2

UNIVERSITÉ DE LILLE

UFR3S-MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2026

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Test de provocation aux bêtalactamines chez l'adulte à faible risque : sécurité d'un protocole en 3 étapes.

Présentée et soutenue publiquement le 14 septembre 2026
Au *Pôle Recherche*
par Aurore MINETTE

_____

JURY

Présidente :
Madame la Professeure Cécile CHENIVESSE
Assesseurs :
Monsieur le Docteur Frederic DEZOTEUX
Madame la Docteure Diane PELLETIER de CHAMBURE
Madame la Docteure Catherine CORTOT
Directrice de thèse :
Madame la Docteure Diane PELLETIER de CHAMBURE

_____

AVERTISSEMENT

L’université n’entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

TABLE DES MATIERES

RESUME **1**
ABREVIATIONS **2**
1 INTRODUCTION **3**
2 METHODE **6**
3 RESULTATS **11**
4 DISCUSSION **17**
5 CONCLUSION **24**
BIBLIOGRAPHIE **25**
ANNEXE **28**
Observation médicale 28

RESUME

Contexte : Les bêtalactamines constituent la classe d'antibiotiques la plus utilisée dans l'Union européenne et la plus impliquée dans les suspicions d'allergie médicamenteuse. Le bilan allergologique est chronophage et coûteux, alors que plus de 90 % de ces suspicions sont infirmées. L'objectif de cette étude était d'évaluer la sécurité d'un test de provocation (TP) en trois étapes, précédé de tests cutanés (TC), chez des adultes sélectionnés comme étant à faible risque d'hypersensibilité aux bêtalactamines ou ayant présenté une réaction immédiate non sévère.

Méthode : Étude prospective et monocentrique, menée dans le service d'Hôpital de Jour de Pneumologie et Immuno-Allergologie du CHU de Lille. Des adultes (≥ 18 ans) ayant présenté une réaction initiale à une bêtalactamine, immédiate ou retardée non sévère, ou de chronologie inconnue sans critère de gravité, ont réalisé un TP en trois doses (10 %, 50 % puis 100 % de la dose cible) après TC, au cours de deux journées d'hospitalisation espacées d'au moins sept jours.

Résultats : Entre le 28 février 2022 et le 19 janvier 2026, 187 patients ont bénéficié de TC ; quatre présentaient des TC positifs et n'ont pas réalisé le TP. Les 183 patients analysés avaient une suspicion concernant une pénicilline dans 96,2 % des cas, la DCI étant inconnue dans 41,0 %. Une pénicilline a été réintroduite chez 176 patients et une céphalosporine chez 7. Quatre patients (2,2 %) ont réagi au TP : trois dès la première dose (10 % de la dose cible) et un après la dose complète (100 % de la dose cible) ; deux réactions immédiates et deux réactions retardées. Aucune réaction sévère n'est survenue. La valeur prédictive négative globale des TC était de 97,8 %. Pour les 179 patients dont le bilan était négatif, la durée d'hospitalisation a été réduite de l'équivalent de 89,5 journées.

Conclusion : Ce protocole de TP en trois étapes précédé de TC présente un profil de sécurité favorable chez l'adulte sélectionné selon des critères proches des recommandations EAACI/ENDA 2023. Il permet un gain de capacité substantiel et vise à harmoniser les pratiques de bilan allergologique médicamenteux.

ABREVIATIONS

- BL : bêtalactamines
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
- DAIG : Drug Allergy Interest Group
- DC : Dose cible
- DCI : Dénomination commune internationale
- DR : Dose réactive
- DRESS syndrome : Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms
- EAACI : European Academy of Allergy & Clinical Immunology
- ENDA : European Network of Drug Allergy
- EMP : Exanthème maculo-papuleux
- GHT : Groupement Hospitalier de Territoires
- HDJ : Hôpital de jour
- HS : Hypersensibilité
- IQ : Intervalle interquartile
- MGH : Massachusetts General Hospital
- PEAG : Pustulose Exanthématique Aigue Généralisée
- TC : Tests cutanés
- TP : Test de provocation
- TPO : Test de provocation oral
- VPN : Valeur prédictive négative

1 INTRODUCTION

Les bêtalactamines (BL) constituent la classe d'antibiotiques la plus utilisée dans l'Union Européenne, représentant de 28% (Pologne) à 66% (Danemark) de la consommation totale d'antibiotiques en 2017, avec une progression significative au cours du temps (1). Elles demeurent le traitement de première intention de la majorité des infections communautaires et de l'antibioprophylaxie périopératoire. Pourtant, une mention d'allergie aux pénicillines ou aux BL figure fréquemment dans les dossiers médicaux. Elle repose le plus souvent sur une réaction ancienne, survenue dans l'enfance ou sur des manifestations cutanées non spécifiques. Environ 10% des patients se déclarent allergiques aux pénicillines, alors que plus de 90% de ces suspicions sont infirmées après exploration allergologique complète (2). Rappelons que l'allergie médicamenteuse se définit comme la survenue de signes ou de symptômes apparaissant après exposition à un médicament habituellement toléré par un sujet sain, et dont l'origine immunologique est avérée ou présumée (3). Cette discordance entre allergie rapportée et allergie confirmée a des conséquences cliniques importantes. L'étiquette d'allergie aux pénicillines est associée à l'utilisation d'antibiotique moins appropriés et plus couteux. En contexte chirurgical, elle conduit à des antibioprophylaxies de seconde intention moins efficace, à une augmentation des infections à *Clostridium difficile*, des infections du site opératoire, de la durée de séjour et de l'exposition à des bactéries multi-résistantes (4, 5). Le « delabelling », c'est-à-dire le retrait d'une étiquette d'allergie non confirmée, constitue donc à la fois un enjeu individuel et un pilier du bon usage des antibiotiques (6).

Les délais pour accéder à un bilan allergologique médicamenteux sont aujourd'hui très importants. Ils s'expliquent par le nombre élevé de patients étiquetés allergiques, le

nombre limité de centres spécialisés et les modalités de réalisation du bilan chronophages.

Le bilan repose d'abord sur une anamnèse précise : molécule suspectée, délai de survenue, sémiologie, sévérité et réexpositions ultérieures. Selon le profil de risque, il peut comporter des tests cutanés (TC), des examens biologiques et un test de provocation (TP). Ce dernier consiste en l'administration contrôlée du médicament suspect ou d'une alternative, sous surveillance médicale (7, 8). Il constitue l'examen de référence pour confirmer ou infirmer une allergie (8, 9).

Il n'existe toutefois pas de consensus strict sur les modalités de réalisation du TP aux BL. Les pratiques varient selon les centres quant au nombre de paliers, à la définition de la dose cible, à la dose cumulée, à l'intervalle entre les prises, à la durée de surveillance, à l'indication de TC aux préalables. Récemment, la *task force* de la société savante européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (EAACI) a proposé des recommandations pratiques fondées sur la littérature récente et l'avis d'experts (9), articulées autour d'une stratification du risque. Certaines stratégies récentes proposent un test de provocation direct sans TC, notamment en pédiatrie. Chez l'adulte, la définition du faible risque reste débattue et la sécurité d'une simplification du parcours doit être documentée.

Un protocole de TP en trois étapes (10 %, 50 % et 100 % de la dose cible) réparties sur deux journées d'hospitalisation a été mis en place dans notre service en 2022 et évalué une première fois sur une cohorte prospective de 100 patients, chez lesquels trois TP se sont révélés positifs, sans aucune réaction sévère (10). Ces résultats encourageants, obtenus sur un effectif limité, appelaient une confirmation sur une population plus large et une évaluation de l'impact organisationnel du protocole.

L’objectif de cette étude était d’évaluer la sécurité d’un TP en trois étapes, précédé de tests cutanés chez des patients sélectionnés comme étant à faible risque d’hypersensibilité aux BL ou ayant présenté une réaction d’hypersensibilité immédiate non sévère.

2 METHODE

Conception de l'étude

Nous avons réalisé une étude prospective et monocentrique dans le service d'Hôpital de Jour de Pneumologie et Immuno-Allergologie du Centre Hospitalier Universitaire de Lille. Le recueil des données s'est déroulé du 28 février 2022 au 19 janvier 2026. Les patients étaient pris en charge par une équipe spécialisée en allergologie, dans un environnement permettant une surveillance rapprochée.

Population de l'étude

Les patients concernés par cette étude étaient âgés de 18 ans ou plus et rapportaient une réaction d'hypersensibilité à un antibiotique de la famille des BL. Deux profils d'HS étaient retenus. Le premier correspondait aux réactions d'HS considérées à faible risque, c'est-à-dire les réactions d'HS survenues dans l'enfance, les réactions d'HS retardées non sévères de type exanthème maculo-papuleux (EMP) atteignant moins de 50% de la surface corporelle, d'une durée inférieure à 7 jours et sans signes systémiques. Le second regroupait, les réactions d'HS immédiates non sévères, survenant dans les 6 heures suivant l'administration, de grade I selon la classification de Ring et Messmer, c'est-à-dire limitée à des manifestations cutanéo-muqueuses telles que l'urticaire, l'exanthème ou l'angiocœdème. Les réactions immédiates de grade II à IV selon la classification de Ring et Messmer, les toxidermies sévères (EMP atteignant plus de 50% de la surface corporelle, d'une durée supérieure à 7 jours et présence de signes systémiques, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), DRESS syndrome, syndrome de Stevens-Johnson/Lyell), l'âge inférieur à 18 ans et les réactions à une molécule hors BL étaient exclus.

Procédure

Le bilan comportait deux journées d'hospitalisation. Lors de la première journée, un interrogatoire détaillé et un examen clinique étaient réalisés. Les traitements antihistaminiques devaient être interrompus sept jours avant le bilan. Les TC étaient réalisés aux concentrations proposées par l'EAACI en 2019 (7). Ils comportaient des prick-tests puis, en cas de négativité, des intradermoréactions à concentrations croissantes. Les molécules testées incluaient la bêtalactamine incriminée lorsqu'elle était connue, ainsi qu'au moins une alternative. En cas de pénicilline non précisée, l'amoxicilline, l'association amoxicilline/acide clavulanique et la ceftriaxone étaient systématiquement testées.

Le TP n'était réalisé que si les TC étaient négatifs à la famille incriminée initialement. Il était réalisé par voie orale dès que possible ; la voie intraveineuse étant réservée aux molécules non disponibles per os. La molécule réintroduite était la molécule incriminée lorsqu'elle était identifiée ; en cas de pénicilline non précisée, l'amoxicilline-acide clavulanique était choisie. La première étape du TP était réalisée le jour même avec l'administration d'un placébo (gélule per os, sérum salé isotonique par voie intra-veineuse), puis 10% de la dose cible (DC), avec surveillance clinique et hémodynamique pendant 2 heures. Au moins sept jours plus tard, lors de la deuxième journée : placebo puis 50% et 100% de la DC. La DC était définie comme la dose thérapeutique maximale en prise unique (par exemple amoxicilline 1000 mg, ceftriaxone 1000 mg) (Tableau 1) conformément à la suggestion de la *task force* de l'EAACI d'atteindre au minimum la dose unitaire thérapeutique maximale (9). En l'absence de manifestation d'hypersensibilité immédiate ou retardée, le patient était considéré comme non allergique à la molécule réintroduite.

Tableau 1 : Doses cibles TP

Famille		DCI	Dose cible
Pénicillines		Amoxicilline	1000 mg
		Amoxicilline/acide clavulanique	1000 mg
		Ampicilline/Sulbactam	1000 mg
		Pipéracilline	2000 mg
		Pénicilline G (Benzylpénicilline)	3 000 000 UI
		Pénicilline V (Oracilline)	2 000 000 UI
		Oxacilline	1000 mg
Céphalosporines	**C1G**	Cefadroxil	1000 mg
		Cefaclor	250 mg
		Céfalexine	1000 mg
		Céfazoline	1000 mg
	C2G	Céfoxitine	1000 mg
		Céfuroxime	500 mg
	C3G	Céfixime	200 mg
		Cefpodoxime	200 mg
		Ceftriaxone	1000 mg
		Cefotaxime	1000 mg
		Ceftazidime	1000 mg
	C4G	Céfépime	1000 mg
Carbapénèmes		Ertapénème	1000 mg
		Imipénème/Cilastatine	1000 mg
		Méropénème	1000 mg
Monobactames		Aztréonam	1000 mg

Ethique :

L'étude a été menée conformément aux principes éthiques consensuels des directives internes du CHU de Lille. Les patients ont été informés de l'utilisation possible de leurs données de façon non nominative à des fins de recherche médicale et des modalités d'opposition à cette réutilisation. Le traitement des données informatiques a été

déclaré auprès de la CNIL et GHT Lille Métropole Flandre intérieure sous la référence DEC26-183.

Données recueillies :

Les données ont été recueillies prospectivement à partir du dossier médical et d'une fiche de recueil des données élaborée pour l'étude (Annexe 1). Ont été recueillis les données socio-démographiques, données cliniques (antécédents atopiques, description de la réaction d'hypersensibilité et du médicament incriminé, délai d'apparition des symptômes, prise en charge de la réaction) et les résultats du bilan allergologique.

Critères

Le critère de jugement principal était la fréquence de patients présentant une réaction d'hypersensibilité immédiate ou retardée, au cours du TP. La sévérité des réactions immédiates était décrite selon la classification de Ring et Messmer.

Les critères secondaires étaient : la valeur prédictive négative (VPN) des TC pour la survenue d'une réaction au cours du TP, le nombre de journées d'hospitalisations de jour évitées par rapport au protocole antérieur, la description des caractéristiques des patients avec un TP positif.

Analyses statistiques

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en effectif et en pourcentage. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart-type ou par la médiane et l'intervalle interquartile (IQ). Le niveau de significativité a été fixée à 5%. Compte tenu du faible nombre d'événements attendus, aucune analyse multivariée à la recherche

de facteurs associés à la positivité du TP n'était prévue. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics (Version 26).

3 RESULTATS

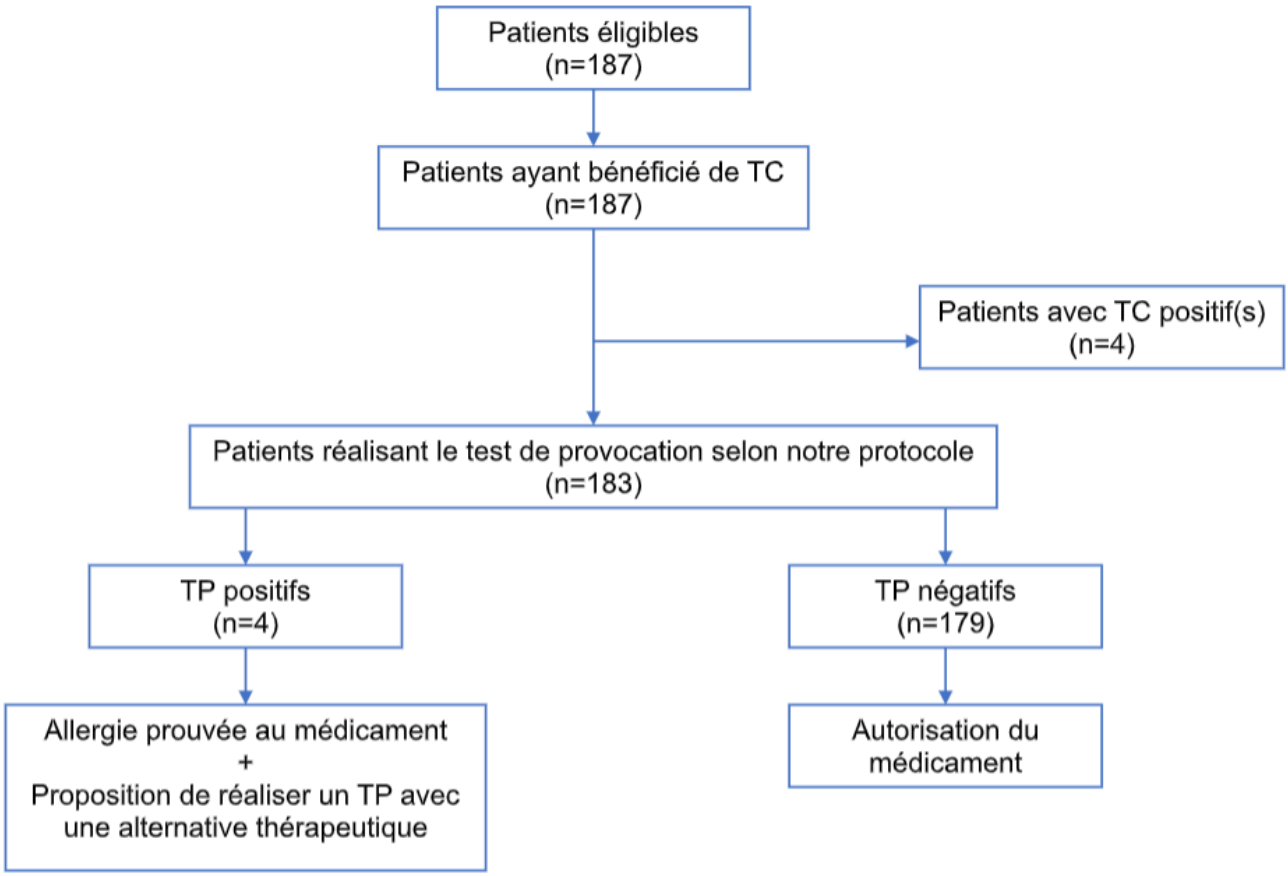


Figure 1. Diagramme de flux

Population de l'étude

Au total, 187 patients ont été inclus dans le protocole d'exploration et ont bénéficié de tests cutanés (TC). Quatre d'entre eux présentaient des TC positifs et n'ont pas réalisé le test de provocation (TP) ; les 183 patients restants ont eu le bilan allergologique complet et constituent la population analysée. L'âge moyen était de 42,2 ans (σ = 17,4) et les femmes représentaient 69,4 % de l'effectif. Un antécédent personnel d'atopie était rapporté chez 45,9 % des patients : asthme allergique (31 ; 16,9%), rhino-conjonctivite allergique (48 ; 26,2%), dermatite atopique (26 ;14,2%) et allergie alimentaire (8 ; 4,4%) (Tableau 2).

La molécule suspectée appartenait à la famille des pénicillines dans 96,2 % des cas (n = 176). Sa dénomination commune internationale (DCI) n'était pas connue chez 75

patients (41,0 %). Lorsqu'elle était identifiée, il s'agissait d'amoxicilline chez 65 patients (35,5 %), d'amoxicilline–acide clavulanique chez 33 patients (18,0 %), d'ampicilline chez 3 patients (1,6 %) et d'oxacilline chez 1 patient (0,5 %). Six réactions étaient attribuées à une céphalosporine : céfixime chez 3 patients, cefpodoxime, céfuroxime et céfapirine chez 1 patient chacun. La voie orale était la voie d'administration initiale dans au moins 81,4 % des cas. Parmi les 183 patients, 50 (27,3 %) avaient déjà reçu ce médicament auparavant, 31 (16,9 %) déclaraient ne l'avoir jamais pris et cette donnée était manquante pour 102 patients (55,7 %).

La réaction initiale était classée comme immédiate chez 53 patients (29,0 %), retardée chez 18 patients (9,8 %) et de chronologie indéterminée chez la majorité d'entre eux (n = 112 ; 61,2 %). Elle datait de cinq ans ou plus chez 86,9 % des patients et était survenue dans l'enfance chez 70,5 % d'entre eux. Les symptômes initiaux étaient principalement cutanéo-muqueux : urticaire superficielle, généralisée ou localisée, chez 70 patients (38,3 %), angiœdème chez 28 patients (15,3 %) et exanthème maculo-papuleux chez 29 patients (15,8 %) ; 7 patients (3,8 %) rapportaient d'autres symptômes isolés (douleurs abdominales, nausées, œdème diffus, tachycardie). Aucun dosage de tryptase, ni critique ni basale, n'avait été réalisé lors de la réaction initiale. La prise en charge initiale n'avait pas nécessité d'hospitalisation dans 94,0 % des cas. Un seul patient avait reçu de l'adrénaline, devant des symptômes cutanéo-muqueux sans argument pour une anaphylaxie.

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques et cliniques de la population (n=183)

Caractéristique	**n (%)**
Âge, années (moyenne ; σ)	42,2 (17,4)
Sexe féminin,	127 (69,4)
Antécédents atopiques personnels	84 (45,9)
— Asthme	31 (16,9)
— Rhino-conjonctivite allergique	48 (26,2)
— Dermatite atopique	26 (14,2)
— Allergie alimentaire	8 (4,4)
Antécédents atopiques familiaux	79 (43,2)
Réaction survenue dans l'enfance	129 (70,5)
Ancienneté de la réaction ≥ 5 ans	159 (86,9)
Molécule suspectée	
— Pénicillines	176 (96,2)
— Céphalosporines	6 (3,3)
- C1G	1 (0,5)
- C2G	1 (0,5)
- C3G	4 (2,1)
— BL non précisée	1 (0,5)
Chronologie de la réaction initiale	
— Immédiate (< 6 h)	53 (29,0)
— Retardée (≥ 6 h)	18 (9,8)
— Inconnue	112 (61,2)
Sémiologie de la réaction initiale	
— Urticaire superficielle	70 (38,3)
__ Angiocœdème	28 (15,3)
— Exanthème maculo-papuleux	29 (15,8)
— Autre	7 (3,8)
— Inconnue	49 (26,8)
Traitement de la réaction initiale, n (%)	
— Aucun	162 (88,5)
— Antihistaminique	16 (8,7)
— Corticoïdes	7 (3,8)
— Adrénaline	1 (0,5)

Tests cutanés

Les 187 patients ont bénéficié de TC. Quatre patients (2,1 %) présentaient des TC positifs et n'ont donc pas réalisé le TP. Il s'agissait dans chaque cas d'une urticaire généralisée d'apparition rapide (dans l'heure), prise en charge par antihistaminiques seuls. La molécule en cause était l'amoxicilline chez 3 de ces patients ; pour le quatrième, la DCI exacte de la pénicilline était inconnue. La réaction initiale datait de moins de cinq ans chez 3 d'entre eux et remontait à l'âge de 13 ans pour le dernier. Les molécules les plus fréquemment testées étaient l'amoxicilline, l'association amoxicilline–acide clavulanique et la ceftriaxone. Aucun TC ne s'est positivé en lecture retardée entre les deux journées d'hospitalisation.

Test de provocation

La molécule suspectée elle-même (même DCI) a été réintroduite chez 102 patients sur les 108 dont la DCI était connue, une autre molécule de la même famille chez les 6 derniers patients. Pour les 75 derniers patients dont la DCI initiale n'était pas connue (41%), la réintroduction reposait sur une molécule de la famille suspectée. Au total, une pénicilline a été réintroduite chez 176 patients et une céphalosporine chez 7 patients. Le TP a ainsi été initié avec de l'amoxicilline chez 60 patients, de l'amoxicilline–acide clavulanique chez 114, du céfixime chez 3, du cefpodoxime chez 2, de l'ampicilline, du céfuroxime, de la cloxacilline et du céfadroxil chez 1 patient chacun. Parmi les 183 patients ayant réalisé le TP, 179 (97,8%) n'ont présenté aucune manifestation d'hypersensibilité. Quatre patients (2,2%) ont réagi. Aucune réaction sévère n'est survenue et aucun patient n'a nécessité d'adrénaline. Trois patients ont réagi dès la première dose administrée (10% de la DC), et un patient a réagi après l'administration de la dose complète. Le premier a présenté une urticaire immédiate

de grade I selon la classification de Ring et Messmer. Le deuxième a présenté une réaction difficilement classable associant prurit sans lésion cutanée et nausées, il n'a pas souhaité poursuivre le TP. Les deux derniers ont présenté une réaction retardée : pour l'un, un exanthème maculeux papuleux non sévère 10 jours après la dernière dose du test (1000mg) ; pour l'autre un érythème du tronc après la prise de 10% de la DC (Tableau 3).

Tableau 3. Caractéristiques des patients ayant réagi au TP

Patient	Sémiologieréaction initiale	Délai réaction initiale	Molécule suspectée	Molécule réintroduite	Dose réactogène	Dose cumulée	Délai de survenue	Type de réaction
1	Urticaire généralisée	1 h	Amoxicilline	Amoxicilline	100 mg (10 % DC)	100 mg	45 min	Urticaire cervicale (grade I)
2	Inconnue	Inconnu	Inconnue	Amoxicilline	100 mg (10 % DC)	100 mg	2 h	Prurit palmaire et nausées
3	Inconnue	1–6 h	Amoxicilline	Amoxicilline	1 000 mg (100 % DC)	1 600 mg	10 jours	EMP
4	Urticaire généralisée et nausées	2 h	Amoxicilline–ac. clavulanique	Amoxicilline–ac. clavulanique	100 mg (10 % DC)	100 mg	Retardé	Érythème du tronc

Sous-groupe de patients avec urticaire immédiate

Parmi les 187 patients ayant bénéficié de tests cutanés, 24 rapportaient une urticaire (superficielle ou profonde) survenue dans l'heure suivant la prise. La molécule incriminée était l'amoxicilline chez 14 patients (58 %), l'amoxicilline–acide clavulanique chez 4 (17 %) et n'était pas identifiée chez 6 (25 %). Le bilan avait été réalisé dans les cinq ans suivant la réaction initiale chez 6 patients (25 %). Les TC étaient positifs chez 4 patients (17 %). Parmi les 20 autres patients ayant réalisé le TP, un seul a réagi, présentant une urticaire localisée 45 minutes après la première dose d'amoxicilline (100 mg). Au total, le bilan (TC et/ou TP) était positif chez 5 des 24 patients (20,8 %) de ce sous-groupe, contre 4,3 % (8/187) dans l'ensemble de la population étudiée.

La valeur prédictive négative globale des TC était de 97,8%. Elle était de 94,3 % chez les patients rapportant une réaction immédiate et de 99,1% chez les patients dont le délai initial était inconnu.

Pour les 179 patients dont le bilan allergologique était négatif, le temps d'hospitalisation a été réduit d'une demi-journée par rapport au protocole antérieur, soit 179 demi-journées libérées, équivalant à 89,5 journées d'hospitalisation.

4 DISCUSSION

Cette étude montre qu'un TP en 3 étapes (10%, 50% et 100% de la DC) réparties sur deux journées et précédé de tests cutanés présente un profil de sécurité favorable chez l'adulte sélectionné, à faible risque et/ou ayant présenté une réaction d'hypersensibilité immédiate non sévère. Sur les 187 patients identifiés, 4 avaient des TC positifs en lecture immédiate, 183 patients ont bénéficié du TP avec la survenue de 4 réactions non sévères (2,2%). Aucune réaction systémique grave n'a été observée. La VPN globale des tests cutanés étaient de 97,8%.

Résultats du test de provocation

Le taux de positivité au TP que nous observons (2,2%) se situe dans la fourchette basse des données publiées, ce qui est attendu compte tenu de notre sélection des patients. La revue de la littérature de l'EAACI/ENDA rapportait, parmi 5 948 adultes ayant subi un TP oral direct à la pénicilline sans TC préalable, 289 réactions (4,9 %) ont été observées, dont seulement 2 cas d'anaphylaxie (0,03 %) (9). Une étude rétrospective CHU de Montpellier menée entre 1996 et 2001 chez 416 patients ayant présenté une réaction initiale immédiate non grave (dans les 24h) évocatrice d'allergie avec TC négatifs, retrouvait une positivité au TP aux BL de 8,4% (11). Une autre étude montpelliéraine, réalisée entre 1996 et 2015 au CHU chez des adultes et des enfants ayant présenté une réaction immédiate, retardée ou de chronologie inconnue (ces deux dernières concernant plus de deux tiers des cas) retrouvait une positivité au TP au BL de 7,26%, dont 14% de réactions sévères. Une pénicilline était réintroduite dans 75% des cas. La réaction initiale y était immédiate dans 43,9 % des cas, retardée dans 41,7 % et de délai inconnu dans 14,3 %. Il s'agissait d'une urticaire dans 42,8% des

cas, d'un EMP dans 23,6% des cas, d'un choc anaphylactique dans 13,7% des cas et elle était inconnue dans seulement pour 2,7% des patients (12).

Chez l'enfant, une revue systématique et méta-analyse publiée en 2023 a montré que, parmi 8334 TP directs (sans TC au préalable), la prévalence des réactions d'hypersensibilité aux BL était de 5,23 %, avec une fréquence de réactions graves très faible (0,036 %) (13). Une étude de 2016 espagnole portant sur 1779 patients présentant une suspicion d'allergie immédiate aux bêtalactamines et bilantés pour cela selon les recommandations de l'ENDA, décrivait que parmi ceux ayant eu des tests cutanés négatifs, 2,4% ont eu une positivité au TPO réalisé par la suite : urticaire et/ou un angioœdème immédiats pour 71,4 % des cas, exanthème maculo-papuleux pour 19,0 % des cas, une rhinite et une toux pour 7,1 % des cas, ainsi qu'un prurit cutané et une toux pour 2,4 %. Aucune réaction anaphylactique n'a été enregistrée (14).

Profil des patients à faible risque et intérêt des tests cutanés

La planification des tests allergologiques repose sur une stratification du risque tenant compte de la gravité de la réaction initiale, du mécanisme suspecté, du médicament suspecté et des caractéristiques cliniques du patient (9). L'EAACI/ENDA a proposé en 2023 de classer à faible risque les patients ayant présenté un exanthème non urticarien plus de six heures après la prise, d'une durée inférieure à sept jours, atteignant moins de 50 % de la surface corporelle, sans fièvre, adénopathie, atteinte systémique, vésicules, atteinte muqueuse ni éosinophilie, et n'ayant nécessité ni traitement systémique autre qu'un antihistaminique ni hospitalisation. Les patients dont la réaction est inconnue mais n'a manifestement nécessité ni traitement ni recours médical urgent relèvent d'un risque faible à intermédiaire ; chez eux, les TC sont facultatifs et le TP doit comporter au moins deux doses (9). Nos critères d'inclusion

recouvrent l'essentiel de ces catégories. Ils sont également cohérents avec les définitions issues des autres régions du monde : l'étude multicentrique de Stevenson et al. a déterminé statistiquement, sur 447 patients, que la définition optimale du faible risque était une éruption bénigne, immédiate ou retardée, survenant plus d'un an avant l'évaluation ; 97,1% de ces patients tolérant une provocation directe (15). Plus récemment une table ronde internationale rapportée par Li et al. a établi un consensus mondial reconnaissant l'exanthème bénin de l'enfance et l'EMP ancien comme phénotype universellement à faible risque (16). Nos 70% de réactions survenues dans l'enfance et les 86% de réactions datant de cinq ans ou plus placent donc l'essentiel de notre population au cœur de ce consensus. Enfin l'analyse rétrospective montpelliéraine identifiait comme seul facteur de risque d'anaphylaxie au cours du TP l'existence d'une anaphylaxie lors de la réaction initiale, avec une multiplication du risque par plus de 10 (12). Cet antécédent constituait dans notre étude un critère d'exclusion, ce qui contribue vraisemblablement à l'absence de réaction sévère observée.

Le point le plus discutable de notre définition du faible risque est l'inclusion de l'urticaire immédiate, que les recommandations EAACI/ENDA de 2019 et 2023 classent en risque plus élevé et pour laquelle elles suggèrent de recourir au moins à la réalisation de tests cutanés. Sabato et al. ont montré, sur 410 patients issus de trois centres, que les caractéristiques de l'urticaire index ont une valeur discriminante forte : une éruption urticarienne survenant dans l'heure suivant la première dose et régressant en moins de 24h ; le critère dit « 1-1-1 », est significativement plus fréquente chez les patients dont le bilan allergologique est positif (avec des odds ratio respectifs de 17, 11 et 48), avec une sensibilité et une spécificité de 85%, une valeur prédictive positive de 90% et une VPN de 80% (17). Les auteurs concluent que les patients remplissant ce critère

ne relèvent pas d'une provocation directe et doivent bénéficier de TC préalables. Notre protocole répond précisément à cette exigence : aucun patient n'a fait l'objet d'une provocation direct et tous ont bénéficié de TC en amont. C'est cette conservation des TC qui autorise, selon nous, l'intégration de l'urticaire immédiate à un parcours accéléré. Notre stratégie ne s'oppose pas aux recommandations, elle en constitue une déclinaison prudente, dans laquelle la simplification porte sur l'organisation du TP et non sur le renoncement aux TC.

Nous n'avons toutefois pas recueilli la durée de l'urticaire index, ce qui ne permet pas d'appliquer intégralement le critère « 1-1-1 » de Sabato et al. Dans le sous-groupe des 24 patients ayant rapporté une urticaire survenue dans l'heure, le bilan (TC et/ou TP) était positif dans 20,8 % des cas, contre 4,3 % dans l'ensemble de notre population sélectionnée, des résultats cohérents avec ceux de Sabato et al.

Pertinence des étapes 10%, 50% et 100%

Le choix des paliers s'appuie sur l'expérience du service et sur les recommandations de l'EAACI/ENDA (9,8). La *task force* EAACI suggère en 2023, pour les réactions immédiates non sévères, une dose initiale n'excédant pas 10% de la dose maximale unitaire cible, un intervalle d'au moins 30 minutes entre les doses, une surveillance d'au moins une à deux heures après la dernière dose, et l'atteinte au minimum de la dose thérapeutique unitaire maximale (9). Notre protocole satisfait chacun de ses points, avec une surveillance de deux heures après chaque palier, plus longue que le minimum suggéré. Le choix de définir la DC comme la dose thérapeutique en prise unique, plutôt que la dose quotidienne cumulée correspond à la suggestion de la *task force* et se rapproche des conditions réelles de prescription et limite l'exposition du

patient. Les données de tolérance disponibles confortent ce schéma : dans la série montpelliéraine de 171 TP positifs, la dose réactogène était inférieure à 20% de la dose cible chez la moitié des patients, mais 45,6% des patients ne réagissaient qu'après avoir reçu au moins 100% de la dose cible (12). Le premier palier bas conserve donc son intérêt de sécurité tandis que l'atteinte de la dose complète reste indispensable pour ne pas conclure à tort à une tolérance.

La surveillance de 2 heures après chaque administration permet de dépister la majorité des réactions immédiates, survenant classiquement dans l'heure suivant la prise. L'intervalle d'au moins 7 jours entre les deux journées laisse le temps aux réactions retardées de se manifester avant l'administration des doses supérieures. La *task force* de l'EAACI suggère qu'en cas de TP prolongé pour des réactions retardées, une période de *washout* soit réalisée entre les doses, la dose initiale pouvant déclencher une réaction jusqu'à 48h à 7 jours plus tard (9). Une méta-analyse de 2023 consacrée aux TP prolongés (2 à 7 jours) aux BL retrouvait une prévalence de positivité de 3,31 % pour les tests d'une seule journée contre 3,65 % pour les tests prolongés, avec un risque relatif de 1,94, près d'un tiers des réactions survenant plus de 24 heures après la première journée (18). Nos deux réactions retardées, dont une survenue à J10, illustrent directement cette réalité.

Certaines études ont par ailleurs montré que jusqu'à 30 % des patients présentant une hypersensibilité IgE-médiée aux BL perdent leur sensibilité en moins d'un an et plus de 60 % en moins de cinq ans (19, 20). Dans notre étude, 86,9% de nos patients bénéficiaient du bilan allergologique plus de 5 ans après la réaction initiale. A l'inverse, des taux de re-sensibilisation de 2 % à 16% (TC et TP confondus) chez des patients ayant bénéficié d'un bilan initial complet (TC et TP) bien négatif quinze jours à un mois auparavant (14, 21-24). L'administration de doses successives espacées de plusieurs

jours constitue de ce fait un compromis raisonnable entre la performance diagnostique et l'exposition du patient.

La VPN des TC que nous rapportons (97,8%) est concordante avec les données publiées, qui situent la VPN des TC pour la pénicilline entre 97% et 99% (25-27). La question de l'intérêt des TC chez les patients à faible risque est aujourd'hui largement ouverte. La *task force* de l'EAACI a explicitement mis en balance les arguments en faveur et en défaveur de leur maintien, soulignant que la réponse dépend du contexte épidémiologique régionale de l'allergie déclarée, des ressources disponibles, de la proportion d'allergologues et de l'objectif à savoir un diagnostic individuel ou un objectif pragmatique populationnel (9) Dans notre expérience, 4 patients sur 187 ont eu des TC positifs. Il s'agissait de réactions à type d'urticaire généralisée d'apparition rapide (dans l'heure) et prise en charge par antihistaminiques uniquement pour chacun de ces patients. Pour 3 patients il s'agissait d'une réaction survenue il y a moins de 5 ans et pour seulement 1 patient la réaction initiale avait eu lieu à l'âge de 13 ans. Cela pose légitimement la question de leur rendement dans une population aussi sélectionnée que la nôtre (70,5% de réaction initiale dans l'enfance, et réaction de chronologie indéterminée chez la majorité d'entre eux (61,2 %)). Chez ces patients, les TC préalables ont écarté très peu de TP tout en ne prévenant pas la majorité des réactions observés. Nous considérons cependant que leur maintien reste justifié dans notre contexte pour trois raisons : ils autorisent l'inclusion de patients ayant présenté une urticaire immédiate, conformément aux données de Sabato et al. ; ils permettent d'orienter le choix de la molécule réintroduite et de documenter des réactions croisées, information utile pour les prescriptions ultérieures ; enfin ils n'allongent pas le parcours, puisqu'ils sont réalisés au cours de la même venue que la première dose du TP.

Le bilan allergologique médicamenteux est long et coûteux, alors même que l'immense majorité des suspicions sera infirmée. Notre protocole a permis d'éviter 89,5 journées d'hospitalisation de jour sur la période d'inclusion, permettant la prise en charge de patients supplémentaires et une réduction du délai d'accès au bilan. Ce gain s'ajoute au bénéfice bien documentée de la délabellisation elle-même (5, 28, 29).

Le recueil prospectif de notre étude représente sa principale force, avec une période d'inclusion de près de quatre ans, avec un effectif de 183 patients, l'un des plus importants publiés pour un protocole standardisé de TP en trois étapes chez l'adulte. Notre sélection des patients à bas risque correspond en grande majorité aux critères de risque faible ou intermédiaires des recommandations de 2023 de l'EAACI. De plus, la définition de la DC est conforme aux suggestions de l'EAACI et se rapproche des conditions réelles de prescription.

Notre étude présente des limites, notamment son caractère monocentrique limitant la transposabilité et l'absence de groupe comparateur. L'appréciation des comorbidités contre-indiquant le bilan était laissé au jugement du clinicien ce qui autorise une prise en charge personnalisée mais introduit une part de subjectivité dans la sélection. Les réactions retardées survenant après la sortie reposaient sur le signalement du patient, ce qui expose à une sous-estimation Enfin, la tolérance en vie réelle après réintroduction n'a pas pu être évaluée, faute d'avoir réinterrogé les patients sur une éventuelle reprise de la bêtalactamine à distance du bilan.

5 CONCLUSION

Chez l'adulte sélectionné comme étant à faible risque, ou ayant présenté une réaction immédiate non sévère, notre protocole associant tests cutanés puis test de provocation en trois doses présente un profil de sécurité favorable, concordant avec les données de la littérature : parmi les 183 patients, seules quatre réactions non sévères (2,2 %) sont survenues, sans aucune réaction sévère ni recours à l'adrénaline. En libérant l'équivalent de 89,5 journées d'hospitalisation de jour, il dégage une capacité organisationnelle permettant de prendre en charge davantage de patients et de réduire les délais d'accès au bilan. L'affinement des critères de très faible risque, qui autoriserait à surseoir aux tests cutanés chez certains adultes prédéfinis, pourrait raccourcir encore le parcours diagnostique ; il devra toutefois être mis en balance avec les risques intrinsèques du test de provocation et confirmé par des études multicentriques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bruyndonckx R, Adriaenssens N, Versporten A, Hens N, Monnet DL, Molenberghs G, et al. Consumption of antibiotics in the community, European Union/European Economic Area, 1997-2017. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2021 Aug 1;76(Suppl 2):ii7. doi:10.1093/jac/dkab172 PubMed PMID: 34312654.

2. Patterson RA, Stankewicz HA. Penicillin Allergy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Aug 1]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459320/ PubMed PMID: 29083777.

3. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy. 2001 Sep;56(9):813-24. doi:10.1034/j.1398-9995.2001.t01-1-00001.x PubMed PMID: 11551246.

4. Michaud L, Yen HH, Engen DA, Yen D. Outcome of preoperative cefazolin use for infection prophylaxis in patients with self-reported penicillin allergy. BMC Surg. 2023 Feb 8;23:32. doi:10.1186/s12893-023-01931-w PubMed PMID: 36755308; PubMed Central PMCID: PMC9906882.

5. Sousa-Pinto B, Blumenthal KG, Macy E, Pereira AM, Azevedo LF, Delgado L, et al. Penicillin Allergy Testing Is Cost-Saving: An Economic Evaluation Study. Clin Infect Dis. 2020 Feb 28;72(6):924-38. doi:10.1093/cid/ciaa194 PubMed PMID: 32107530; PubMed Central PMCID: PMC7958749.

6. Stone Jr CA, Trubiano J, Coleman DT, Rukasin CRF, Phillips EJ. The challenge of de-labeling penicillin allergy. Allergy. 2020;75(2):273-88. doi:10.1111/all.13848

7. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher AJ, Brockow K, Caubet JC, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position paper [Internet]. doi:10.1111/all.14122

8. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. Allergy. 2003;58(9):854-63. doi:10.1034/j.1398-9995.2003.00279.x

9. Barbaud A, Garvey LH, Torres M, Laguna JJ, Arcolaci A, Bonadonna P, et al. EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing. Allergy. 2024;79(3):565-79. doi:10.1111/all.15996

10. Pelletier de Chambure D, Chenivesse C, Dehame L. Thèse de doctorat en médecine. CHU de Lille. Sécurité d'un test de provocation en 3 étapes dans les réactions d'hypersensibilité non sévères aux bêtalactamines. 2023.

11. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug

hypersensitivity reaction. Ann Intern Med. 2004 Jun 15;140(12):1001-6. doi:10.7326/0003-4819-140-12-200406150-00009 PubMed PMID: 15197017.

12. Chiriac AM, Rerkpattanapipat T, Bousquet PJ, Molinari N, Demoly P. Optimal step doses for drug provocation tests to prove beta-lactam hypersensitivity. Allergy. 2017 Apr;72(4):552-61. doi:10.1111/all.13037 PubMed PMID: 27569064.

13. Sécurité du test de provocation médicamenteuse directe dans l'hypersensibilité aux bêta-lactamines chez l'enfant : revue systématique et méta-analyse - The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice [Internet]. [cited 2026 Jul 5]. Available from: https://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198(22)01295-8/abstract

14. Moreno E, Laffond E, Muñoz-Bellido F, Gracia MT, Macías E, Moreno A, et al. Performance in real life of the European Network on Drug Allergy algorithm in immediate reactions to beta-lactam antibiotics. Allergy. 2016 Dec;71(12):1787-90. doi:10.1111/all.13032 PubMed PMID: 27543745.

15. Stevenson B, Trevenen M, Klinken E, Smith W, Yuson C, Katelaris C, et al. Multicenter Australian Study to Determine Criteria for Low- and High-Risk Penicillin Testing in Outpatients. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2020 Feb 1;8(2):681-689.e3. doi:10.1016/j.jaip.2019.09.025 PubMed PMID: 31604129.

16. Li PH, Sabato V, Khan DA, Lucas M, Meng J, Peter J, et al. Unifying Global Drug Allergy: Clarifying Concepts and Defining Low-Risk Penicillin Allergy. Allergy. 2025;80(11):2949-52. doi:10.1111/all.70125

17. Sabato V, Gaeta F, Valluzzi RL, Gasse AV, Ebo DG, Romano A. Urticaria: The 1-1-1 Criterion for Optimized Risk Stratification in β-Lactam Allergy Delabeling. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2021 Oct 1;9(10):3697-704. doi:10.1016/j.jaip.2021.05.037 PubMed PMID: 34146749.

18. Kulalert P, Phinyo P, Chiriac AM, Demoly P, Saokaew S, Kanchanaphoomi K, et al. Is a Prolonged Drug Provocation Test Better Than a Single-Day Drug Provocation Test? A Systematic Review and Meta-Analysis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2024 Feb;12(2):431-48. doi:10.1016/j.jaip.2023.11.028 PubMed PMID: 38000713

19. Blanca M, Torres MJ, GarcÃa JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramon E, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. J Allergy Clin Immunol. 1999 May;103(5 Pt 1):918-24. doi:10.1016/s0091-6749(99)70439-2 PubMed PMID: 10329829.

20. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Zaffiro A, Caruso C, Quaratino D. Natural evolution of ski20est sensitivity in patients with IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. Allergy. 2014 Jun;69(6):806-9. doi:10.1111/all.12390 PubMed PMID: 24673580.

21. García Núñez I, Barasona Villarejo MJ, Algaba Mármol MA, Moreno Aguilar C, Guerra Pasadas F. Diagnosis of patients with immediate hypersensitivity to beta-

lactams using retest. J Investig Allergol Clin Immunol. 2012;22(1):41-7. PubMed PMID: 22448453.

22. Lopez-Serrano MC, Caballero MT, Barranco P, Martinez-Alzamora F. Booster responses in the study of allergic reactions to beta-lactam antibiotics. J Investig Allergol Clin Immunol. 1996;6(1):30-5. PubMed PMID: 8833166.

23. Matheu V, Perez-Rodriguez E, Sanchez-Machin I, Garcia-Robaina JC, de la Torre Morin F. Importance of repeat testing in the diagnosis of penicillin allergy. Br J Dermatol. 2006 Jan;154(1):198. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.07027.x PubMed PMID: 16403125.

24. Hershkovich J, Broides A, Kirjner L, Smith H, Gorodischer R. Beta lactam allergy and resensitization in children with suspected beta lactam allergy. Clin Exp Allergy. 2009 May;39(5):726-30. doi:10.1111/j.1365-2222.2008.03180.x PubMed PMID: 19178535.

25. Macy E. Elective penicillin skin testing and amoxicillin challenge: Effect on outpatient antibiotic use, cost, and clinical outcomes. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1998 Aug 1;102(2):281-5. doi:10.1016/S0091-6749(98)70097-1

26. Thethi AK, Van Dellen RG. Dilemmas and controversies in penicillin allergy. Immunology and Allergy Clinics of North America. 2004 Aug 1;Drug Hypersensitivity24(3):445-61. doi:10.1016/j.iac.2004.03.004

27. Fox S, Park MA. Penicillin skin testing in the evaluation and management of penicillin allergy. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2011 Jan 1;106(1):1-7. doi:10.1016/j.anai.2010.05.010

28. Gouel-Chéron A, Neukirch C, Barbaud A, Dupont A, Zahar JR, Kernéis S, et al. National expert consensus on the management of antibiotic prophylaxis in surgical patients with a penicillin allergy label based on the Delphi method. JAC Antimicrob Resist. 2025 Mar 5;7(2):dlaf024. doi:10.1093/jacamr/dlaf024 PubMed PMID: 40046066; PubMed Central PMCID: PMC11880800.

29. Quiralte J, del Robledo Ávila M, Domínguez I, Menéndez E, Cisneros JM, Guisado AB. β-Lactam allergy delabeling is safe and saves costs in Primary Care. Aten Primaria. 2024 Nov;56(11):102925. doi:10.1016/j.aprim.2024.102925 PubMed PMID: 38795675; PubMed Central PMCID: PMC11152605

ANNEXE

Observation médicale

OBSERVATION MEDICALE HYPERSENSIBILITÉ MEDICAMENTEUSE

CONSIGNES DE REMPLISSAGE	
O	Radiobox (QCU) : cocher **obligatoirement** une des modalités – **ne pas oublier de cocher « NON »**
□	Checkbox (QCM) : cocher **uniquement** si item présent (ex : un/des traitement(s) dans une liste)
|___|___|	Nombres / dates – écrire **lisiblement** (les unités sont indiquées)
…… ……	Champ libre

IDENTIFICATION DU PATIENT

Remplir les informations du patient ou coller l'étiquette patient.

Nom de naissance : ……

Nom marital : ……

Prénom : ……

Sexe : O Homme O Femme

Date de naissance : |___|___| / |___|___|/ |___|___|___|___|

(jj/mm/aaaa)

ETIQUETTE

PATIENT

Opposition du patient à l'utilisation de ses données à des fins de recherche : O Non O Oui

IDENTIFICATION MÉDECIN

Date de remplissage de l'observation médicale : |___|___|___|___| / |___|___| / |___|___| (jj/mm/aaaa)

Service : ……

Nom de l'interne : ……

Nom du médecin sénior : ……

ANTÉCÉDENTS

Antécédents atopiques	O Oui			O Non
Type	**Oui**	**Non**	**NSP**	**Année du diagnostic**
Allergie alimentaire	O	O	O	I__I__I__I__
Si oui, préciser :	.....			
Dermatite atopique	O	O	O	I__I__I__I__
Œsophagite à Éosinophiles	O	O	O	I__I__I__I__
Asthme allergique	O	O	O	I__I__I__I__
Rhinite allergique	O	O	O	I__I__I__I__
Allergies respiratoires :	.....			

Autres antécédents				
Type	**Oui**	**Non**	**NSP**	**Année du diagnostic**
Mastocytose	O	O	O	I__I__I__I__
Angioedème bradykinique	O	O	O	I__I__I__I__
Urticaire chronique	O	O	O	I__I__I__I__
Autre :	O	O	O	I__I__I__I__

Antécédents familiaux atopiques				O Oui	O Non		
Type	**Oui**	**Non**	**NSP**	**Type**	**Oui**	**Non**	**NSP**
Allergie alimentaire	O	O	O	Rhinite allergique	O	O	O
Dermatite atopique	O	O	O	Médicaments	O	O	O
Asthme allergique	O	O	O	Si oui, préciser :	.....		

Autres : .....

Autres antécédents
Champ libre :

TRAITEMENTS

Type	Oui	Non	NSP	DCI	Autres traitements : (champ libre)
Antihistaminique	O	O	O		
Corticoïdes	O	O	O		

ANAMNESE HYPERSENSIBILITE MEDICAMENTEUSE

Médicament #1

Nom (DCI) O connu, **préciser** :		O non connu		
Prise antérieure, si oui date dernière prise :		O oui	O non	O NSP
Voie d'administration :	O PO	O IV	O IM	O SC
Date de la réaction : |___|___|___|___| /|___|___| /|___|___| **Délai réaction-HDJ**		O ≤5ans	O >5ans	O NSP
Délai d'apparition des symptômes : à J |___|___| **Après la dernière prise**		O≤1h	O1-6h	O>6h / O NSP

Chronologie :

J1 ⟶

Description clinique de la réaction :		
Cutanéo-muqueuse	O urticaire, si oui préciser localisation :	
	O érythème, si oui préciser localisation :	
	O angioedème, si oui préciser localisation :	
	O autres :	
Respiratoire	O dyspnée	O dysphonie
	O bronchospasme	O rhinite
	O toux	O autres : .....
Cardio-vasculaires	O hypotension	O tachycardie
	O autres :	
Digestif	O douleurs abdominales	
	O diarrhées	O nausées, vomissements
Autres manifestations	.....	
	.....	

Dosage tryptase, si oui préciser délai : h..... ; valeur .....µg/l	O oui	O non	O NSP

Traitement entrepris	**Type**	**Oui**	**Non**	**NSP**
	Anti-histaminique, si oui préciser :	O	O	O
	Corticoïdes, si oui préciser :	O	O	O
	Adrénaline, si oui préciser voie administration :	O	O	O
	Hospitalisation, si oui préciser :	O	O	O
Reprise d'un traitement de la même famille, si oui préciser :		O	O	O

DCI : ..... Tolérance : .....

Autres éléments

Champ libre :

CONCLUSION

8

CONDUITE À TENIR PROPOSÉE

Nom : MINETTE **Prénom : Aurore**

Date de soutenance : 14 septembre 2026

Titre de la thèse : Test de provocation aux bêtalactamines chez l'adulte à faible risque : sécurité d'un protocole en 3 étapes.

Thèse - Médecine - Lille 2026

Cadre de classement : Allergologie et immunologie clinique

DES + FST/option : Allergologie et immunologie clinique

Mots-clés : hypersensibilité médicamenteuse, bêtalactamines, test de provocation

Contexte : Les bêtalactamines constituent la classe d'antibiotiques la plus utilisée dans l'Union européenne et la plus impliquée dans les suspicions d'allergie médicamenteuse. Le bilan allergologique est chronophage et coûteux, alors que plus de 90 % de ces suspicions sont infirmées. L'objectif de cette étude était d'évaluer la sécurité d'un test de provocation (TP) en trois étapes, précédé de tests cutanés (TC), chez des adultes sélectionnés comme étant à faible risque d'hypersensibilité aux bêtalactamines ou ayant présenté une réaction immédiate non sévère.

Méthode : Étude prospective et monocentrique, menée dans le service d'Hôpital de Jour de Pneumologie et Immuno-Allergologie du CHU de Lille. Des adultes (≥ 18 ans) ayant présenté une réaction initiale à une bêtalactamine, immédiate ou retardée non sévère, ou de chronologie inconnue sans critère de gravité, ont réalisé un TP en trois doses (10 %, 50 % puis 100 % de la dose cible) après TC, au cours de deux journées d'hospitalisation espacées d'au moins sept jours.

Résultats : Entre le 28 février 2022 et le 19 janvier 2026, 187 patients ont bénéficié de TC ; quatre présentaient des TC positifs et n'ont pas réalisé le TP. Les 183 patients analysés avaient une suspicion concernant une pénicilline dans 96,2 % des cas, la DCI étant inconnue dans 41,0 %. Une pénicilline a été réintroduite chez 176 patients et une céphalosporine chez 7. Quatre patients (2,2 %) ont réagi au TP : trois dès la première dose (10 % de la dose cible) et un après la dose complète (100 % de la dose cible) ; deux réactions immédiates et deux réactions retardées. Aucune réaction sévère n'est survenue. La valeur prédictive négative globale des TC était de 97,8 %. Pour les 179 patients dont le bilan était négatif, la durée d'hospitalisation a été réduite de l'équivalent de 89,5 journées.

Conclusion : Ce protocole de TP en trois étapes précédé de TC présente un profil de sécurité favorable chez l'adulte sélectionné selon des critères proches des recommandations EAACI/ENDA 2023. Il permet un gain de capacité substantiel et vise à harmoniser les pratiques de bilan allergologique médicamenteux.

<u>Composition du Jury</u> :

Présidente :

Madame la Professeure Cécile CHENIVESSE

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Frederic DEZOTEUX

Madame la Docteure Diane PELLETIER de CHAMBURE

Madame la Docteure Catherine CORTOT

Directrice de thèse :

Madame la Docteure Diane PELLETIER de CHAMBURE