigueur ou de connaissance des définitions précédemment détaillées, il est très difficile de faire la distinction, dans la littérature, entre les suspicions d'hypersensibilités et les hypersensibilités confirmées (par test cutané et/ou test de réintroduction), et encore davantage entre les hypersensibilités allergiques (test cutané positif) et non allergiques.

On retient d'une méta-analyse américaine que l'incidence globale des réactions indésirables aux médicaments chez les patients hospitalisés est de 15.1% (Lazarou et al., 1998). Dans une étude française réalisée en service d'urgences, 6.1% des admissions en hospitalisation étaient dues à une réaction indésirable à un médicament (Olivier et al., 2002).

Les études cliniques portant sur l'exploration allergologique des suspicions d'hypersensibilité aux antibiotiques sont souvent limitées aux β -lactamines, voire aux seules pénicillines. Aux Etats-Unis, une revue rapporte une prévalence des hypersensibilités aux pénicillines de 0.5 à 2% (Shenoy et al., 2019). Parmi les personnes ayant eu une hypersensibilité à une pénicilline, seuls 5 à 20% ont des tests cutanés positifs (Caubet et al., 2011; Rubio et al., 2012; Salkind et al., 2001), éliminant le diagnostic d'allergie dans 80 à 95% des cas. Enfin, moins de 10% des symptômes sont reproductibles lors d'un test de réintroduction (Apter et al., 2004; Caubet et al., 2011), éliminant une hypersensibilité dans plus de 90% des cas.

Ces études confirment l'importance d'explorer de manière rigoureuse les réactions suspectes d'hypersensibilité, afin de ne pas surdiagnostiquer une allergie aux antibiotiques.

Problématique du travail de thèse

En résumé, nous relevons les éléments suivants :

(i) Les patients atteints de MV reçoivent fréquemment des antibiotiques pour des infections bactériennes, et un diagnostic d'hypersensibilité (*a fortiori* allergique) induit une augmentation de la morbidité liée à l'infection ;

(ii) Le diagnostic d'hypersensibilité est souvent porté par excès. Dans la population générale, on estime que plus de 90% des suspicions d'hypersensibilité pourraient être exclues ;

(iii) Les patients atteints de MV sont exposés à des cofacteurs favorisant la survenue des hypersensibilités : infections virales et bactériennes, inflammation chronique, polymédication, fièvre, stress...

Ainsi se pose la problématique suivante : *la prévalence des hypersensibilités aux antibiotiques est-elle plus grande dans la population MV que dans la population générale, nécessitant des spécificités dans leur prise en charge ?* Les données de la littérature dans cette population, présentées dans le chapitre suivant, sont peu nombreuses et contradictoires ; elles sont aussi difficile d'interprétation, pour les raisons présentées précédemment et ayant trait aux différences de définitions des hypersensibilités. Il nous est donc apparu important de mettre en place une étude observationnelle sur la population MV suivie au Centre de Référence et de Compétence de la MV (CRCM) de Lyon en distinguant les suspicions d'hypersensibilité et les hypersensibilités prouvées, et si possible les réactions allergiques et non allergiques.

Prévalence des hypersensibilités aux antibiotiques dans la population MV : données de la littérature médicale

Dans la littérature médicale, huit études traitent de la prévalence des suspicions d'hypersensibilité aux antibiotiques dans la population MV. Parmi elles, la plupart n'incluent pas de tests allergologiques permettant de confirmer l'hypersensibilité, ni d'orienter vers l'origine allergique ou non allergique des réactions. Ces études sont résumées dans le tableau page 27. Du fait de l'absence de diagnostics clairs et des différences de définitions, il est impossible de réaliser une comparaison des chiffres obtenus. Ces études rapportent ainsi des prévalences « d'hypersensibilité » ou « d'allergie » plus élevées que celles rapportées dans la population générale.

L'étude de Caimmi et al (Caimmi et al., 2012) doit être considérée avec attention. Il s'agit d'une étude prospective dans laquelle étaient inclus les patients MV suivis au CRCM de Montpellier. Après la survenue d'une réaction suspecte d'allergie à une β -lactamine, une évaluation de l'anamnèse par un allergologue, puis des tests cutanés (prick-tests et tests intradermiques) et enfin un challenge médicamenteux étaient réalisés, permettant un diagnostic précis d'hypersensibilité allergique. Parmi les 171 patients MV suivis entre 1999 et 2009 dans ce centre, 23 (13.5%) ont présenté une réaction compatible avec une allergie à une β -lactamine, après avis d'un allergologue, et 22 ont accepté les tests cutanés et le challenge. Les résultats montrent une fréquence d'hypersensibilité allergique (test cutané positif) de 3/22 (13.6%) et une fréquence d'hypersensibilité confirmée par un challenge positif (le test cutané étant négatif) de 1/22 (4.5%), soit 4 hypersensibilités prouvées parmi 22 suspicions (18.1%). Enfin, pour 18/22 patients (81.9%), le diagnostic d'hypersensibilité était infirmé. Ces chiffres sont comparables à ceux rapportés de la population générale. Notons néanmoins que cette étude ne concernait que les réactions aux β -lactamines.

Parmi les études rétrospectives portant sur le sujet, deux revêtent un intérêt certain. Dans l'étude de Matar et al. (Matar et al., 2014), les auteurs se sont intéressés aux résultats des tests cutanés et des challenges médicamenteux chez des enfants MV ayant présenté une réaction « susceptible d'être une allergie » à une β -lactamine. Ils définissaient ces réactions comme celles ayant mené à une évaluation allergologique incluant les tests cutanés et le challenge. Parmi les 701 enfants suivis au CRCM de Paris-Necker, 8 ont été testés pour une

suspicion d'hypersensibilité à une β -lactamine (1.14%) et 5/8 (62.5%) avaient au moins un test positif (test cutané et/ou challenge). Malheureusement, les allergies (test cutané positif) n'étaient pas individualisées ; par ailleurs, la prévalence des réactions suspectes d'hypersensibilité était probablement sous-estimée, puisque les réactions non évaluées sur le plan allergologique n'étaient pas incluses. Enfin, l'étude portait uniquement sur les réactions au cours d'un traitement par β -lactamine.

Lhuissier et al. (Lhuissier et al., 2017) se sont également intéressés aux résultats des tests cutanés et challenges médicamenteux pour évaluer la prévalence des hypersensibilités confirmées et allergiques, parmi les 64 adultes MV suivis au CHU d'Angers. La prévalence des réactions suspectes d'hypersensibilité était de 18.8% (12 patients). Six patients (50%) avaient une hypersensibilité allergique (tests cutanés positifs) ; 2 patients (16.7%) avaient une hypersensibilité prouvée à un antibiotique (challenge positif) avec des tests cutanés négatifs (possibles hypersensibilités non allergiques). Il s'agit de la seule étude rapportant une prévalence d'allergies médicamenteuses plus grande dans la population MV que dans la population générale. A noter que sur les 23 réactions suspectes rapportées, 6 étaient associées à la prise de cotrimoxazole.

Finalement, les études publiées sur le sujet s'avèrent souvent incomplètes, que ce soit du fait de l'absence de tests allergologiques ou du fait de la considération des seules réactions au cours d'un traitement par β -lactamine. C'est pourquoi nous avons mis en place une étude observationnelle au sein du CRCM de Lyon. L'objectif principal était de déterminer la prévalence des hypersensibilités à un antibiotique suspectées et confirmées par un test de réintroduction dans la population MV ; les objectifs secondaires étaient de déterminer la part d'hypersensibilités allergiques sur la base des tests cutanés, ainsi que la responsabilité des différents antibiotiques dans les réactions. Cette étude a fait l'objet d'une soumission d'article au journal *Pediatric Allergy and Immunology* et les résultats seront présentés au *Pediatric Allergy and Asthma Meeting 2019* sous la forme d'une communication orale.

Etude	Effectif de la population MV étudiée	Réaction étudiée	Antibiotiques considérés	Prévalence de la réaction étudiée	Limites de l'étude
Koch et al, 1991 (Koch et al., 1991)	121	« Réaction d'hypersensibilité »	β -lactamines	62%	Uniquement β -lactamines ; Toutes les réactions sont considérées comme des hypersensibilités ; Pas de tests allergologiques.
Pleasants et al, 1994 (Pleasants et al., 1994)	90	« Possible réaction allergique » : réactions cutanées connues ou présumées allergiques (urticaires, exanthèmes morbilliformes généralisés, prurits généralisés) régressant à l'arrêt de l'ATB et ne pouvant être dues à d'autres causes / fièvres induites par les médicaments	β -lactamines par voie IV	28.8%	Uniquement β -lactamines ; Toutes les réactions cutanées ainsi décrites sont qualifiées de « possiblement allergiques » voire « allergiques » ; Pas de tests allergologiques.
Wills et al, 1998 (Wills et al., 1998)	53	« Réactions allergiques » définies par : (i) symptômes disparaissent à l'arrêt de l'ATB en cause, (ii) réaction antérieure rapportée, (iii) réintroduction de l'antibiotique induisant une réaction similaire ou (iv) tableau clinique typique (rash cutané, urticaire, angio-œdème, prurit ou pseudo-maladie sérique)	Tous les ATB	34%	Critères insuffisants pour parler d'allergie : pas de tests allergologiques ; Critères insuffisants pour parler d'hypersensibilité : pas de réintroduction systématique de l'ATB
Burrows et al, 2007 (Burrows et al., 2007)	150	« Réactions allergiques »	β -lactamines	36%	Uniquement β -lactamines ; Pas de tests allergologiques rapportés : toutes les réactions sont qualifiées d'allergiques, sans critères spécifiques.
Roehmel et al, 2014 (Roehmel et al., 2014)	100	« Hypersensibilité » : toutes réaction nécessitant une intervention médicale (diminution de la vitesse de perfusion, changement d'ATB, administration d'antihistaminiques ou de corticoïdes)	ATB par voie IV	60%	Uniquement ATB par voie IV ; Pas de tests allergologiques.

Tableau 1 : études rétrospectives traitant de la prévalence des réactions de type « hypersensibilités » chez les patients souffrant de mucoviscidose.

ATB = antibiotique ; IV = intraveineuse.

Article

Low frequency of allergic hypersensitivity to antibiotics in cystic fibrosis patients

Camille BRAUN^{1,2,3}, Philippe REIX^{2,4}, Isabelle DURIEU^{1,5}, Raphaele NOVE-JOSSERAND⁵, Stéphane DURUPT⁵, Camille OHLMANN², Catherine MAINGUY², Jean-François NICOLAS^{1,3,6}, Audrey NOSBAUM^{1,3,6*}, Virginie JUBIN^{1,2*}

¹University of Lyon 1 Claude Bernard, Villeurbanne, France

²Pediatric Pulmonology and Allergology Department, Pediatric Cystic Fibrosis Center, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, Bron, France

³CIRI – Centre International de Recherche en Infectiologie (International Center for Infectiology Research), INSERM U1111, CNRS UMR 5308, Lyon, France

⁴UMR 5558 (EMET), CNRS, LBBE, University of Lyon, Villeurbanne, France

⁵Internal Medicine and Vascular Pathology Department, Adult Cystic Fibrosis Center, Groupement Hospitalier Lyon-Sud, Hospices Civils de Lyon, Pierre-Bénite, France

⁶Allergology and Clinical Immunology Department, Groupement Hospitalier Lyon-Sud, Hospices Civils de Lyon, Pierre-Bénite, France

*Equal contribution

Corresponding author:

Camille BRAUN, CIRI – Centre International de Recherche en Infectiologie, INSERM U1111, CNRS UMR 5308, 21 Avenue Tony Garnier, Lyon, France. Mel address: camille.braun@chu-lyon.fr

Highlights:

- The prevalence of antibiotic hypersensitivity in CF patients is comparable to that observed in the general population
- Only a small proportion of antibiotic hypersensitivity reactions are allergic and must lead to strict antibiotic avoidance.
- β -lactams are the most frequently involved antibiotics in these reactions, but attention must be paid to other molecules, especially cotrimoxazole.

Abbreviations: ABPA = allergic bronchopulmonary aspergillosis; BMI = body mass index; CF = cystic fibrosis; CFTR = cystic fibrosis transmembrane conductance receptor; CI = confidence interval; CTX = cotrimoxazole; FDE = Fixed Drug Eruption; FEV1 = forced expiratory volume in 1 second; HSR = hypersensitivity reaction; IDT = intradermal test; IV = intravenous; IgE = immunoglobulin E; SPT = skin prick-test.

Abstract

Background: Cystic fibrosis (CF) patients receive many antibiotic treatments for recurrent respiratory infections and frequently report antibiotic hypersensitivity reactions (HSRs).

Methods: In this retrospective study, medical records of CF patients were reviewed to clarify the clinical features, the culprit antibiotics and the prevalence of antibiotic HSRs in the CF population.

Results: From 601 CF patients, 95 “suspected antibiotic HSRs” occurred in 60 patients (prevalence of 10.0%). β -lactams were the most common inducers but cotrimoxazole was also frequently involved. 76 of 95 suspected HSRs were assessed by allergy work-up including skin tests (43/76 reactions) and/or drug reintroduction as a full course of the culprit antibiotic (73/76 reactions). From the 43 HSRs that were skin tested, only 3 were “allergic” based on positive skin tests and were not subjected to drug readministration. All the other 73 “suspected HSRs” received a full course of the culprit antibiotic: HSR symptoms recurred in 10/73 cases and therefore were considered as “confirmed antibiotic HSRs”; for the remaining 63 “suspected HSRs” that did not relapse after drug readministration, the diagnosis of antibiotic HSRs was excluded. In summary, 13/76 suspected HSRs were confirmed as antibiotic HSRs among which 3 were allergic.

Conclusion: The prevalence of suspected and confirmed antibiotic HSRs and antibiotic allergy in CF patients appears similar to that reported in the general population. Of note, most of the suspected antibiotic HSRs are not confirmed after allergology work-up. A complete allergy work-up appears therefore crucial to make a correct diagnosis and to avoid unnecessary contra-indication of major antibiotics.

Keywords: allergy work-up; antibiotics; cystic fibrosis; hypersensitivity.

Introduction

Drug hypersensitivity reactions (HSRs) are frequent adverse drug reactions defined as reactions “that clinically resemble allergy”¹. Among them, distinction must be made between allergic and non-allergic HSRs². Allergic HSR is mediated by drug-specific adaptive immunity including the production of drug-specific immunoglobulin (Ig)E leading to major activation of mast cells and basophiles (IgE-mediated allergy) or the proliferation and activation of drug-specific T cells (non-IgE-mediated allergy)². In non-allergic HSRs, the immune response to drug is non-specific, although similarities exist, such as mast cell degranulation in immediate reactions³. Distinction is important because drug-specific mechanisms (allergic HSRs) are responsible for more severe reactions and must lead to strict avoidance of the culprit drug, whereas patients with non-allergic HS can usually receive the drug if needed, with some precautions⁴. Thus a complete allergy work-up, including at least skin tests and drug challenge must be carried out when a HSR occurs¹.

In patients with cystic fibrosis (CF), antibiotics are used to treat infectious respiratory exacerbations or to eradicate pathogens, which chronically infect their airways. Notably, airway infection by *Pseudomonas aeruginosa*, occurring in 44.6% of CF patients in 2017⁵, is considered as an important step in the disease. The frequent resistance of *P. aeruginosa*⁶ requires the use of broad spectrum antibiotics, limiting the therapeutic arsenal to a few molecules. Thus, a diagnosis of allergy to one of these antibiotics may be detrimental for CF patients. Unnecessary antibiotic exclusion after HSR without confirmed diagnosis of allergy may lead to suboptimal treatment and increased socio-economic impact⁷⁻⁹.

While some studies have reported a higher prevalence of suspected antibiotic HSRs in the CF population (up to 60%)¹⁰⁻¹⁴, others have suggested the same prevalence as in the general population (less than 20%)^{15,16}. However, most of these studies limited their observation to β -

lactams. In addition, only 2 studies included the results of the allergy work-up necessary to confirm HSR diagnosis and discriminate allergic and non-allergic HSRs^{15,16}. In this context, the aim of our study was to analyze the suspected antibiotic HSRs in a cohort of both child and adult CF patients in order to define the clinical features, the antibiotics involved and the allergic or non-allergic nature of the reactions.

Patients and methods

We conducted a retrospective study in the CF reference and competence center in Lyon, France. The cohort was obtained using the words “intolerance”, “hypersensitivity” and “allergy” in the search algorithm of our medical file system. The collected data were analyzed anonymously. The study was approved by the ethics committee of Lyon University Health Center and the National Commission for Data Protection and Liberties (2018/08/24).

Selection of CF patients. In order to estimate the prevalence of suspected HSRs in the CF population, all CF patients followed in the center between January 2012 and August 2018, who had a history of suspected HSR during an antibiotic treatment, were included in the study. Each HSR was considered individually, even if several HSRs occurred in the same CF patient. We then excluded any suspected HSRs which were not assessed by a full course reintroduction of the culprit antibiotic, which is the diagnosis test of HSR.

Allergic and non-allergic HSR. Following international consensus¹, a reaction that looked like an allergy was named “suspected HSR”. The distinction between an allergic and a non-allergic origin was based on the involvement of a drug-specific immune response or not, respectively. Thus, “allergic HSR” was diagnosed by compatible clinical outcomes without alternative diagnosis and positive skin tests (prick-test [SPT] and/or intradermal test [IDT] with reading at 30 minutes for IgE-mediated allergy and IDT and/or patch-test with reading at 48-72 hours for non-IgE-mediated allergy)¹. In cases of negative skin tests or if skin tests were not available, the recurrence of the reaction during the antibiotic full course led to the diagnosis of “non-allergic HSR” and “confirmed HSR” (with no idea of the allergic or non-allergic origin),

respectively¹. Finally, in cases of negative skin tests without recurrence of the reaction after antibiotic full course, the diagnosis of HSR was excluded¹.

Immediate and non-immediate HSRs. HSR was considered as “immediate” if the reaction occurred within the hour after the antibiotic course and as “non-immediate” if it occurred later¹.

Data on HSRs. For every reaction, we collected: (i) the offending antibiotic name and its class, route of administration [oral or intravenous (IV)], (ii) the delay of onset of the HSR after the treatment initiation, (iii) the clinical symptoms: type of skin symptoms [pruritus, urticaria, exanthema, fixed drug eruption (FDE)], systemic involvement (gastrointestinal, respiratory, cardiovascular or neurologic symptoms), duration of skin symptoms. For immediate reactions, the Ring and Messmer grade 1 to 4¹⁷ was collected to evaluate severity.

For each HSR, we collected age, anthropometrical parameters (body weight, height and body mass index [BMI], expressed for children as Z-score for age and height using the World Health Organization references, available on www.who.int), forced expiratory volume in 1 second (FEV1) expressed as Z-score¹⁸, the bacteriologic and Aspergillus status of the patient. We also collected BMI and mean FEV1 one year before the HSR onset. We documented if the patient, when the reaction occurred, had an exocrine pancreatic insufficiency, diabetes and/or CF liver disease, if he was treated with systemic corticosteroids and had already reacted during another drug course. We reported the number of oral and intravenous antibiotic courses over the previous year.

For each patient, we also collected gender, type of *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance receptor) mutation, and atopic history.

Allergy work-up. We collected the results of skin prick-test (SPT) and antibiotic reintroduction. This was made by studying medical records of subsequent infectious exacerbations. We only considered complete antibiotic reintroduction, in terms of length of treatment and dosage of antibiotic.

Definitions. Exocrine pancreatic insufficiency was considered if the patient received pancreatic enzyme supplements, CF liver disease if he received ursodeoxycholic acid and diabetes if he received insulin therapy.

Chronic bacterial colonization was defined by positive cytobacteriological testing of expectorated sputum to the same germ three times over the previous six months. Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) was considered according to Agarwal et al definition¹⁹.

Statistical analysis. Statistical descriptions were performed using the R software (version 3.3.2, <http://www.R-project.org>). The characteristics of CF patients and reactions were described using absolute and relative frequencies for categorical variables, and mean (\pm standard derivation) for quantitative variables.

Non-parametric Wilcoxon tests were performed to compare quantitative outcomes among the different subgroups. For influence of qualitative outcomes, Fisher's exact tests were performed.

Results

Figure 1 summarizes the diagnosis flowchart for suspected antibiotic HSRs in our cohort.

CF cohort inclusion. Between January 2012 and August 2018, 601 patients were followed in the pediatric and adult CF centers in Lyon. Among them, 60 underwent 95 suspected antibiotic HSRs, giving a prevalence of 10.0% and a frequency of 15.8 suspected reactions for 100 CF patients. We finally considered 76 HSRs (for 49 CF patients) which received a complete allergology work up and/or the reintroduction of a full course of the culprit antibiotic.

CF cohort description. Clinical features of the patients for the 76 reactions are reported in Table 1. Briefly, there were more females than males (ratio females/males = 1.21) and as many underage patients (< 18 years old) as adult patients (\geq 18 years old); the majority of them carried at least one Δ F508 mutation (87.4%). Suspected HS patients had a BMI slightly over the expected value, but all of them had at least one CF-related complication, i.e. exocrine pancreatic insufficiency.

Suspected antibiotic HSRs. Suspected HSR features are reported in Table 2. Briefly, the most frequent type of reaction was urticaria (38/76, 50.0%). Others were isolated pruritus, exanthema and fixed drug eruption. Systemic symptoms occurred in 16/76 suspected HSRs (21.1%). Based on the chronology between drug administration and reported clinical signs when available, 29/76 suspected HSRs (38.2%) were immediate and 8/76 (10.5%) non-immediate. Concerning the HSR severity, 12 immediate reactions were grade 2 or more in the Ring and Messmer classification (15.8% of suspected HSRs).

Allergy assessment. Skin tests were performed for 43/76 reactions: SPTs and IDTs were performed for all of them (Figure 1). Three were positive at immediate reading, leading to the diagnosis of allergic antibiotic HSR (3/76; 4.0% of suspected HS). Patch-tests were performed for only 8 of them and were all negative. In the remaining 40 reactions with negative skin tests, the suspected antibiotic was re-administered as a full antibiotic course resulting in either: (i) a non-severe recurrence of the HSR in 8 cases, leading to the diagnosis of non-allergic HSR (8/76; 10.5% of suspected HS); (ii) an excellent tolerance for 32 reactions excluding the diagnosis of HSR.

For the 33/76 reactions that did not receive skin tests, a full course of the suspected antibiotic was completed with the following results (Figure 1): (i) recurrence of the reaction in 2 cases, confirming the diagnosis of antibiotic HSR (2/76; 2.6% of the suspected HS); (ii) absence of reaction in 31 cases, excluding the diagnosis of HSR.

In summary, among 76 suspected antibiotic HSRs, only 13 were confirmed HSRs: 3 allergic, 8 non-allergic and 2 without final distinction between allergic and non-allergic origin. In contrast, 63/76 suspected HSRs were not confirmed.

Antibiotic involvement. Table 3 reports the antibiotics involved in suspected HSRs. As expected, the most frequently ones were β -lactams, involved in 64.5% of the suspected HSRs. Cotrimoxazole (CTX) was also frequently associated, in 18.4% of suspected HSRs. Of note, suspected HSRs occurred during IV treatment in 67.1% of the cases.

Among the 3 allergic HS, two were β -lactam allergies and one a vancomycin allergy.

Predictive clinical features of drug tolerance. We then sought to define predictive clinical features for future HSRs. To this end, we compared the clinical features of patients with a final

diagnosis of HSR and those for whom the diagnosis of HSR was excluded (Table 4). We did not find any significant difference either in CF-related clinical features (type of mutation, FEV1, BMI at reaction and one year before, CF complications), or in the clinical presentation of the reactions and antibiotic features.

Discussion

We conducted a retrospective study in 601 CF patients. In this population, the prevalence of suspected HSRs was 10.0% but allergy was confirmed in only 3.9% of these reactions. As expected, β -lactams were the antibiotics the most frequently involved in suspected HSRs (64.5%) but CTX was also often involved (18.4%).

Reaction labelling. In the present study, the definitions of suspected, confirmed, allergic and non-allergic HSRs were based on the most recent international guidelines¹. Notably, a reaction that resembles allergy was a “suspected HSR”, and the diagnosis confirmation was based on a positive drug provocation test¹, meaning that the symptoms were reproducible². Moreover, the distinction between allergic and non-allergic HSR was based on a positive or negative skin test, respectively¹. This distinction is important because their management is different. Indeed, strict drug avoidance is necessary only in cases of allergic HSR. In cases of non-allergic HS, the risk of severe reaction is lower, and the culprit antibiotic may be generally administered with adaptation of the protocol (parenteral antibiotic delivery rate decrease) or administration of antihistamines⁴. Thus, allergy assessment appears necessary after the occurrence of a suspected antibiotic HSR.

Comparison of HSR prevalence in different populations. Many studies have reported higher prevalence of antibiotic HSRs in CF patients than in the general population (up to 60%^{15,16,20} versus 15.3%²¹). Of note, these previous studies called “HSRs” all the reactions that looked like an allergy, regardless of the results of antibiotic challenge or reintroduction. In our cohort of 601 CF patients, the prevalence of suspected antibiotic HSRs was 10.0%, the prevalence of confirmed HSRs was 2.2% and the prevalence of allergic HSRs was 0.5%. All

these figures are close to those reported in the general population^{21,22}. This result is congruent with two previous studies considering complete allergy work-up in CF population^{15,16}. Other studies did not report results of allergy assessment and then proposed unnecessary antibiotic avoidance. The small proportion of allergy among the suspected HSRs reinforces the message that allergy assessment in those reacted patients is necessary^{1,23,24}.

Allergy assessment. In our study, 33/76 suspected HSRs were not assessed by skin tests, but directly with drug reintroduction. Of note, only two reintroductions led to the recurrence of HSR, without any severity signs. More and more studies highlight the possibility, in patients with low risk of allergy, of directly carrying out drug challenge/reintroduction without skin tests, notably when the suspected HSR was non-immediate skin exanthema²⁵⁻²⁸. Our results confirm this, and in addition the fact that CF patients are not specifically at risk of allergy, according to the prevalence in our CF cohort.

Moreover, our study provides the results of full course reintroductions of the culprit antibiotics and not only the results of drug challenge, as recommended¹. This is key information for the confirmation or exclusion of antibiotic HS because some HSRs occur after several days of treatment²⁹. Furthermore, the full course reintroductions in our CF cohort were carried out in the same conditions as when HSR occurred, i.e. during infectious CF exacerbation which is considered as a cofactor contributing to HSRs. Thus, this protocol seems to be the most appropriate for HS assessment²⁴.

CTX-induced HS. Most of the reactions occurred during β -lactam treatment, as previously described²⁴. As a new finding, in our study, 18.4% of HSRs were induced by CTX, whereas the prevalence of CTX-induced HSRs is 2 to 9% in the general population^{24,30}. This reflects another

population with a high prevalence of CTX-induced HS: the HIV-infected population. In this population, the prevalence of CTX-induced HSRs reaches up to 60%³¹. This high prevalence is thought to be linked to changes in the oxidative metabolism of HIV-infected cells leading to increased sensitivity to CTX metabolite sulfonamide hydroxylamine³² and direct cellular toxicity of CTX nitroso metabolites³³. Similar redox imbalance has been highlighted in *CFTR* defective cells. This redox imbalance is worsened by the lower absorption of fat-soluble antioxidant vitamins by CF patients³⁴. Thus, a metabolism mechanism might explain the higher frequency of CTX-induced HS.

Study limitations. The main limitation of our study is that it was retrospective, leading to lack of important data. Prospective studies are needed to overcome these limitations. Moreover, that would lead to more rigorous allergy assessment of HSRs, following standardized work-up.

Conclusion

A complete allergy assessment is necessary to reduce the unnecessary avoidance of potentially important antibiotics. Of note, β -lactams provided most of the HSRs, but CTX was also frequently involved. A link with the *CFTR* defect, inducing an oxidative stress, is a possible explanation and should be explored.

Acknowledgement

The authors would like to thank Marie Perceval for her help in data acquisition.

Bibliography

1. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420-437. doi:10.1111/all.12350
2. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):832-836. doi:10.1016/j.jaci.2003.12.591
3. Zhang B, Li Q, Shi C, Zhang X. Drug-Induced Pseudoallergy: A Review of the Causes and Mechanisms. *Pharmacology*. 2018;101(1-2):104-110. doi:10.1159/000479878
4. Farnam K, Chang C, Teuber S, Gershwin ME. Nonallergic drug hypersensitivity reactions. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;159(4):327-345. doi:10.1159/000339690
5. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation patient registry: 2017 Annual Data Report. 2018.
6. Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND. Antibacterial-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical Impact and Complex Regulation of Chromosomally Encoded Resistance Mechanisms. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(4):582-610. doi:10.1128/CMR.00040-09
7. van Dijk SM, Gardarsdottir H, Wassenberg MWM, Oosterheert JJ, de Groot MCH, Rockmann H. The High Impact of Penicillin Allergy Registration in Hospitalized Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(5):926-931. doi:10.1016/j.jaip.2016.03.009
8. Sastre J, Manso L, Sanchez-García S, Fernández-Nieto M. Medical and economic impact of misdiagnosis of drug hypersensitivity in hospitalized patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):566-567. doi:10.1016/j.jaci.2011.09.028
9. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *Lancet Lond Engl*. 2019;393(10167):183-198. doi:10.1016/S0140-6736(18)32218-9
10. Burrows JA, Nissen LM, Kirkpatrick CMJ, Bell SC. Beta-lactam allergy in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2007;6(4):297-303. doi:10.1016/j.jcf.2006.11.001
11. Roehmel JF, Schwarz C, Mehl A, Stock P, Staab D. Hypersensitivity to antibiotics in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2014;13(2):205-211. doi:10.1016/j.jcf.2013.10.002
12. Parmar J, Nasser S. Antibiotic allergy in cystic fibrosis. *Thorax*. 2005;60(6):517-520. doi:10.1136/thx.2004.027953
13. Pleasants RA, Walker TR, Samuelson WM. Allergic reactions to parenteral beta-lactam antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 1994;106(4):1124-1128.
14. Koch C, Hjelt K, Pedersen SS, et al. Retrospective Clinical Study of Hypersensitivity Reactions to Aztreonam and Six Other β -Lactam Antibiotics in Cystic Fibrosis Patients Receiving Multiple Treatment Courses. *Rev Infect Dis*. 1991;13(Supplement_7):S608-S611. doi:10.1093/clinids/13.Supplement_7.S608
15. Matar R, Le Bourgeois M, Scheinmann P, de Blic J, Ponvert C. Beta-lactam hypersensitivity in children with cystic fibrosis: A study in a specialized pediatric center for cystic fibrosis and drug allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(1):88-93. doi:10.1111/pai.12154

16. Caimmi S, Sanfiorenzo C, Caimmi D, Bousquet P-J, Chiron R, Demoly P. Comprehensive allergy work-up is mandatory in cystic fibrosis patients who report a history suggestive of drug allergy to beta-lactam antibiotics. *Clin Transl Allergy*. 2012;2:10. doi:10.1186/2045-7022-2-10
17. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet Lond Engl*. 1977;1(8009):466-469.
18. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: The global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-1343. doi:10.1183/09031936.00080312
19. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: Review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2013;43(8):850-873. doi:10.1111/cea.12141
20. Roehmel JF, Schwarz C, Mehl A, Stock P, Staab D. Hypersensitivity to antibiotics in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2014;13(2):205-211. doi:10.1016/j.jcf.2013.10.002
21. Macy E, Poon K-Y T. Self-reported Antibiotic Allergy Incidence and Prevalence: Age and Sex Effects. *Am J Med*. 2009;122(8):778.e1-778.e7. doi:10.1016/j.amjmed.2009.01.034
22. Rubio M, Bousquet P-J, Gomes E, Romano A, Demoly P. Results of drug hypersensitivity evaluations in a large group of children and adults. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(1):123-130. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03887.x
23. Torres MJ, Romano A, Celik G, et al. Approach to the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: Similarities and differences between Europe and North America. *Clin Transl Allergy*. 2017;7. doi:10.1186/s13601-017-0144-0
24. Macy E, Romano A, Khan D. Practical Management of Antibiotic Hypersensitivity in 2017. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):577-586. doi:10.1016/j.jaip.2017.02.014
25. Bourke J, Pavlos R, James I, Phillips E. Improving the Effectiveness of Penicillin Allergy De-labeling. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(3):365-374.e1. doi:10.1016/j.jaip.2014.11.002
26. Mill C, Primeau M-N, Medoff E, et al. Assessing the Diagnostic Properties of a Graded Oral Provocation Challenge for the Diagnosis of Immediate and Nonimmediate Reactions to Amoxicillin in Children. *JAMA Pediatr*. 2016;170(6):e160033. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.0033
27. Vezir E, Dibek Misirlioglu E, Civelek E, et al. Direct oral provocation tests in non-immediate mild cutaneous reactions related to beta-lactam antibiotics. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(1):50-54. doi:10.1111/pai.12493
28. Tucker MH, Lomas CM, Ramchandrar N, Waldram JD. Amoxicillin challenge without penicillin skin testing in evaluation of penicillin allergy in a cohort of Marine recruits. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):813-815. doi:10.1016/j.jaip.2017.01.023
29. Pichler WJ, Hausmann O. Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic, p-i, and Pseudo-Allergic Forms. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;171(3-4):166-179. doi:10.1159/000453265

30. Thong BY-H, Tan T-C. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(5):684-700. doi:10.1111/j.1365-2125.2010.03774.x
31. Phillips E, Mallal S. Drug hypersensitivity in HIV. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7(4):324-330. doi:10.1097/ACI.0b013e32825ea68a
32. Arp J, Rieder MJ, Urquhart B, et al. Hypersensitivity of HIV-1-Infected Cells to Reactive Sulfonamide Metabolites Correlated to Expression of the HIV-1 Viral Protein Tat. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;314(3):1218-1225. doi:10.1124/jpet.105.085050
33. Chaponda M, Pirmohamed M. Hypersensitivity reactions to HIV therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(5):659-671. doi:10.1111/j.1365-2125.2010.03784.x
34. Galli F, Battistoni A, Gambari R, et al. Oxidative stress and antioxidant therapy in cystic fibrosis. *Biochim Biophys Acta BBA* Molecular Basis Dis. 2012;1822(5):690-713. doi:10.1016/j.bbadis.2011.12.012

Figure 1. Diagnosis flowchart of antibiotic hypersensitivity reactions in cystic fibrosis patients.
 HSR = hypersensitivity reaction

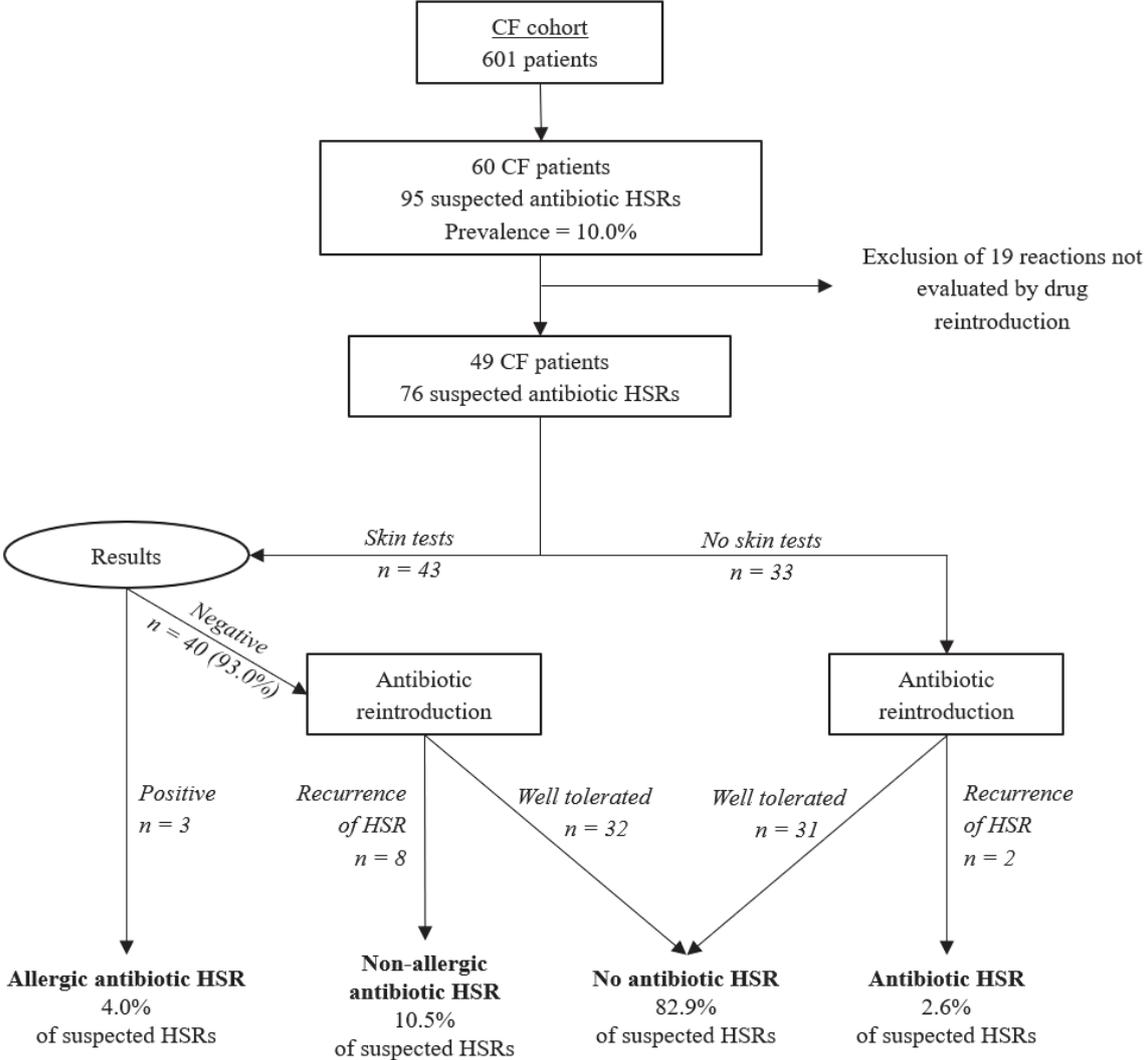


Table 1. Cystic fibrosis patient features at time of antibiotic hypersensitivity

Gender, n (%)	
- Male	43 (45.3%)
- Female	52 (54.7%)
Child (< 18 years)	46 (48.4%)
Adult (≥ 18 years)	49 (51.6%)
Mutation, n (%)	
- Homozygous Δ F508/ Δ F508	44 (46.3%)
- Heterozygous Δ F508/other	39 (41.1%)
- Other mutations	12 (12.6%)
BMI at the reaction in children (mean Z-score \pm sd)	-0.80 (1.0)
BMI at the reaction in adults (mean \pm sd)	17.4 (3.6)
BMI a year earlier in children (mean Z-score \pm sd)	-0.94 (0.9)
BMI a year earlier in adults (mean \pm sd)	17.7 (3.0)
<i>CF complications (n = 88, NR = 7), n (%)</i>	
Exocrine pancreatic insufficiency	88 (100%)
Diabetes	28 (31.8%)
CF liver disease	17 (19.3%)
Chronic <i>Staphylococcus aureus</i> colonization	23 (26.1%)
Chronic <i>Pseudomonas aeruginosa</i> colonization	48 (54.5%)

sd: standard deviation; BMI: body mass index; CF: cystic fibrosis; HS: hypersensitivity; NR: non-reported.

Table 2. Clinical description of hypersensitivity reactions in cystic fibrosis patients. Data are expressed in number (% of HSRs, from 76 reactions).

HSR symptoms and signs, n (% of total reactions)	
- Urticaria	38 (50.0%)
- Pruritus	6 (8.0%)
- Exanthema	1 (1.3%)
- Fixed drug eruption	3 (3.9%)
- Missing data	28 (36.9%)
- Systemic symptoms (dyspnea, abdominal pain, emesis, subjective and objective confusion, fever, hypotension)	16 (21.1%)
Delay from antibiotic initiation, n (% of total reactions)	
- < 6 hours	14 (18.4%)
- < 24 hours	5 (6.6%)
- 1 to 9 days	21 (27.6%)
- > 10 days	10 (13.1%)
- Missing data	26 (34.3%)
HSR type and severity[†], n (% of total reactions)	
- Immediate	29 (38.2%)
○ Grade 1 [‡]	17 (58.6%)
○ Grade 2 [‡]	8 (27.6%)
○ Grade 3 [‡]	4 (13.8%)
○ Epinephrine injection	2 (6.9%)
- Non-immediate	8 (10.5%)
- Missing data	39 (51.3%)

[†]based on time since the last medication and clinical description

[‡]according to Ring and Messmer classification¹⁷

HSR: hypersensitivity reaction.

Table 3. Antibiotics involved in hypersensitivity in cystic fibrosis patients. Data are expressed in number (% of HSRs, from 76 reactions)

	Total n (% of all reactions)	Allergic HSRs n (% of the suspected HSRs due to this antibiotic)
B-lactams	49 (64.5%)	2 (39.2%)
Tazocillin	18 (23.7%)	1 (5.5%)
Ceftazidime	18 (23.7%)	
Amoxicillin	3 (3.9%)	
Cefpodoxime	1 (1.3%)	
Imipenem	1 (1.3%)	
Meropenem	6 (8.0%)	
Oxacillin	1 (1.3%)	1 (100%)
Ticarcillin	1 (1.3%)	
Cotrimoxazole	14 (18.4%)	
Azithromycin	1 (1.3%)	
Ciprofloxacin	6 (8.0%)	
Vancomycin	2 (2.6%)	1 (50.0%)
Linezolid	1 (1.3%)	
Doxycycline	1 (1.3%)	
Teicoplanin	1 (1.3%)	
Pristinamycin	1 (1.3%)	

HSR: hypersensitivity reaction

Table 4. Comparison of clinical data of CF patients, regarding the diagnosis or the exclusion of HSR. Data are expressed in mean (standard deviation) or number (% of population).

Diagnosis	Confirmed HSR n = 13	Excluded HSR n = 63	p-value
<i>General clinical features</i>			
Age (years)	20.2 (10.9)	17.2 (9.1)	0.30 [‡]
Gender			1 [†]
- Male	9 (69.2%)	29 (46.0%)	
- Female	5 (38.5%)	34 (54.0%)	
<i>CF-related clinical features</i>			
Mutation			0.32 [‡]
- Homozygous Δ F508/ Δ F508	5 (38.5%)	31 (49.2%)	
- Heterozygous Δ F508/other	6 (46.1%)	24 (38.1%)	
- Other mutations	2 (15.4%)	8 (12.7%)	
FEV1 (Z-score for height and age)	-3.3 (2.1)	-3.6 (1.7)	0.87 [‡]
Mean FEV1 over past year (Z-score for height and age)	-2.9 (1.8)	-3.4 (1.7)	0.50 [‡]
BMI (Z-score, children < 18 years)	-0.60 (0.9)	-0.99 (1.2)	0.36 [‡]
BMI one year before (Z-score, children < 18 years)	-0.73 (0.5)	-1.15 (1.16)	0.45 [‡]
BMI (adults > 18 years)	19.0 (3.2)	18.3 (5.4)	0.07 [‡]
BMI one year before (adults > 18 years)	19.2 (3.3)	19.6 (2.4)	0.12 [‡]
Nb of antibiotic courses over previous year	1.3 (1.0)	4.0 (2.3)	0.17 [‡]
ABPA	0	2 (3.2%)	1 [†]
Chronical colonization of airways	7 (53.8%)	33 (52.4%)	0.68 [‡]
Corticosteroid treatment	6 (46.1%)	13 (20.6%)	0.51 [‡]
Diabetes	5 (38.5%)	20 (31.7%)	1 [†]
CF liver disease	2 (15.4%)	14 (22.2%)	0.49 [‡]
<i>Antibiotic course features</i>			
Mode of administration			0.35 [‡]
- IV	11 (84.6%)	41 (65.1%)	
- Oral	2 (15.4%)	22 (34.9%)	
Continuous course	3 (23.1%)	6 (9.5%)	0.35 [‡]
<i>Clinical features of HSRs</i>			
Face lesions	3 (23.1%)	23 (36.5%)	0.33 [‡]
Systemic involvement	1 (10.0%)	14 (22.2%)	0.68 [‡]

[†]Fisher's exact test; [‡]non-parametric Wilcoxon test. FEV1: forced expiratory volume in 1 second; FVC: forced vital capacity; BMI: body mass index; Nb: number; ABPA: Allergic bronchopulmonary aspergillosis; IV: intravenous; HSR: hypersensitivity reaction

Discussion

Nous avons mené une étude rétrospective afin d'évaluer la prévalence des hypersensibilités dans la population MV. Pour cela, nous avons étudié les dossiers des 601 patients MV suivis au CRCM de Lyon et sélectionné ceux chez qui une réaction suspecte d'hypersensibilité à un antibiotique était rapportée. Trois messages principaux ressortent de nos résultats :

- i. La fréquence des réactions suspectes d'hypersensibilité aux antibiotiques dans la population MV est de 15.8 pour 100 patients, et la prévalence des réactions suspectes d'hypersensibilité est de 10.0% ; ces chiffres sont comparables à ceux retrouvés dans la population générale ;
- ii. Seules 17.1% des réactions suspectes ont été diagnostiquées « hypersensibilités » suite à la récurrence de la réaction lors de la réintroduction complète de l'antibiotique ou suite à un test cutané positif ; et 3.9% étaient considérées comme allergiques sur la base de tests cutanés positifs ;
- iii. Les β -lactamines sont les antibiotiques les plus fréquemment impliqués dans les réactions suspectes et dans les hypersensibilités confirmées, mais le cotrimoxazole est également souvent en cause (18.4% des réactions suspectes).

Ainsi, la démarche diagnostique face à une suspicion d'hypersensibilité à un antibiotique est identique dans la population MV et la population générale : une évaluation allergologique complète doit être réalisée, incluant une analyse de l'histoire clinique, des tests cutanés et une réintroduction de l'antibiotique en cause, afin d'exclure ou d'affirmer le diagnostic d'hypersensibilité allergique. Cela est capital, compte tenu du nombre restreint d'antibiotiques efficaces dans le traitement des infections respiratoires.

Notre étude est la première à considérer les suspicions d'hypersensibilité à tous les antibiotiques reçus par les patients MV et leur évaluation allergologique, en portant principalement notre attention à la réintroduction complète de l'antibiotique en cause. Nous abordons ici quelques points de discussion venant s'ajouter à la discussion de l'article.

Test de provocation et réintroduction de l'antibiotique en cause

Dans notre étude, le diagnostic d'hypersensibilité nécessitait une récurrence des symptômes au cours d'une réintroduction complète de l'antibiotique en cause, alors que le *gold-standard* est le challenge médicamenteux, d'après les recommandations internationales (Demoly et al., 2014). Pour rappel, le challenge médicamenteux, ou test de réintroduction du médicament, consiste en l'administration du médicament en cause en une ou plusieurs fois, sur quelques jours au maximum, et en l'absence de cofacteurs. Bien que nécessaire à l'élimination d'une allergie immédiate sévère, qui survient classiquement au cours des premières doses d'antibiotique administrées, le challenge pourrait être insuffisant dans le cadre de la MV pour diagnostiquer une hypersensibilité. En effet, les hypersensibilités, non allergiques surtout, sont favorisées par deux phénomènes :

- (i) La dose cumulée d'antibiotique administrée (Bjorker, 2007). Une réaction allergique immédiate (IgE-médiée) survient volontiers dans les premiers jours du traitement antibiotique (Legendre et al., 2014), tandis que l'accumulation d'antibiotique pendant plus d'une semaine peut favoriser les hypersensibilités non allergiques. S'agissant des réactions non IgE-médiées, le délai de survenue par rapport au début de la cure est moins discriminant.
- (ii) Les cofacteurs associés à la prise d'antibiotique, pouvant favoriser une hypersensibilité (Muñoz-Cano et al., 2017).

Or les patients MV ont des cures d'antibiotiques de longue durée, entre 15 et 21 jours habituellement (Chmiel et al., 2014), et ont donc un contact plus prolongé avec le même antibiotique que les patients traités dans la population générale. De nombreux cofacteurs des hypersensibilités médicamenteuses sont en outre associés à la MV : inflammation chronique, fièvre et surinfection au moment des décompensations respiratoires, stress, polymédication. Ainsi, la réintroduction complète d'un antibiotique au moment d'une nouvelle décompensation permet de se placer en « conditions réelles » d'administration de l'antibiotique chez le patient MV. Elle doit bien évidemment être réalisée en cas de négativité des tests cutanés et d'un challenge médicamenteux graduel, afin de diminuer le risque de survenue d'une réaction allergique IgE-médiée sévère au cours de la réintroduction complète de l'antibiotique.

Difficulté d'interprétation des tests cutanés

Les tests cutanés sont recommandés afin de mettre en évidence un mécanisme immunologique responsable d'une réaction suspecte à un antibiotique (Demoly et al., 2014). Deux situations rendent difficiles l'interprétation des tests cutanés : (i) l'absence de valeurs prédictives positives fiables, du fait de la contre-indication du challenge médicamenteux en cas de test cutané positif, (ii) les hypersensibilités non immédiates aux antibiotiques, pour lesquelles les tests cutanés ont des valeurs prédictives médiocres, et (iii) les hypersensibilités aux antibiotiques non β -lactamines, pour lesquelles les données de la littérature sont pauvres et les pratiques des tests cutanés non uniformisées.

On estime que, dans l'exploration des hypersensibilités immédiates aux pénicillines, la valeur prédictive négative des tests cutanés est de 97 à 99% (Fox and Park, 2011). A l'inverse, seuls 50% des patients ayant un test cutané positif auraient une récurrence des symptômes lors d'un challenge avec la pénicilline en cause (Salkind et al., 2001; Weiss and Adkinson, 1988) ; mais le challenge étant souvent évité en cas de test cutané positif, l'estimation de la valeur prédictive positive des tests cutanés n'est pas précise. Pour l'exploration des réactions non immédiates aux β -lactamines, la valeur des tests cutanés est médiocre (Romano et al., 2004). En effet, les tests cutanés peuvent être positifs même en cas d'hypersensibilité non allergique, si le mécanisme impliqué est lié au concept *p-i* (Pichler, 2019). C'est pourquoi de plus en plus d'auteurs proposent, en cas de réactions non immédiates et non sévères aux β -lactamines, de réaliser un test de réintroduction de l'antibiotique en cause sans test cutané préalable (Graham et al., 2018; Ponvert et al., 2011; Torres et al., 2019). Dans les cas de réactions immédiates non sévères, cette possibilité est encore débattue (Graham et al., 2018). Notons également qu'un score de dépistage a été élaboré par l'équipe d'Allergologie et Immunologie clinique du Centre Hospitalier de Lyon Sud afin de distinguer au mieux, sur l'histoire clinique, l'hypersensibilité non allergique de l'hypersensibilité allergique (Fleurentin et al., 2017). Tous ces éléments vont dans le sens d'une simplification de l'exploration allergologique pour les hypersensibilités aux β -lactamines, d'autant plus que la prévalence de l'allergie vraie est faible (Caubet et al., 2011; Rubio et al., 2012; Salkind et al., 2001).

En revanche, concernant les réactions d'hypersensibilité aux antibiotiques non β -lactamines, la pratique des tests cutanés n'est pas uniformisée, les concentrations non irritantes à utiliser étant peu connues. Ainsi, il est actuellement impossible d'établir un rationnel scientifique

dans ces cas d'hypersensibilité, et la réalisation de tests cutanés puis d'un test de réintroduction sont la règle. D'autres études sont donc nécessaires. La plus faible prévalence des suspicions d'hypersensibilité à des antibiotiques non β -lactamines dans la population générale est certainement un frein à la réalisation de telles études. Néanmoins, nous avons mis en évidence, dans notre étude, une implication plus fréquente du cotrimoxazole dans les suspicions d'hypersensibilité aux antibiotiques dans la population MV. Ainsi, la population MV pourrait être une candidate intéressante pour l'optimisation des tests cutanés aux antibiotiques non β -lactamines.

Par ailleurs, il est de plus en plus reconnu que les tests cutanés se négativent au fil du temps (Romano et al., 2014). Cela augmente la difficulté d'interprétation de ces tests, et renforce l'idée que le test de réintroduction est nécessaire pour faire le diagnostic d'hypersensibilité. Les difficultés pour obtenir des tests efficaces dans le diagnostic du caractère allergique d'une hypersensibilité renforcent finalement le manque de connaissances concernant l'histoire naturelle des allergies médicamenteuses, notamment leur persistance au fil du temps.

Limites de l'étude

Le caractère rétrospectif est une limite importante de notre étude. En effet, cela implique une perte de données sur les caractéristiques cliniques des réactions suspectes d'hypersensibilité. Par ailleurs, les pratiques des explorations allergologiques n'étaient pas uniformes au sein de la population étudiée : c'est pourquoi 33/76 réactions n'ont pas été évaluées par tests cutanés, ou ceux-ci n'ont pas été mentionnés dans les dossiers médicaux. Afin de s'affranchir de cette limite, il serait nécessaire de mener une étude prospective sur le sujet, qui pourrait par ailleurs répondre à l'objectif d'optimiser la pratique des tests cutanés aux antibiotiques non β -lactamines.

Annexe 1 : Concentrations minimales inhibitrices (mg/L) des antibiotiques actifs sur les souches sauvages de *Pseudomonas aeruginosa*

	Limites acceptables des CMI (mg/L)	
	Sensibilité	Résistance
β-lactamines		
<i>Carboxypénicillines</i>		
Ticarcilline ¹	≤ 16	> 16
Ticarcilline-acide clavulanique	≤ 16	> 16
<i>Uréidopénicillines</i>		
Pipéracilline ¹	≤ 16	> 16
Pipéracilline-tazobactam	≤ 16	> 16
<i>Céphalosporines</i>		
Céfépime	≤ 8 ¹	> 8
Ceftazidime	≤ 8 ¹	> 8
Ceftazidime-avibactam	≤ 8	> 8
Ceftolozane-tazobactam	≤ 4	> 4
<i>Monobactames</i>		
Aztréonam	≤ 2	> 8
<i>Carbapénèmes</i>		
Imipénème	≤ 4 ¹	> 8
Méropénème	≤ 2	> 8
Aminosides		
Tobramycine	≤ 4	> 4
Amikacine	≤ 8	> 16
Nétilmicine	≤ 4	> 4
Gentamicine	≤ 4	> 4
Fluoroquinolones		
Ciprofloxacine ²	≤ 0.5	> 5
Lévofloxacine ²	≤ 1	> 1
Fosfomycine³	≤ 128	> 128
Polymyxines		
Colistine	≤ 2	> 2

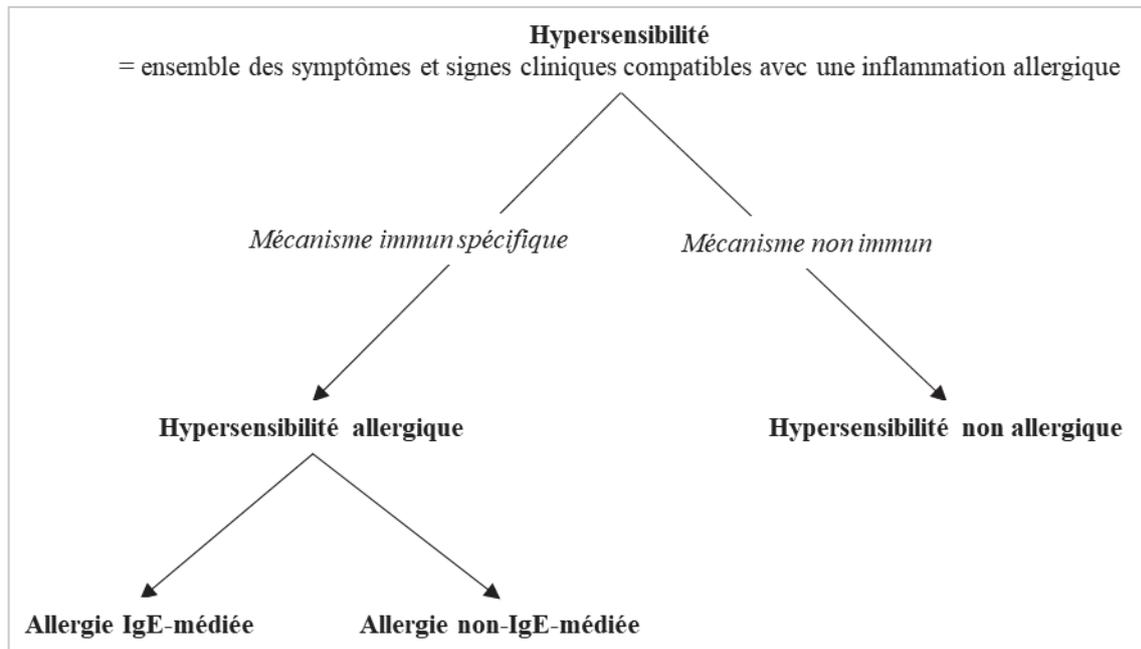
D'après les recommandations 2017 du Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (www.sfm.asso.fr). CMI = Concentration Minimale Inhibitrice. ¹CMI valables uniquement pour des fortes posologies. ²CMI valables uniquement à posologie maximale. ³Sur la base d'observations cliniques, par voie IV uniquement.

Annexe 2 : Classifications des hypersensibilités

Classification de Gell et Coombs (Gell and Coombs, 1963)

Classification	Mécanismes immunologiques	Délai d'apparition des symptômes	Types de symptômes
Type I	Mécanisme IgE-médié, dégranulation mastocytaire	Rapide (souvent < 1 heure)	Urticaire aiguë, anaphylaxie
Type II	IgG dirigées contre un antigène de surface, destruction cellulaire médiée par l'activation du complément ou altération du fonctionnement de l'antigène de surface (récepteur)	Apparition retardée (souvent 1 à 14 jours)	Anémie hémolytique auto-immune, cytopénie médicamenteuse, urticaire chronique
Type III	Formation de complexes immuns se déposant dans un tissu et activant localement le complément	Apparition retardée (souvent 2 à 14 jours)	Maladie sérique, vascularite immunoallergique
Type IV	Activation des lymphocytes T CD4+ ou CD8+	Apparition retardée (souvent > 2 jours, et jusqu'à 20 jours)	Toxidermie, dermatite de contact

Classification des hypersensibilités, d'après (Johansson et al., 2004)



Bibliographie

- Apter, A.J., Kinman, J.L., Bilker, W.B., Herlim, M., Margolis, D.J., Lautenbach, E., Hennessy, S., and Strom, B.L. (2004). Rescription of penicillin after allergic-like events. *J. Allergy Clin. Immunol.* 113, 764–770.
- Ben-Said, B., Arnaud-Butel, S., Rozières, A., Rodet, K., Bérard, F., Nicolas, J.-F., and Nosbaum, A. (2015). Allergic delayed drug hypersensitivity is more frequently diagnosed in drug reaction, eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome than in exanthema induced by beta-lactam antibiotics. *J. Dermatol. Sci.* 80, 71–74.
- Bjoraker, D.G. (2007). Chapter 27 - Anaphylaxis and Anaphylactoid Reactions. In *Complications in Anesthesia (Second Edition)*, J.L. Atlee, ed. (Philadelphia: W.B. Saunders), pp. 97–100.
- Boyle, M.P., and De Boeck, K. (2013). A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir. Med.* 1, 158–163.
- Buonomo, A., Altomonte, G., De Pasquale, T., Lombardo, C., Pecora, V., Sabato, V., Colagiovanni, A., Rizzi, A., Aruanno, A., Pascolini, L., et al. (2010). Allergic and non-allergic drug hypersensitivity reactions in children. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 23, 881–890.
- Burrows, J.A., Nissen, L.M., Kirkpatrick, C.M.J., and Bell, S.C. (2007). Beta-lactam allergy in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 6, 297–303.
- Caimmi, S., Sanfiorenzo, C., Caimmi, D., Bousquet, P.-J., Chiron, R., and Demoly, P. (2012). Comprehensive allergy work-up is mandatory in cystic fibrosis patients who report a history suggestive of drug allergy to beta-lactam antibiotics. *Clin. Transl. Allergy* 2, 10.
- Castellani, C., Duff, A.J.A., Bell, S.C., Heijerman, H.G.M., Munck, A., Ratjen, F., Sermet-Gaudelus, I., Southern, K.W., Barben, J., Flume, P.A., et al. (2018). ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 17, 153–178.
- Caubet, J.-C., Kaiser, L., Lemaître, B., Fellay, B., Gervaix, A., and Eigenmann, P.A. (2011). The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J. Allergy Clin. Immunol.* 127, 218–222.
- Cernadas, J.R., Brockow, K., Romano, A., Aberer, W., Torres, M.J., Bircher, A., Campi, P., Sanz, M.L., Castells, M., Demoly, P., et al. (2010). General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy* 65, 1357–1366.
- Chang, C., Mahmood, M.M., Teuber, S.S., and Gershwin, M.E. (2012). Overview of Penicillin Allergy. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 43, 84–97.
- Chmiel, J.F., Aksamit, T.R., Chotirmall, S.H., Dasenbrook, E.C., Elborn, J.S., LiPuma, J.J., Ranganathan, S.C., Waters, V.J., and Ratjen, F.A. (2014). Antibiotic Management of Lung Infections in Cystic Fibrosis. I. The Microbiome, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Gram-Negative Bacteria, and Multiple Infections. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 11, 1120–1129.

Davies, J.C., and Rubin, B.K. (2007). Emerging and unusual gram-negative infections in cystic fibrosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 28, 312–321.

Demoly, P., Adkinson, N.F., Brockow, K., Castells, M., Chiriac, A.M., Greenberger, P.A., Khan, D.A., Lang, D.M., Park, H.-S., Pichler, W., et al. (2014). International Consensus on drug allergy. *Allergy* 69, 420–437.

Elborn, J.S. (2016). Cystic fibrosis. *The Lancet* 388, 2519–2531.

Exner, M., Bhattacharya, S., Christiansen, B., Gebel, J., Goroncy-Bermes, P., Hartemann, P., Heeg, P., Ilschner, C., Kramer, A., Larson, E., et al. (2017). Antibiotic resistance: What is so special about multidrug-resistant Gram-negative bacteria? *GMS Hyg. Infect. Control* 12.

Farnam, K., Chang, C., Teuber, S., and Gershwin, M.E. (2012). Nonallergic drug hypersensitivity reactions. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 159, 327–345.

Fleurentin, A., Rabilloud, M., Fernandez, S., Hacard, F., Nicolas, J.F., Berard, F., and Nosbaum, A. (2017). Hypersensibilité immédiate aux antibiotiques : développement d'un score de dépistage diagnostique pour l'allergie. </data/revues/18770320/v57i3/S1877032017301355/>.

Fox, S., and Park, M.A. (2011). Penicillin skin testing in the evaluation and management of penicillin allergy. *Ann. Allergy Asthma Immunol. Off. Publ. Am. Coll. Allergy Asthma Immunol.* 106, 1–7.

Gell, P.G.H., and Coombs, R.R.A. (1963). *Clinical Aspects of Immunology.* Clin. Asp. Immunol.

Gilligan, P.H. (2014). Infections in patients with cystic fibrosis: diagnostic microbiology update. *Clin. Lab. Med.* 34, 197–217.

Graham, F., Tsabouri, S., and Caubet, J.-C. (2018). Hypersensitivity reactions to beta-lactams in children. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 18, 284–290.

Johansson, S.G.O., Bieber, T., Dahl, R., Friedmann, P.S., Lanier, B.Q., Lockey, R.F., Motala, C., Ortega Martell, J.A., Platts-Mills, T.A.E., Ring, J., et al. (2004). Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J. Allergy Clin. Immunol.* 113, 832–836.

Koch, C., Hjelt, K., Pedersen, S.S., Jensen, E.T., Jensen, T., Lanng, S., Valerius, N.H., Pedersen, M., and Høiby, N. (1991). Retrospective Clinical Study of Hypersensitivity Reactions to Aztreonam and Six Other β -Lactam Antibiotics in Cystic Fibrosis Patients Receiving Multiple Treatment Courses. *Rev. Infect. Dis.* 13, S608–S611.

Konstan, M.W., Morgan, W.J., Butler, S.M., Pasta, D.J., Craib, M.L., Silva, S.J., Stokes, D.C., Wohl, M.E.B., Wagener, J.S., Regelman, W.E., et al. (2007). Risk Factors For Rate of Decline in Forced Expiratory Volume in One Second in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis. *J. Pediatr.* 151, 134-139.e1.

Lazarou, J., Pomeranz, B.H., and Corey, P.N. (1998). Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Meta-analysis of Prospective Studies. *JAMA* 279, 1200–1205.

Legendre, D.P., Muzny, C.A., Marshall, G.D., and Swiatlo, E. (2014). Antibiotic Hypersensitivity Reactions and Approaches to Desensitization. *Clin. Infect. Dis.* 58, 1140–1148.

Lhuissier, M., Person, C., Urban, T., and Drouet, M. (2017). Allergie aux antibiotiques dans la mucoviscidose : cohorte rétrospective des patients adultes suivis au centre de ressources et de compétences pour la mucoviscidose d'Angers et revue de la littérature. *Rev. Fr. Allergol.*

Li, X.-Z., Plésiat, P., and Nikaido, H. (2015). The Challenge of Efflux-Mediated Antibiotic Resistance in Gram-Negative Bacteria. *Clin. Microbiol. Rev.* 28, 337–418.

Macy, E., and Contreras, R. (2014). Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin “allergy” in hospitalized patients: A cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 133, 790–796.

Macy, E., Romano, A., and Khan, D. (2017). Practical Management of Antibiotic Hypersensitivity in 2017. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 5, 577–586.

Matar, R., Le Bourgeois, M., Scheinmann, P., de Blic, J., and Ponvert, C. (2014). Beta-lactam hypersensitivity in children with cystic fibrosis: a study in a specialized pediatric center for cystic fibrosis and drug allergy. *Pediatr. Allergy Immunol.* 25, 88–93.

McNeil, B.D., Pundir, P., Meeker, S., Han, L., Undem, B.J., Kulka, M., and Dong, X. (2015). Identification of a mast cell specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature* 519, 237–241.

Mirakian, R., Ewan, P.W., Durham, S.R., Youlten, L.J.F., Dugué, P., Friedmann, P.S., English, J.S., Huber, P.A.J., and Nasser, S.M. (2009). BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin. Exp. Allergy* 39, 43–61.

Muñoz-Cano, R., Pascal, M., Araujo, G., Goikoetxea, M.J., Valero, A.L., Picado, C., and Bartra, J. (2017). Mechanisms, Cofactors, and Augmenting Factors Involved in Anaphylaxis. *Front. Immunol.* 8.

Olivier, P., Boulbés, O., Tubery, M., Lauque, D., Montastruc, J.-L., and Lapeyre-Mestre, M. (2002). Assessing the feasibility of using an adverse drug reaction preventability scale in clinical practice: a study in a French emergency department. *Drug Saf.* 25, 1035–1044.

Pichler, W.J. (2019). Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy*.

Pichler, W.J., and Hausmann, O. (2016). Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic, p-i, and Pseudo-Allergic Forms. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 171, 166–179.

Pichler, W.J., Daubner, B., and Kawabata, T. (2011). Drug hypersensitivity: Flare-up reactions, cross-reactivity and multiple drug hypersensitivity. *J. Dermatol.* 38, 216–221.

Pleasant, R.A., Walker, T.R., and Samuelson, W.M. (1994). Allergic reactions to parenteral beta-lactam antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Chest* 106, 1124–1128.

Ponvert, C., Perrin, Y., Bados-Albiero, A., Le Bourgeois, M., Karila, C., Delacourt, C., Scheinmann, P., and De Blic, J. (2011). Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr. Allergy Immunol. Off. Publ. Eur. Soc. Pediatr. Allergy Immunol.* 22, 411–418.

Rawlins, M.D. (1981). Clinical pharmacology. Adverse reactions to drugs. *Br. Med. J. Clin. Res. Ed* 282, 974–976.

Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, ed. *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford: Oxford University Press, 1977: 10–31.

Roehmel, J.F., Schwarz, C., Mehl, A., Stock, P., and Staab, D. (2014). Hypersensitivity to antibiotics in patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 13, 205–211.

Romano, A., Blanca, M., Torres, M.J., Bircher, A., Aberer, W., Brockow, K., Pichler, W.J., Demoly, P., and ENDA and the EAACI interest group on drug hypersensitivity (2004). Diagnosis of nonimmediate reactions to β -lactam antibiotics. *Allergy* 59, 1153–1160.

Romano A., Gaeta F., Valluzzi R.L., Zaffiro A., Caruso C., Quaratino D. (2014). Natural evolution of skin-test sensitivity in patients with IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Allergy* 69, 806–809

Rozières, A., Vocanson, M., Saïd, B.B., Nosbaum, A., and Nicolas, J.-F. (2009). Role of T cells in nonimmediate allergic drug reactions. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 9, 305–310.

Rubin, R. (2018). Overdiagnosis of Penicillin Allergy Leads to Costly, Inappropriate Treatment. *JAMA* 320, 1846–1848.

Rubio, M., Bousquet, P.-J., Gomes, E., Romano, A., and Demoly, P. (2012). Results of drug hypersensitivity evaluations in a large group of children and adults. *Clin. Exp. Allergy* 42, 123–130.

Saint-Criq, V., and Gray, M.A. (2017). Role of CFTR in epithelial physiology. *Cell. Mol. Life Sci.* 74, 93–115.

Salkind, A.R., Cuddy, P.G., and Foxworth, J.W. (2001). The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *JAMA* 285, 2498–2505.

Salvatore, D., Buzzetti, R., Baldo, E., Forneris, M.P., Lucidi, V., Manunza, D., Marinelli, I., Messori, B., Neri, A.S., Raia, V., et al. (2011). An overview of international literature from cystic fibrosis registries. Part 3. Disease incidence, genotype/phenotype correlation, microbiology, pregnancy, clinical complications, lung transplantation, and miscellanea. *J. Cyst. Fibros.* 10, 71–85.

Sanders, D.B., Bittner, R.C.L., Rosenfeld, M., Hoffman, L.R., Redding, G.J., and Goss, C.H. (2010). Failure to Recover to Baseline Pulmonary Function after Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 182, 627–632.

- Schnyder, B., and Brockow, K. (2015). Pathogenesis of drug allergy-current concepts and recent insights. *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.* 45, 1376–1383.
- Schnyder, B., and Pichler, W.J. (2009). Mechanisms of Drug-Induced Allergy. *Mayo Clin. Proc.* 84, 268–272.
- Shenoy, E.S., Macy, E., Rowe, T., and Blumenthal, K.G. (2019). Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA* 321, 188–199.
- Sivagnanam, S., and Deleu, D. (2003). Red man syndrome. *Crit. Care* 7, 119–120.
- Stevenson, D.D., and Kowalski, M.L. (2014). An epidemic of over diagnosing drug allergies.
- Stick, S.M., Brennan, S., Murray, C., Douglas, T., von Ungern-Sternberg, B.S., Garratt, L.W., Gangell, C.L., De Klerk, N., Linnane, B., Ranganathan, S., et al. (2009). Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J. Pediatr.* 155, 623-628.e1.
- Stoltz, D.A., Meyerholz, D.K., and Welsh, M.J. (2015). Origins of Cystic Fibrosis Lung Disease. *N. Engl. J. Med.* 372, 351–362.
- Tanno, L.K., Calderon, M.A., Goldberg, B.J., Akdis, C.A., Papadopoulos, N.G., and Demoly, P. (2014). Categorization of allergic disorders in the new World Health Organization International Classification of Diseases. *Clin. Transl. Allergy* 4.
- Tanno, L.K., Calderon, M.A., Smith, H.E., Sanchez-Borges, M., Sheikh, A., and Demoly, P. (2016). Dissemination of definitions and concepts of allergic and hypersensitivity conditions. *World Allergy Organ. J.* 9.
- Torres, M.J., Romano, A., Celik, G., Demoly, P., Khan, D.A., Macy, E., Park, M., Blumenthal, K., Aberer, W., Castells, M., et al. (2017). Approach to the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: similarities and differences between Europe and North America. *Clin. Transl. Allergy* 7.
- Torres, M.J., Adkinson, N.F., Caubet, J.-C., Khan, D.A., Kidon, M.I., Mendelson, L., Gomes, E.R., Rerkpattanapipat, T., Zhang, S., and Macy, E. (2019). Controversies in Drug Allergy: Beta-Lactam Hypersensitivity Testing. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 7, 40–45.
- Waters, V., Yau, Y., Prasad, S., Lu, A., Atenafu, E., Crandall, I., Tom, S., Tullis, E., and Ratjen, F. (2011). *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis: serologic response and effect on lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 183, 635–640.
- Waters, V., Atenafu, E.G., Lu, A., Yau, Y., Tullis, E., and Ratjen, F. (2013). Chronic *Stenotrophomonas maltophilia* infection and mortality or lung transplantation in cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros. Off. J. Eur. Cyst. Fibros. Soc.* 12, 482–486.
- Weiss, M.E., and Adkinson, N.F. (1988). Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin. Allergy* 18, 515–540.

Whitaker, P., Meng, X., Lavergne, S.N., El-Ghaiesh, S., Monshi, M., Earnshaw, C., Peckham, D., Gooi, J., Conway, S., Pirmohamed, M., et al. (2011). Mass spectrometric characterization of circulating and functional antigens derived from piperacillin in patients with cystic fibrosis. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* 187, 200–211.

Wills, R., Henry, R., and Francis, J. (1998). Antibiotic hypersensitivity reactions in cystic fibrosis. *J. Paediatr. Child Health* 34, 325–329.

Zeng, X., and Lin, J. (2013). Beta-lactamase induction and cell wall metabolism in Gram-negative bacteria. *Front. Microbiol.* 4.

Zhang, B., Li, Q., Shi, C., and Zhang, X. (2018). Drug-Induced Pseudoallergy: A Review of the Causes and Mechanisms. *Pharmacology* 101, 104–110.



Nom, prénom du candidat : Braun Camille

CONCLUSIONS

Contexte

Les patients atteints de mucoviscidose (MV) reçoivent régulièrement des antibiotiques, notamment par voie intraveineuse, pour traiter des colonisations ou des infections bactériennes des voies aériennes. De ce fait, certaines études suggèrent que la prévalence des réactions d'hypersensibilités (HSRs) aux antibiotiques est plus élevée dans cette population que dans la population générale. Cependant, la majorité de ces études rapportent les HSRs possibles au cours des traitements par β -lactamines, sans considérer ni l'exploration allergologique (permettant le diagnostic d'HSR allergique ou non-allergique), ni les autres antibiotiques. Pourtant, le diagnostic d'HSR allergique a un retentissement sur le traitement mis en œuvre (nécessité de changer d'antibiotique), l'écologie bactérienne (émergence de résistances) et le coût socio-économique de la prise en charge (utilisation d'antibiotiques plus coûteux, augmentation des comorbidités...). Nous avons donc réalisé une étude rétrospective au sein du Centre de Référence et de Compétence de la MV de Lyon afin de déterminer la prévalence des suspicions d'HSRs, puis des diagnostics d'HSRs confirmées, allergiques et non-allergiques, et quels antibiotiques étaient impliqués.

Résultats de l'étude

Dans notre cohorte de 601 adultes et enfants MV, la prévalence de possibles HSRs à un antibiotique était de 10.0%. Seulement 17.1% de ces réactions ont été confirmées comme HSRs sur la base d'une récurrence des symptômes lors de la réintroduction complète de l'antibiotique, et 3.9% étaient allergiques, sur la base d'un test cutané (TC) positif mettant en évidence l'origine immunologique de la réaction. Par ailleurs, les antibiotiques les plus fréquemment associés aux suspicions d'HSRs étaient les β -lactamines. Cependant, nous avons noté une plus forte prévalence des suspicions d'HSR au cotrimoxazole dans notre cohorte en comparaison à ce qui est rapporté dans la population générale.

Messages et discussion

Dans notre cohorte d'adultes et d'enfants MV, la prévalence (i) des réactions suspectes d'HSRs au cours d'un traitement antibiotique, (ii) des HSRs confirmées et (iii) des HSRs allergiques n'est pas augmentée par rapport aux prévalences rapportées dans la population générale. La prise en charge diagnostique de ces réactions au sein de la population MV doit donc être identique à celle de la population générale, à savoir, selon les recommandations internationales, une exploration allergologique systématique incluant des TCs, puis un test de provocation avec l'antibiotique en cause si les TCs sont négatifs. Une attention particulière pourrait être portée sur le cotrimoxazole qui, dans notre cohorte, induit plus fréquemment des suspicions d'HSRs que dans la population générale, possiblement en lien avec la mutation de *CFTR*.

Quelques éléments de discussion doivent ici être soulignés. Dans notre étude, le diagnostic d'HSR nécessitait une récurrence des symptômes au cours d'une réintroduction complète de l'antibiotique en cause. La notion de réintroduction « complète », c'est-à-dire selon une cure classique de traitement antibiotique (15 à 21 jours dans la population MV), est fondamentale bien qu'elle ne corresponde pas aux recommandations internationales. En effet, dans celles-ci, le *gold standard* est le test de provocation, consistant en un traitement court (1 à 5 jours selon les pratiques) de l'antibiotique en cause. Pourtant, il existe une dose-dépendance des HSRs qui ne peut être intégrée en cas de test de provocation uniquement. De plus, les réintroductions complètes étaient, dans notre étude, réalisées lors de nouvelles décompensations infectieuses de la MV, donc en présence de facteurs favorisant les HSRs comme le stress, la fièvre, etc. Notre étude apporte donc les résultats de réintroductions complètes

d'antibiotiques permettant de réellement trancher sur le diagnostic d'HSR, là où la plupart des études s'arrêtent au test de provocation.

Il faut également noter que, dans cette étude, 33/76 suspicions d'HSRs n'ont pas été explorées par des TCs, mais directement par une réintroduction complète de l'antibiotique ; seulement 2/33 ont été mal tolérées, sans critère de gravité toutefois. Cela corrobore le principe de plus en plus proposé, principalement chez l'enfant, que seules les réactions immédiates avec un risque de réaction ultérieure sévère devraient bénéficier d'une exploration allergologique complète, alors qu'une réintroduction complète de l'antibiotique pourrait être directement proposée après des réactions bénignes, notamment non immédiates. D'autant plus que, dans notre étude, les réintroductions ont été réalisées dans des conditions faisant éviter habituellement les tests de provocation médicamenteux, en l'occurrence au cours d'infections respiratoires.

Enfin, il apparaît dans la littérature que la valeur prédictive positive des TCs n'est pas réellement connue. En effet, lorsqu'un TC est positif, le diagnostic d'allergie est posé et il n'y a jamais ni réintroduction, ni test de provocation ultérieur. Cela a longtemps été le cas également dans les allergies alimentaires, mais il est aujourd'hui admis que le test de provocation oral avec l'aliment en cause est la méthode diagnostique de référence, *y compris en cas de test cutané et/ou de dosage d'IgE spécifiques positifs*. Suite à notre étude, il pourrait être intéressant de réaliser des TCs pour les 33/76 suspicions d'HSRs qui n'ont pas été explorées par TCs, afin d'évaluer l'existence de TCs positifs sans conséquence clinique.

Limites de l'étude

La limite principale de cette étude est son caractère rétrospectif, induisant une perte de données substantielle. De même, en l'absence de protocole encadrant l'exploration allergologique chez ces patients, les tests cutanés n'étaient pas toujours réalisés. Toutefois, cela a permis d'apporter le message intéressant que la réintroduction complète de l'antibiotique en cause, sans test cutané préalable, semble possible dans certaines conditions, dans cette population pourtant exposée aux facteurs favorisant les HSRs. De plus, au final, seules 2 réactions n'ont pas de diagnostic précis (diagnostic final d'HSR, sans tests cutanés pour trancher sur l'étiologie allergique ou non).

Il serait intéressant, pour poursuivre l'étude des HS au sein de cette population particulière, d'étudier, au cours d'une étude prospective, les éléments cliniques et biologiques spécifiques de cette population et associés aux réactions suspectes d'HSR, voire ceux susceptibles d'être prédictifs de la nature allergique de telles réactions.

Le Président de la thèse,

Nom et Prénom du Président

Signature



JF Nicolas

Vu :

Pour le Président de l'Université,

Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est



Professeur Gilles RODE



Vu et permis d'imprimer
Lyon, le

02 JUL. 2019

Camille BRAUN – Hypersensibilités aux antibiotiques des patients atteints de mucoviscidose : prévalence, antibiotiques impliqués et caractéristiques cliniques

RESUME :

Contexte. Les patients atteints de mucoviscidose (MV) reçoivent de nombreuses cures d'antibiotiques pour des infections respiratoires récurrentes, mais des réactions d'hypersensibilité aux antibiotiques sont fréquemment rapportées dans cette population. *Objectif et méthode.* Dans cette étude rétrospective, les données médicales de patients MV adultes et enfants ont été étudiées afin d'analyser les caractéristiques cliniques, les antibiotiques impliqués et la prévalence des réactions d'hypersensibilité dans cette population particulière. *Résultats.* Parmi les 601 patients MV suivis au Centre de Référence et de Compétence de la MV de Lyon, 60 patients ont présenté 95 « suspicions d'hypersensibilité à un antibiotique » (prévalence 10.0%). Les β -lactamines étaient les plus souvent en cause, mais le cotrimoxazole était également fréquemment impliqué. 76 des 95 réactions suspectes ont été évaluées par des tests cutanés (43/76 réactions) et/ou une réintroduction complète de l'antibiotique en cause (73/76 réactions). Sur les 43 réactions évaluées par des tests cutanés, 3 étaient allergiques sur la base d'un test positif qui n'a donc pas été suivi d'une réintroduction de l'antibiotique. Dans les 73 autres cas, une réintroduction complète de l'antibiotique en cause a été réalisée : les réactions ont récidivé dans 10/73 cas, confirmant le diagnostic d'hypersensibilité. Les 63 autres réintroductions se sont déroulées sans réapparition des réactions, excluant le diagnostic d'hypersensibilité. Au final, 13/76 réactions suspectes ont été confirmées comme une hypersensibilité à un antibiotique, parmi lesquelles 3 étaient allergiques. *Conclusion.* Les prévalences des suspicions d'hypersensibilité et des hypersensibilités confirmées par évaluation allergologique sont similaires dans la population MV à celles rapportées dans la population générale. Dans la plupart des cas, le diagnostic d'hypersensibilité n'est pas retenu après évaluation allergologique. Ainsi, une telle évaluation apparaît indispensable afin d'établir un diagnostic correct et ne pas contre-indiquer inutilement un antibiotique nécessaire à un patient MV.

Background. Cystic fibrosis (CF) patients receive many antibiotic treatments for recurrent respiratory infections and frequently report antibiotic hypersensitivity reactions (HSRs). *Methods.* In this retrospective study, medical records of CF patients were reviewed to clarify the clinical features, the culprit antibiotics and the prevalence of antibiotic HSRs in the CF population. *Results.* From 601 CF patients, 95 "suspected antibiotic HSRs" occurred in 60 patients (prevalence of 10.0%). β -lactams were the most common inducers but cotrimoxazole was also frequently involved. 76 of 95 suspected HSRs were assessed by allergy work-up including skin tests (43/76 reactions) and/or drug reintroduction as a full course of the culprit antibiotic (73/76 reactions). From the 43 HSRs that were skin tested, only 3 were "allergic" based on positive skin tests and were not subjected to drug readministration. All the other 73 "suspected HSRs" received a full course of the culprit antibiotic: HSR symptoms recurred in 10/73 cases and therefore were considered as "confirmed antibiotic HSRs"; for the remaining 63 "suspected HSRs" that did not relapse after drug readministration, the diagnosis of antibiotic HSRs was excluded. In summary, 13/76 suspected HSRs were confirmed as antibiotic HSRs among which 3 were allergic. *Conclusion* The prevalence of suspected and confirmed antibiotic HSRs and antibiotic allergy in CF patients appears similar to that reported in the general population. Of note, most of the suspected antibiotic HSRs are not confirmed after allergology work-up. A complete allergy work-up appears therefore crucial to make a correct diagnosis and to avoid unnecessary contra-indication of major antibiotics.

MOTS CLES : mucoviscidose – hypersensibilité – allergie – antibiotiques

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Jean-François NICOLAS
Membres: Madame le Professeur Isabelle DURIEU
Monsieur le Professeur Philippe REIX
Madame le Docteur Audrey NOSBAUM
Madame le Docteur Virginie JUBIN

DATE DE SOUTENANCE : Jeudi 5 septembre 2019

ADRESSE POSTALE : 50 Cours Eugénie, 69003 Lyon

ADRESSE ELECTRONIQUE : camille.braun@chu-lyon.fr