



N°2033/19

Année : 2018 – 2019

THESE

Présentée en vue de l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

KOPPE RICHARD GILDAS

(Interne des hôpitaux)

PROFIL DES IMMUNOGLOBULINES E SPECIFIQUES DES BETA-LACTAMINES DANS L' ANAPHYLAXIE

Soutenue publiquement le 26/08/2019.

COMPOSITION DU JURY :

Président	: Monsieur YAVO WILLIAM, Professeur Titulaire
Directeur de thèse	: Monsieur DEMBELE BAMORY, Maître de Conférences Agrégé
Co-Directeur	: Monsieur DASSE SERY ROMUALD, Maître de Conférences Agrégé
Assesseurs	: Madame IRIE-N'GUESSAN AMENAN, Maître de Conférences Agrégé Monsieur CABLAN MIAN N'DEDEVY ASHER, Maître-Assistant

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL ENSEIGNANT
DE L'UFR DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires

Professeur RAMBAUD André

Professeur FOURASTE Isabelle

Professeur BAMBA Moriféré

Professeur YAPO Abbé †

Professeur MALAN KlaAnglade

Professeur KONE Moussa †

Professeur ATINDEHOU Eugène

II. ADMINISTRATION

Directeur

Professeur KONE-BAMBA Diénéba

Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie

Professeur Ag IRIE-N'GUESSAN Amenan

Sous-Directeur Chargé de la Recherche

Professeur Ag DEMBELE Bamory

Secrétaire Principal

Madame NADO-AKPRO Marie Josette

Documentaliste

Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert

Intendant

Monsieur GAHE Alphonse

Responsable de la Scolarité

Madame DJEDJE Yolande

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1- PROFESSEURS TITULAIRES

M. ABROGOUA Danho Pascal

Pharmacie Clinique

Mmes AKE Michèle

Chimie Analytique, Bromatologie

ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.

Biochimie et Biologie Moléculaire

MM. DANO Djédjé Sébastien

Toxicologie

GBASSI K. Gildas	Chimie Physique Générale
INWOLEY Kokou André	Immunologie
Mme KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
M. KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
Mme KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
MM. MALAN KilaAnglade	Chimie Analytique, Contrôle de Qualité
MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme SAWADOGO Duni	Hématologie
M. YAVO William	Parasitologie-Mycologie

2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme AKE-EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM. AMARI Antoine Serge G.	Législation
AMIN N'Cho Christophe	Chimie Analytique
Mme BARRO-KIKI Pulchérie	Parasitologie – Mycologie
BONY François Nicaise	Chimie Analytique
DALLY LabaIsmael	Pharmacie Galénique
DEMBELE Bamory	Immunologie
Mme DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M. DJOHAN Vincent	Parasitologie –Mycologie
Mmes FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
IRIE-N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
MM. KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique

Mme	KOUAKOU-SACKOU Julie	Santé Publique
MM.	KOUASSI Dinard	Hématologie
	MANDA Pierre	Toxicologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé Publique et Economie de la Santé
	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
	OUATTARA Mahama	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mme	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
MM.	YAPI Ange Désiré	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
	YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie Moléculaire
	ZINZENDORF NangaYessé	Bactériologie-Virologie

3- MAITRES ASSISTANTS

MM.	ADJAMBRI AdiaEusebé	Hématologie
	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
Mmes	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Immunologie
	AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
	ALLA-HOUNSA Annita Emeline	Santé Publique
M.	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie-Mycologie
Mmes	AYE-YAYO Mireille	Hématologie
	BAMBA-SANGARE Mahawa	Biologie Générale
	BLAO-N'GUESSAN Amoin Rebecca J.	Hématologie
MM.	CABLAN Mian N'DédeyAsher	Bactériologie-Virologie
	CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
Mme	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Hématologie
MM.	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie

Mme	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Santé Publique
M.	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
M.	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
Mme	KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
MM.	KPAIBE Sawa André Philippe	Chimie Analytique
	N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme	VANGA-BOSSON Henriette	Parasitologie-Mycologie

4- ASSISTANTS

MM.	ADIKO Aimé Cézaire	Immunologie
	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Pharmacognosie
	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
	APETE-TAHOU Sandrine	Bactériologie-Virologie
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Santé Publique
MM.	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie Clinique et Thérapeutique
	COULIBALY Songuigama	Chimie organique, Chimie Thérapeutique
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
	DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
	DOFFOU Oriadje Elisée	Pharmacie Clinique et Thérapeutique
Mmes.	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
	HE-KOUAME Linda Isabelle	Chimie Minérale
	KABLAN-KASSI Hermance	Hématologie

M.	KACOU Alain	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mme	KAMAGATE Tairatou	Hématologie
MM.	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacie Clinique et Thérapeutique
	KOFFI Kouamé	Santé Publique
	KONAN Jean Fréjus	Biophysique
Mmes	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie Moléculaire
	KONE-DAKOURI YekayoBenedicte	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM.	KOUAHO AviKadio Tanguy	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Jérôme	Santé Publique
Mme	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Bactériologie-Virologie
MM.	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
	MIEZAN Jean Sébastien	Parasitologie-Mycologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
	N'GUESSAN DétoUrsul Jean-Paul	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mmes	N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
	N'GUESSAN-AMONKOU Anne C.	Législation
	ODOH Alida Edwige	Pharmacognosie
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie Moléculaire
	SICA-DIAKITE Amelanh	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
	TANOAH-BEDIA Valérie	Parasitologie-Mycologie
M.	TE BONLE Leynouin Franck-Olivier	Pharmacie Hospitalière
Mme	TIADÉ-TRA BI Marie Laure	Santé Publique - Biostatistiques
M.	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mmes	TUO-KOUASSI Awa	Pharmacie Galénique
	YAO Adjoa Marcelle	Chimie Analytique
MM.	YAO Jean Simon N'Ghorand	Chimie Générale

YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mmes YAPO-YAO Carine Mireille	Biochimie
YEHE Desiree Mariette	Chimie Générale
ZABA Flore Sandrine	Bactériologie-Virologie

5- CHARGEES DE RECHERCHE

Mmes ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
OUATTARA N'gnôhDjénéba	Santé Publique

6- ATTACHE DE RECHERCHE

M. LIA Gnahoré José Arthur	Pharmacie Galénique
----------------------------	---------------------

7- IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu OUATTARA Lassina	Professeur Titulaire
Feu COMOIE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feue POLNEAU-VALLEE Sandrine	Maître de Conférences Agrégé
Feu GUEU Kaman	Maître-Assistant
Feu ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu COULIBALY Sabali	Assistant
Feu TRAORE Moussa	Assistant
Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

1- PROFESSEURS

MM. DIAINE Charles	Biophysique
OYETOLA Samuel	Chimie Minérale

2- MAITRES DE CONFERENCES

MM. KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

3- MAITRE-ASSISTANT

M. KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
------------------------	------------------------

4- NON UNIVERSITAIRES

MM. AHOUSSE Daniel Ferdinand	Secourisme
COULIBALY Gon	Activité sportive
DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
GOUEPO Evariste	Techniques officinales
Mme KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
MM KOFFI ALEXIS	Anglais
KOUA Amian	Hygiène
KOUASSI Ambroise	Management
N'GOZAN Marc	Secourisme
KONAN Kouacou	Diététique
Mme PAYNE Marie	Santé Publique

**COMPOSITION DES DÉPARTEMENTS
DE L'UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES**

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	ZINZENDORF NangaYessé	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CABLAN Mian N'DédeyAsher	Maître-Assistant
	KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Maître-Assistante
	APETE-TAHOUE Sandrine	Assistante
	DJATCHI Richmond Anderson	Assistant
	DOTIA TiepordanAgathe	Assistante
	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Assistante
	LATHRO Joseph Serge	Assistant
	ZABA Flore Sandrine	Assistante

II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	HAUHOUOT-ATTOUNGBRE M.L.	Professeur Titulaire
	AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégé
	AKE-EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégé
	YAYO Sagou Eric	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KONAN Konan Jean Louis	Maître-Assistant
	KONE-DAKOURI YekayoBenedicte	Assistante
	KONE Fatoumata	Assistante
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Assistante
	YAPO-YAO Carine Mireille	Assistante

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire
		Chef de Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André	Professeur Titulaire
	DEMBELE Bamory	Maître de Conférences Agrégé
	KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Maître-Assistante
	ADJAMBRI Adia Eusèbe	Maître-Assistant
	AYE-YAYO Mireille	Maître-Assistante
	BAMBA-SANGARE Mahawa	Maître-Assistante
	BLAO-N'GUESSAN A. Rebecca S.	Maître-Assistante
	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Maître-Assistante
	KABRAN Tano K. Mathieu	Maître-Assistant
	KOUAME Denis Rodrigue	Maître-Assistant
	ADIKO Aimé Cézaire	Assistant
	KABLAN-KASSI Hermance	Assistante
	KAMAGATE Tairatou	Assistant
	YAPO Assi Vincent De Paul	Assistant

IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE

Professeur	MALAN KlaAnglade	Professeur Titulaire
		Chef de Département
Professeurs	AKE Michèle	Professeur Titulaire
	GBASSI Komenan Gildas	Professeur Titulaire
	AMIN N'Cho Christophe	Maître de Conférences Agrégé

	BONY Nicaise François	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KPAIBE Sawa André Philippe	Maître-Assistant
	BROU Amani Germain	Assistant
	HE-KOUAME Linda Isabelle	Assistante
	TRE Eric Serge	Assistant
	YAO Adjoa Marcelle	Assistante
	YAO Jean Simon N'Ghorand	Assistant
	YEHE Desiree Mariette	Assistante

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé
		Chef de Département
Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	COULIBALY Songuigama	Assistant
	KACOU Alain	Assistant
	KOUAHO AviKadio Tanguy	Assistant
	N'GUESSAN DétoUrsul Jean-Paul	Assistant
	SICA-DIAKITE Amelanh	Assistante

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire
		Chef de Département
Professeurs	YAVO William	Professeur Titulaire
	BARRO KIKI Pulchérie	Maître de Conférences Agrégé
	DJOHAN Vincent	Maître de Conférences Agrégé
	KASSI Kondo Fulgence	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-Assistant
	KONATE Abibatou	Maître-Assistante

VANGA-BOSSON Henriette Maître-Assistante

MIEZAN Jean Sébastien Assistant

TANOH-BEDIA Valérie Assistante

VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE

Professeur KOFFI Armand A. Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

Professeurs AMARI Antoine Serge G. Maître de Conférences Agrégé

DALLY Laba Ismaël Maître de Conférences Agrégé

Docteurs AKA ANY-GRAH Armelle A.S. Maître-Assistante

N'GUESSAN Alain Maître-Assistant

ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille Assistante

LIA Gnahoré José Arthur Attaché de recherche

N'GUESSAN Kakwokpo Clémence Assistante

N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia Assistante

TUO-KOUASSI Awa Assistante

VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOGRAMIE

Professeur KONE BAMBA Diénéba Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeur FOFIE N'Guessan Bra Yvette Maître de Conférences Agrégé

Docteurs ADJOUGOUA Attoli Léopold Maître-Assistant

ADIKO N'dri Marcelline Chargée de recherche

AKOUBET-OUAYOGODE Aminata Assistante

ODOH Alida Edwige Assistante

**IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE ET
PHYSIOLOGIE HUMAINE**

Professeur	KOUAKOU SIRANSY N'Doua G.	Professeur Titulaire
		Chef de Département
Professeurs	ABROGOUA Danho Pascal	Professeur Titulaire
	IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	EFFO Kouakou Etienne	Maître-Assistant
	AMICHIA Attoumou M.	Assistant
	BROU N'Guessan Aimé	Assistant
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
	DOFFOU Oriadje Elisée	Assistant
	KAMENAN Boua Alexis	Assistant
	KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant
	TE BONLE Leynouin Franck-Olivier	Assistant

**X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES
ET INFORMATIQUE**

Professeur	GBASSI Komenan Gildas	Professeur Titulaire
		Chef de Département
Docteur	KONAN Jean-Fréjus	Assistant

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire
		Chef de Département
Professeurs	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire

	DIAKITE Aïssata	Maître de Conférences Agrégé
	KOUAKOU-SACKOU J.	Maître de Conférences Agrégé
	MANDA Pierre	Maître de Conférences Agrégé
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
	SANGARE-TIGORI Béatrice	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître-Assistant
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Maître-Assistante
	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Maître-Assistante
	OUATTARA N'gnôhDjénéba	Chargée de Recherche
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Assistante
	KOFFI Kouamé	Assistant
	KOUAME Jérôme	Assistant
	N'GBE Jean Verdier	Assistant
	TIADÉ-TRA BI Marie Laure	Assistante



Dédicaces

Je dédie cette thèse...

A MON SEIGNEUR ET SAUVEUR JESUS CHRIST

Que toute la GLOIRE te revienne.

Je te glorifierai tous les jours de ma vie pour ta bonté car dans mes peines comme mes malheurs, tu étais là toujours à me reconforter.

Aide-moi toujours à marcher selon tes préceptes car source de richesse.

Quand j'observe tout ce parcours, je ne puis dire que c'est par pure grâce, car sans toi je ne suis rien.

Je n'ai plus grande chose à te dire que merci et te dédier cette œuvre qui est la tienne ; bénis-la.

Ps 23 : 4 «même si je marche dans un ravin d'ombre et de mort, je ne crains aucun mal, car tu es

avec moi ; ton bâton, ton appui, voilà qui me rassure. »

Merci à toi père de continuer à faire de ma vie un témoignage.

En aucun cas, je ne me détournerai de ta face.

A mon père,
KOPPE RICHARD

A celui qui m'a aidé à découvrir le 'savoir' le trésor inépuisable.

*De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'entourer d'attention,
m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et
de la responsabilité.*

*Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout au long de mes
études.*

*Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta
persévérance et ton perfectionnisme.*

*Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect, ma
considération, ma reconnaissance et mon amour éternel.*

*Que Dieu te préserve des malheurs de la vie afin que tu demeures le flambeau
illuminant mon chemin...*

*Ce travail est ton œuvre, toi qui m'a donné tant de choses et tu continues à le
faire... sans jamais te plaindre. J'aimerais pouvoir te rendre tout l'amour et la dévotion
que tu nous as offerts, mais une vie entière n'y suffirait pas. J'espère au moins que cette
thèse y contribuera en partie...*

Merci papa !

A ma mère,
OKOU MONIQUE ADELAIDE

*Femme attentionnée, j'ai toujours reçu tout l'amour nécessaire à mon épanouissement.
Tu as toujours su me bercer et m'encadrer pour que je devienne une fierté pour toi.
Sans toi, je n'aurais certainement pas pu atteindre un tel niveau, et pour cela je te dois tout.
J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude,
ma profonde affection et mon profond respect.
Puisse Dieu tout-puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et
bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

Merci pour la grâce tout simplement d'avoir fait de moi, ton fils.
Puisse DIEU te bénir infiniment...*

A ma maman,
DOGA épouse KOPPE ALICE

*A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans.
A une personne qui m'a tout donné sans compter.
Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ; l'amour, le dévouement
et le respect que je porte pour toi.
Je te dédie ce travail qui n'est que le fruit de tes conseils et de tes encouragements.*

A ma fille,
KOPPE MARIA ELIRAH JEANNE D'ARC

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer l'amour...
Bref, tu es la joie de ma vie.
J'espère que ma thèse sera pour toi source de fierté et qu'elle sera un exemple à
suivre.
Ta joie de vivre et ton sourire ont été pour moi le meilleur encouragement que je
puisse avoir.
Que Dieu te garde et te protège.*

A mes frères et sœurs,
BERTILLE, EDMOND, OKADASSI et MELISSA

*Merci pour votre soutien.
Recevez ce travail comme la marque de mon amour pour vous.
Que DIEU nous donne la grâce de rester toujours unis, et qu'il bénisse tous vos projets et
ambitions.
QUE DIEU VOUS BENISSE !!!*

REMERCIEMENTS

*A mon Maître, mon Directeur de thèse,
Le Professeur DEMBELE BAMORY,*

*La valeur n'attend vraiment point le nombre des années,
Vous avez su vous imposer dans cette UFR, tant par votre caractère que par votre dévouement
au travail.*

*Travailler avec vous sur cette thèse m'a permis de connaître encore une autre de vos facettes.
Rigoureux et attentif au moindre détail, vous n'avez fait que confirmer l'estime que j'avais pour
vous.*

*Merci d'avoir dirigé ces travaux,
J'espère avoir répondu à vos attentes.*

Au Professeur DASSE Séry Romuald,

*Vous avez été à l'initiative de cette thèse, n'eût été votre apport tant dans la forme que dans le
contenu, ce travail, qui est aussi le vôtre, n'aurait pas vu voir le jour. Merci pour votre
compréhension et votre disponibilité.*

Que DIEU vous le rende au centuple !

*A tous les enseignants de l'UFR des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques,*

Merci à vous de nous avoir transmis vos connaissances.

Aux pharmaciens :

- *Dr TCHEMELE LINDA* (pharmacie 8^e TRANCHE)
- *Dr BONY MARIE-PAULE* (pharmacie SAINT JOSEPH DU VALLON)
- *Dr ZADI AGOH MARTHE* (pharmacie SAINTE MARTHE)

*Merci à vous de m'avoir permis d'apprendre le métier dans vos différentes
Officines de pharmacie. Recevez ma profonde gratitude !*

*A TOUT LE PERSONNEL DU SERVICE D'IMMUNOLOGIE –
HEMATOLOGIE DU CHU DE COCODY,*

Merci pour votre collaboration et votre esprit d'équipe.

A mes amis particuliers :

- *KALE OUGA ANGE ARNAUD*
- *TOUYE – BI BRICE FABIEN*
- *ADZEU ARTHUR RAOUL*
- *GNANA RICHARD*

*Je tiens sincèrement, du plus profond de moi-même, à vous remercier car vous avez été un pion
essentiel à ma réussite sur cette faculté.*

*Et vous dire que le bienfait n'est jamais perdu. QUE DIEU NOUS BENISSE ET NOUS
DONNE LONGUE VIE.*

Sachez que vous comptez énormément pour moi.

A mes amis en général :

- *VINGOLIN BOTTY-BI GILLES*
- *NENIN PATRICE*
- *DJEDJESS ROSE*
- *KOUBLAN MOISE*
- *TAMAKA ISMAEL*
- *SAMASSI ABOUBACAR*
- *YAO GNOU BAUDOUIN*
- *BOGUE CHRISTIAN*
- *KOUASSI HERMANN OLIVIER*
- *ZOKOU AHISSA VALERY*
- *KADJI GBAKA RUBEN*
- *KEKE FRANCK*
- *AYOLIE YANN CEDRICK*
- *TANOE BENJAMIN*

Je suis très fier de toujours vous avoir à mes côtés, je vous aime énormément.

Merci d'être toujours disponibles pour moi.

*A la 32^{ème} promotion des "Pharmaciens" de Côte d'Ivoire (PHARMA 32),
ma promotion*

Grand merci à tous les amis de la promotion.

Que DIEU trace pour nous les sillons d'un lendemain meilleur.

*A tous les étudiants de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et
Biologiques,*

Merci pour nos relations qui ont toujours été cordiales.

*Au personnel administratif et technique de l'UFR des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques,*

*Je vous témoigne ma reconnaissance et celle de tous les étudiants de cette UFR pour votre
grande contribution à notre formation.*

A tous ceux qui, de près ou de loin, nous ont soutenus,

Recevez nos remerciements.

**A NOS MAÎTRES
ET JUGES**

A NOTRE MAÎTRE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur YAVO WILLIAM

- ✓ Professeur Titulaire de Parasitologie-Mycologie à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan au Département de Parasitologie-Mycologie
- ✓ Docteur en pharmacie diplômé de l'université de Cocody
- ✓ Titulaire d'une maîtrise en Santé Publique
- ✓ Titulaire d'un Doctorat unique de Biologie Humaine et Tropicale, option Parasitologie
- ✓ Biologiste des hôpitaux (CES de Parasitologie-Mycologie, de Biochimie clinique et Hématologie)
- ✓ Pharmacien-biologiste au laboratoire de Microbiologie de l'INSP d'Adjamé
- ✓ Chef du Centre de Recherche et de Lutte contre le Paludisme de l'INSP
- ✓ Sous-directeur de la formation et de la recherche à l'INSP
- ✓ Ancien interne des hôpitaux de Côte d'Ivoire (Lauréat du Concours d'Internat de 1997),
- ✓ Membre titulaire de la Société de Pathologie Exotique (France)
- ✓ Vice-Président de la Société Africaine de Recherche et de Contrôle de la résistance aux antimicrobiens
- ✓ Membre de la Société Africaine de Parasitologie
- ✓ Vice-Président de la Société Ivoirienne de Parasitologie et de Mycologie.

Honorable Maître,

Vous nous avez fait l'honneur de présider cette thèse et de juger notre travail malgré vos lourdes responsabilités. Je vous remercie pour votre disponibilité.

Je prie que les bénédictions de l'Eternel Dieu de gloire ne tarissent jamais à l'endroit de votre famille et vous.

Veillez trouver l'expression de notre profond respect et de notre sincère gratitude.

A NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur DEMBELE BAMORY

- ✓ Maître de Conférences Agrégé au département de Biologie Générale, Hématologie et Immunologie UFR SPB ;
- ✓ Vice-doyen chargé de la recherche ;
- ✓ Docteur de l'Université de Paris XI, Option immunologie ;
- ✓ Titulaire d'un Diplôme d'Université en Transfusion Sanguine de Paris VI ;
- ✓ Pharmacien Biologiste, Chef du laboratoire du Centre National de Transfusion Sanguine de Côte d'Ivoire ;
- ✓ Ancien Interne des Hôpitaux ;
- ✓ Membre de la Société Ivoirienne d'Hématologie, Immunologie ; Oncologie et Transfusion Sanguine (SIHIO-TS) ;
- ✓ Membre de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI) ;
- ✓ Membre de la Société Américaine de Microbiologie (ASM).

Cher Maître,

Vous nous avez confiés ce travail sans aucune réserve. Nous souhaitons être digne de cet honneur. Vous nous avez guidés tout au long de notre travail en nous apportant vos précieux conseils. Nous vous remercions pour votre patience et votre soutien lors de la réalisation de cette thèse.

Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

A NOTRE MAÎTRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur DASSE SERY ROMUALD

- ✓ Maître de Conférences Agrégé en Immunologie-Allergologie
- ✓ Chef de service d'immunologie, Allergologie et Hématologie du CHU de Cocody
- ✓ Capacité d'Allergologie-Lille(France)
- ✓ PhD en Immunologie
- ✓ Certificat d'Etudes Spécialisées en Parasitologie
- ✓ Certificat d'Etudes Spécialisées d'Hématologie
- ✓ Certificat d'Etudes Spécialisées en d'Immunologie
- ✓ Master of Sciences en Sciences Biomédicale Tropicales
- ✓ Membre du Collège Ouest Africain de Médecins
- ✓ Membre de la Société Française d'Immunologie
- ✓ Membre de la Société Ivoirienne d'Immunologie, Hématologie, Oncologie et Transfusion Sanguine
- ✓ Chef de Laboratoire d'Immunologie de l'UFR SMA.

Cher maître,

Vous nous faites un immense plaisir en acceptant de codiriger cette thèse. Qu'il nous soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes notre admiration à la valeur de votre compétence, votre rigueur ainsi que votre gentillesse, votre sympathie et votre dynamisme qui demeureront pour nous le meilleur exemple .

Que ce travail soit une occasion de vous exprimer notre gratitude et notre profond respect.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Madame le Professeur IRIE-N'GUESSAN AMENAN G.

- ✓ Maître de Conférences Agrégé en Pharmacologie ;
- ✓ Enseignante-Chercheuse à l'Université Félix HOUPHOUËT-BOIGNY ;
- ✓ Vice-Doyen chargé de la pédagogie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;
- ✓ Docteur de l'Université Félix HOUPHOUËT-BOIGNY en Pharmacologie ;
- ✓ DES de Pharmacothérapeutique ;
- ✓ DEA de Physiologie Animale ;
- ✓ CES de Parasitologie ;
- ✓ CES d'Immunologie ;
- ✓ CES d'Hématologie-Biologie ;
- ✓ Pharmacien, Pharmacie du Centre Hospitalier Universitaire de Cocody Abidjan ;
- ✓ Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan ;
- ✓ Membre de la SOPHACI (Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire) ;
- ✓ Membre de la SOPHATOX-Burkina (Société de Pharmacologie et de Toxicologie du Burkina) ;
- ✓ Membre de la SFE (Société Française d'Ethnopharmacologie).

Chère Maître,

Vous représentez pour nous, par vos qualités et votre compétence un maître admirable et honorable. Vous avez spontanément accepté de juger ce travail, nous vous remercions pour votre disponibilité.

Nous vous prions de bien vouloir accepter l'expression de notre profond respect.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Docteur CABLAN MIAN N'DEDEY ASHER

- ✓ Maître-Assistant, chef Bioclinique au département de Bactériologie-Virologie de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
- ✓ Chef-Adjoint du Laboratoire de Biologie Médicale et de Microbiologie Industrielle et Alimentaire au Laboratoire National de la Santé Publique
- ✓ Chef des unités d'Hématologie, Immunologie et de Microbiologie Industrielle au Laboratoire National de la Santé Publique
- ✓ Pharmacien-biologiste
- ✓ Titulaire de Diplôme d'Etude Approfondies en Biologie Humaine et Tropicale Option Bactériologie-Virologie, de Certificats d'Etudes Spécialisées en : Biochimie Clinique, Hématologie Biologie, Bactériologie-Virologie, Parasitologie Médicale et Technique, Immunologie générale et Médicale
- ✓ Ancien Interne des hôpitaux.
- ✓ Membre de l'Observatoire de la Résistance des Microorganismes de Côte d'Ivoire (ORMICI)
- ✓ Membre de la Société Ivoirienne de Pathologies Infectieuses et tropicales (SIPIT)
- ✓ Membre de l'American Society for Microbiology (ASM)

Chère Maître,

Nous avons été sensibles à vos qualités d'enseignant doublées de vos qualités humaines.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre reconnaissance pour le grand honneur que vous nous faites de compter parmi nos juges.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	XXXIV
LISTE DES FIGURES	XXXVI
LISTE DES TABLEAUX.....	XXXVII
INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	5
I-ANAPHYLAXIE.....	6
I-1) Définitions	6
I-2) Etiologies des anaphylaxies	7
I-3) Facteurs influençant l'incidence de l'anaphylaxie	8
I-4) Mécanisme immunologique de l'anaphylaxie.....	9
II-BETA- LACTAMINES	21
II-1) Définition	21
II-2) Classification	22
II-3) Mécanisme d'action	23
II-4) Les molécules de β -lactamines les plus couramment rencontrées	25
II-5) Pouvoir immunogène et réponse anti- β -lactamines	26
III-DIAGNOSTIC DE L'ANAPHYLAXIE	31
III-1) Diagnostic clinique de l'anaphylaxie.....	31
III-2) Interrogatoire	33
III-3) Diagnostic biologique : Recherche et dosage des IgE spécifiques	34
DEUXIEME PARTIE :ETUDE EXPERIMENTALE.....	41
I- LIEU ET PERIODE DE L'ETUDE	42
II- POPULATION D'ETUDE	42
II-1) Critères d'inclusion	42
II-2) Critères de non inclusion.....	42
III-MATERIEL	43
IV- METHODES.....	43
IV-1) Type d'étude	43
IV-2) Déroulement de l'étude.....	43
IV-3) Analyse des données.....	45
V – RESULTATS	46

V-1) Caracteristiques générales de la population	46
V-2) Bêtalactamines et voie d'administration.....	529
V-3) Immunoglobulines E spécifiques anti-β-lactamines.....	52
V-4) Profils des Immunoglobulines E spécifiques anti-β-lactamines.....	53
VI-DISCUSSION.....	55
VI-1- Limites et difficultés de l'étude.....	55
VI-2- Caractéristiques générales de la population	55
VI-3- Profils des immunoglobulines E spécifiques.....	58
CONCLUSION	60
RECOMMANDATIONS.....	62
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	64
ANNEXES	Erreur ! Signet non défini.

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS	: Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
ATC	: Anatomique, Thérapeutique et Chimique
BCO	: Benzylpénicilloyl
BCR	: B Cell Receptor (Récepteur des cellules B)
C1G	: Céphalosporine de première génération
C2G	: Céphalosporine de deuxième génération
C3G	: Céphalosporine de troisième génération
CD	: Cluster ou classe de différenciation
CE	: Conformité européenne
CH	: Constant region on Heavy chain (Région constante de la chaîne lourde)
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CL	: Constant region on Light chain (Région constante de la chaîne lourde)
CMH	: Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CMI	: Concentration Minimale Inhibitrice
CPA	: Cellule Présentatrice d'Antigène
DCI	: Dénomination Commune Internationale
DDD	: Defined Daily Dose (Dose journalière définie)
DPML	: Direction de la Pharmacie, du Médicament et des Laboratoires
ELFA	: Enzyme Linked Fluorescent Assay (Dosage fluorescent lié à une enzyme)
ELISA	: Enzyme-LinkedImmunoSorbentAssay (Dosage d'immunoabsorption par enzyme liée)
Fab	: Fragment antigen binding (Fragment ou domaine d'anticorps)
FAST	: Fluorometric enzyme immunoassay Test (Dosage immunoenzymatique par fluorimétrie)
Fc	: Fragment cristallisable (domaine cristallisable)
FcεR1	: Récepteur à haute affinité des immunoglobulines E de type 1
FcεR2	: Récepteur à faible affinité des immunoglobulines E de type 2
FDA	: Food and Drug Administration
Gén	: Génération
g/l	: Gramme par litre
IgA	: Immunoglobuline A

IgD	: Immunoglobuline D
IgE	: Immunoglobuline E
IgG	: Immunoglobuline G
IgM	: Immunoglobuline M
IL	: Interleukine
kDa	: Kilodalton
KERU/l	: Kilo Excès de Risque Unitaire par Litre
KRLU/l	: Kilo Unité Relative de Lumière par Litre
KUI/L	: Kilo Unités internationales par Litre
LT	: Lymphocyte T
nm	: Nanomètre
NPSP	: Nouvelle Pharmacie de la Santé Publique
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
ORIMICI	: Observatoire des résistances des microorganismes aux anti-infectieux en Côte d'Ivoire
ORL	: Oto-rhino-laryngologie
Pi	: Pharmacological interaction
PLP	: Protéine liant les pénicillines
PNLT	: Programme National de Lutte contre la Tuberculose
RAST	: Radio AllergoSorbent Test
SPB	: Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
$t_{1/2}$: Demi-vie
TCR	: T Cell Receptor (Récepteur des cellules T)
Th	: T helper (T auxiliaire)
UFR	: Unité de Formation et de Recherche
VH	: Variable region on Heavy chain (Région variable de la chaîne lourde)
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine
VL	: Variable region on Light chain (Région variable de la chaîne légère)

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure d'une immunoglobuline de type E	11
Figure 2 : Complexes IgE – Récepteurs	14
Figure 3 : Mastocyte.....	16
Figure 4: Séquence des évènements dans l'hypersensibilité immédiate	18
Figure 5 : Dégranulation du mastocyte	19
Figure 6 : Les noyaux des sous- familles de bêta-lactamines	22
Figure 7: Les principaux déterminants formés à partir de la pénicilline	30

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification des réactions d'hypersensibilités selon Gell et Coombs	6
Tableau II : Classification des réactions anaphylactiques selon Ring et Messmer	7
Tableau III : Caractéristiques essentielles des IgE humaines	15
Tableau IV : Résumé des 5 classes d'immunoglobulines	21
Tableau V : Liste de quelques β -lactamines et leurs DCI.	25
Tableau VI : Classification des réactions anaphylactiques selon Ring et Messmer	32
Tableau VII: Répartition de la population en fonction de l'âge.....	46
Tableau VIII: Répartition de la population en fonction du sexe	47
Tableau IX : Répartition de la population selon le service	47
Tableau X : Répartition de la population selon le motif d'utilisation de β -lactamine	48
Tableau XI : Voie d'administration des β -lactamines.....	49
Tableau XII : Répartition des bêta-lactamines dans la population d'étude.....	49
Tableau XIII : Répartition des bêtalactamines au moment de la réaction anaphylactique	50
Tableau XIV: Fréquence de l'anaphylaxie dans la population d'étude	51
Tableau XV: Répartition des cas en fonction du stade d'anaphylaxie.....	51
Tableau XVI : Fréquence des différentes IgE spécifiques anti- β -lactamines	52
Tableau XVII: Profils d'IgE spécifiques retrouvées dans la population ayant manifesté l'anaphylaxie	53



INTRODUCTION

L'anaphylaxie est une réaction d'hypersensibilité systémique, généralisée, sévère, pouvant engager le pronostic vital. Elle survient après un délai de quelques minutes à quelques heures suivant l'exposition à un facteur déclenchant. Elle se caractérise par l'apparition brutale d'une atteinte des voies aériennes, supérieures ou inférieures, ou cardiovasculaire potentiellement fatale. Elle fait partie des hypersensibilités médiées par les immunoglobulines E [48].

La notion d'anaphylaxie remonte aux années 1900 grâce aux travaux de Paul Portier et Charles Richet sur la toxine de l'anémone de mer. Ils établirent en 1902 le phénomène d'anaphylaxie après des expériences sur des chiens. Cette découverte valut à Richet le prix Nobel de médecine en 1913[23].

Deux phases sont nécessaires à sa réalisation : Une phase de sensibilisation, suite du premier contact avec l'antigène qui est asymptomatique puis une phase effectrice, où l'on observe les signes de l'anaphylaxie lors d'un contact ultérieur avec le même antigène [28].

Les antigènes appelés encore allergènes sont le plus souvent classés selon la voie de contact avec l'organisme ou en allergènes domestiques ou professionnels, selon la source d'exposition [82].

Les médicaments s'intègrent plus difficilement dans cette classification, notamment parce que plusieurs voies de pénétration sont possibles ou parce que la source peut être à la fois domestique et professionnelle. Les médicaments peuvent être responsables de manifestations allergiques après contact cutané, digestif, respiratoire ou systémique [3].

Du point de vue épidémiologique, l'anaphylaxie médicamenteuse touche plus souvent l'adulte (90%) que l'enfant (10%) [72]; 80% des anaphylaxies médicamenteuses surviennent en ambulatoire et 20% durant une anesthésie. Dans cet ensemble, les médicaments responsables des formes sévères (grade >2) sont les antibiotiques (50%), les curares, les anesthésiques généraux (15%),

les AINS (10%), le paracétamol (4%), les produits de contraste iodés et pour imagerie par résonance magnétique (4%), les sérums et vaccins (4%) et les autres médicaments (10%) [72].

Parmi les antibiotiques, les β -lactamines sont responsables de plus de 50% des cas d'anaphylaxie suivies par les quinolones et la pristinaamycine (synergistine) [79].

En effet les réactions anaphylactiques aux bêta-lactamines ont été rapportées dès le début de leur commercialisation dans les années 1940. Ces molécules sont très importantes dans la lutte contre les infections et constituent la classe d'antibiotiques la plus utilisée dans le monde actuellement [38].

L'anaphylaxie aux pénicillines est décrite à une fréquence de 1 sur 5000 à 10000 traitements. Celle provoquée par les céphalosporines représente 1 sur 10000 à 1000000 traitements [77].

Elle se traduit biologiquement par la présence dans le sang de ces cas d'anaphylaxie, d'IgE spécifiques anti-bêta-lactamines.

Le dosage d'IgE spécifiques sériques nous permet d'établir des profils standards utiles à l'identification puis à l'éviction du médicament suspecté d'une part et d'autre part en immunothérapie où ils guideront dans le protocole de désensibilisation.

En Afrique et particulièrement en Côte d'Ivoire, il n'existe aucune donnée sur la fréquence des anaphylaxies aux β -lactamines encore moins sur le profil des IgE spécifiques dans nos populations.

Notre étude avait pour objectif général de déterminer le profil des IgE spécifiques anti β -lactamines dans une population de patients provenant du CHU de Cocody et présentant des signes d'anaphylaxie en vue de contribuer à leur prise en charge efficace.

Les **objectifs spécifiques** étaient de :

- 1) Décrire les caractéristiques de la population d'étude ;
- 2) Identifier les β -lactamines responsables des chocs anaphylactiques dans la population d'étude ;
- 3) Dépister les IgE spécifiques chez les patients ayant manifesté un choc anaphylactique ;
- 4) Etablir les profils des IgE spécifiques anti- β -lactamines.

PREMIERE PARTIE : **REVUE** **BIBLIOGRAPHIQUE**

I- ANAPHYLAXIE

I-1) Définitions [48]

L'*allergie*, aussi appelée *hypersensibilité*, est une réaction anormale du système immunitaire contre des éléments étrangers à l'organisme (allergènes), mais inoffensifs. Elle peut se manifester dans différentes régions du corps : sur la peau, aux yeux, dans le système digestif ou encore dans les voies respiratoires, on parle de *réaction allergique*. Selon le mécanisme immunologique mis en jeu et le délai d'apparition des symptômes, on distingue 4 types de réaction allergiques selon Gell et Coombs [81].

Tableau I : Classification des réactions d'hypersensibilités selon Gell et Coombs [86]

Type	Classification	Délai d'apparition	Manifestation
I	Médiée par les IgE	30 – 60 minutes quelques heures	Angioœdème, asthme, rhinite, urticaire, <i>anaphylaxie</i>
II	Cytotoxique	> 72 heures	Anémie hémolytique, neutropénie, thrombocytopénie
III	Complexe immun	> 72 heures et jusqu'à 21 jours	Syndrome de Stevens-Johnson, Lésion tissulaire, maladie sérique
IV	Médiée par la Cellule (retardée)	> 48 heures	Dermatite de contact

L'*anaphylaxie* fait partie des hypersensibilités médiées par les immunoglobulines IgE d'après la classification de Gell et Coombs [87]. Elle

survient après un délai de quelques minutes à quelques heures suivant l'exposition à un facteur déclenchant. Elle se caractérise par une atteinte subite et généralisée des voies aériennes, supérieures ou inférieures, ou cardiovasculaire potentiellement fatale, on parle de ***réaction anaphylactique*** ou ***choc anaphylactique***. Elle est généralement mais pas systématiquement, associée à une atteinte cutanéomuqueuse. En fonction de leur gravité, Ring et Messmer [3] les ont classées en 4 grades.

Tableau II : Classification des réactions anaphylactiques selon Ring et Messmer [3]

Grade	Symptômes
1	Signes cutanéomuqueux généralisés : urticaire, angio-œdème
2	Atteinte multiviscérale modérée : signes cutanéomuqueux, oppression respiratoire, hypotension (< 20 mm Hg), tachycardie
3	Atteinte multiviscérale sévère : bradycardie, collapsus, bronchospasme sévère, trouble du rythme, œdème laryngé, signes digestifs sévères
4	Arrêt circulatoire, décès

Le grade 4 des réactions anaphylactiques est la forme la plus grave avec un arrêt circulatoire, une perte de conscience et éventuellement le décès, en quelques minutes.

I-2) Etiologies des anaphylaxies [10]

L'allergène responsable des réactions anaphylactiques est souvent difficile à identifier lors du premier épisode anaphylactique. Selon la voie de contact avec l'organisme, ils sont classés en aéroallergènes qui sont en contact via les muqueuses respiratoires : les trophallergènes (allergènes de

l'alimentation) qui pénètrent via les muqueuses digestives; les allergènes cutanés qui sont en contact via la peau ; les allergènes injectables (médicaments, venins d'hyménoptères) qui pénètrent via la voie veineuse, intramusculaire ou sous-cutanée.

Les principales étiologies des anaphylaxies sont :

- **les aliments** (les arachides, le soja, le lait, fruits de mer, etc.) ;
- **les médicaments** (bêta-lactamines, AINS, anesthésiques généraux, etc.) ;
- **les venins d'insectes** ;
- **le latex** ;
- **l'effort physique** ;
- **causes inconnues** (anaphylaxie idiopathique).

Pour cette étude, nous nous intéresserons aux anaphylaxies médicamenteuses notamment les anaphylaxies dues aux bêta-lactamines.

I-3) Facteurs influençant l'incidence de l'anaphylaxie

L'atopie, la localisation géographique, le sexe, la situation socioéconomique, la fréquence de l'administration de l'antigène influencent l'incidence de l'anaphylaxie [51].

L'atopie est une prédisposition génétique à produire de façon excessive des IgE contre les antigènes (existence d'un terrain familial). L'atopie est un facteur de risque pour l'anaphylaxie en général. L'incidence de l'atopie est plus élevée chez les patients souffrant d'anaphylaxie induite par un aliment ou du latex. Elle n'est pas un facteur de risque d'allergie à la drogue ou aux hyménoptères.

Récemment découvert, **la localisation géographique** est un facteur de risque en termes de latitude. Dans l'hémisphère nord, les épisodes sont plus fréquents aux latitudes plus élevées. L'inverse est vrai pour le sudhémisphère.

S'agissant du *sexe*, chez les enfants (jusqu'à 15 ans), l'anaphylaxie est plus fréquente chez les garçons que chez les filles. Mais après 15 ans, elle est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. Après la ménopause, l'incidence est approximativement égale [89].

Certaines études suggèrent qu'un *statut socioéconomique* élevé augmente le risque d'événements anaphylactiques [89].

La *fréquence d'administration de l'antigène* influence la survenue de l'anaphylaxie. Des lacunes dans l'administration de l'antigène peuvent prédisposer aux réactions. Cela a été indiqué pour l'immunothérapie allergénique et l'insulinothérapie. En revanche, un intervalle court entre les piqûres augmente le risque de réaction systémique.

Les pathologies préexistantes (asthme, cardiopathie), les facteurs extrinsèques (exercice, infection intercurrente, consommation d'alcool, facteurs endocrinologiques, etc.), les traitements médicamenteux en cours peuvent également influencer sur la sévérité [56,63].

I-4) Mécanisme immunologique de l'anaphylaxie

Dans ce mécanisme interviennent plusieurs acteurs humoraux et cellulaires.

I-4- 1- Acteurs

Les acteurs impliqués dans l'anaphylaxie sont les *immunoglobulines IgE* et les cellules effectrices comprenant principalement les *mastocytes*, mais d'autres cellules peuvent être impliquées telles que les *polynucléaires basophiles* et les *Neutrophiles* [25].

I-4-1-1-Description des immunoglobulines IgE [72]

❖ Définition

Les immunoglobulines sont des glycoprotéines utilisées par le système immunitaire pour détecter et neutraliser les " antigènes " qu'il considère comme étrangers. Ces antigènes sont des agents qui n'appartiennent pas à l'identité immunologique de l'individu [90].

On distingue 5 isotypes d'immunoglobulines : IgA, IgG, IgM, IgD et IgE.

Les Immunoglobulines E (IgE) comme leurs isotypes sont produits par les plasmocytes dérivés des lymphocytes B.

❖ Structure

Les immunoglobulines IgE sont des hétéro-tétramères extrêmement polymorphiques au sein de l'individu, qui sont constitués de deux chaînes lourdes H (pour Heavy) et deux chaînes légères L (pour Light) liées entre elles de manière covalente par des ponts disulfures. Les deux chaînes H et les deux chaînes L sont respectivement identiques entre elles. (**Figure 1**)

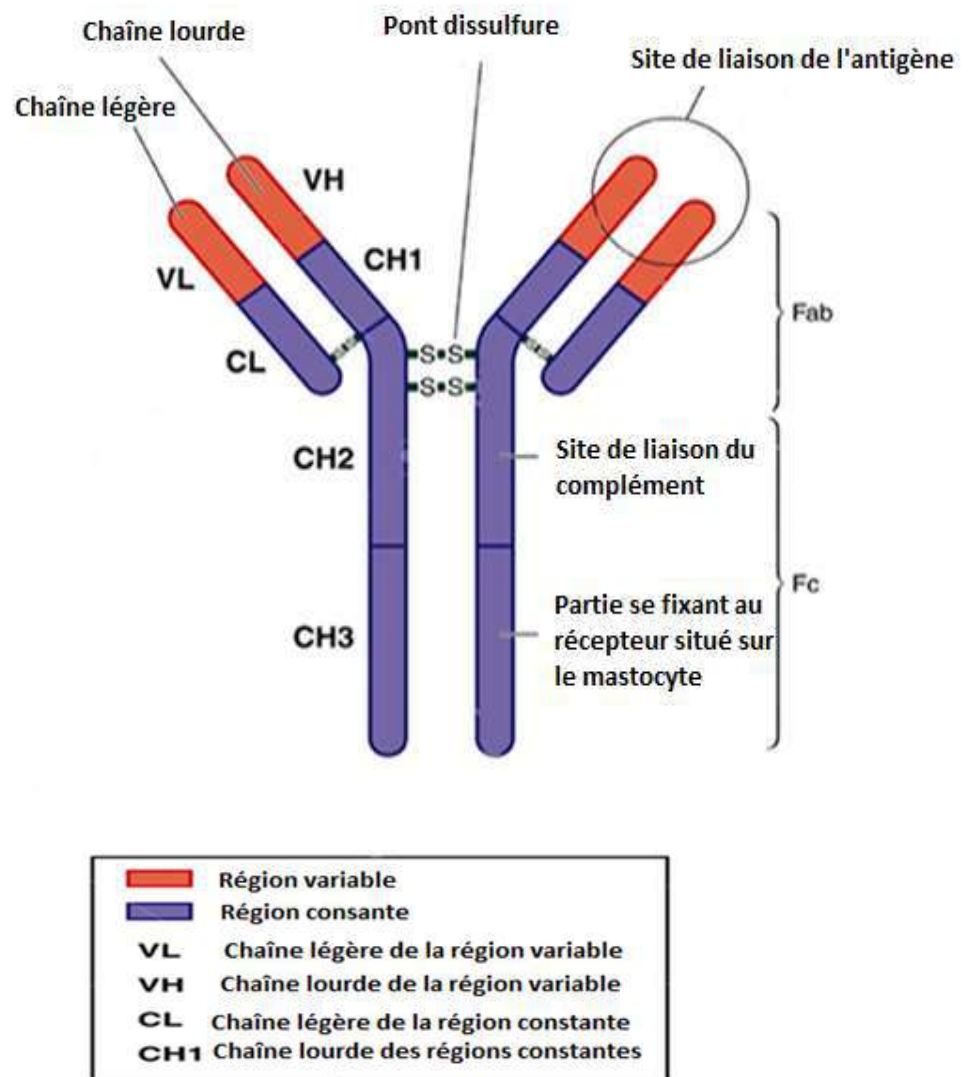


Figure 1: Structure d'une immunoglobuline de type E [29]

Chacune de ces quatre chaînes sera caractérisée par une région variable V (extrémité N-terminale) qui est le site de liaison à l'antigène, et par une région constante C (extrémité C-terminale).

➤ Constitution des chaînes lourdes et légères

Les *chaînes légères* sont constituées de deux régions :

- **Une région variable VL** (pour « Variable domainfrom Light chain »), elle-même constituée par 3 régions hypervariables VH1, VH2, VH3.
- **Une région constante CL** (pour « Constant domainfrom Light chain ») d'un domaine immunoglobuline.

Il existe 2 types de chaînes légères : κ et λ qui diffèrent par leur région constante.

Les chaînes lourdes sont constituées de deux régions :

- **Une région variable VH** (pour « Variable domainfrom Heavy chain »), elle-même constituée par 3 régions hypervariables VH1, VH2, VH3.
- **Une régionconstante CH** (pour « Constant domainfrom Heavy chain ») d'un certain nombre de domaines immunoglobulines suivant l'isotype considéré : 4 pour les immunoglobulines IgE.

Les anticorps IgE ont une forme de « Y » et comprennent un *fragment Fab* et un *fragment Fc*.

Le **FRAGMENT Fab** a la même affinité pour l'antigène que l'anticorps complet. Le fragment Fab est formé de la chaîne légère en entier (VL+CL) et d'une partie de la chaîne lourde (VH+CH1). C'est le site de l'anticorps qui se lie à l'antigène de manière ultra spécifique. Ces sites sont constitués par l'association des 3 régions hypervariables de la chaîne H (VH1, VH2 et VH3) aux 3 régions hypervariables de la chaîne L (VH1, VH2 et VH3).

Le **FRAGMENTFc**(cristallisable). Il est le support des propriétés biologiques de l'immunoglobuline, en particulier sa capacité à être reconnu par des effecteurs de l'immunité ou à activer le complément. Il est constitué des fragments constants des chaînes lourdes (CH2) au-delà de la région charnière [29].

❖ **Caractéristiques physico-chimiques**

Les immunoglobulines de type IgE ont un poids moléculaire de 190 kDaltons et sont les moins nombreuses des immunoglobulines circulantes. On estime que les IgE sériques correspondent à environ 50% des IgE totales, le reste étant lié aux mastocytes et basophiles via leurs récepteurs à haute affinité $Fc\epsilon R1$. Elles sont constituées de quatre chaînes protéiques (2 chaînes lourdes epsilon et 2 légères kappa ou lambda) organisées en domaines d'environ 110 acides aminés chacun.

Les IgE ont environ 12% de sucres et présentent une structure similaire à celle des autres immunoglobulines mais avec un pont disulfure supplémentaire et un domaine constant en plus pour les chaînes lourdes.

❖ Synthèse

Elles sont synthétisées par les lymphocytes B après commutation isotypique induite par l'environnement cytokinique provenant des lymphocytes T CD4+. La commutation IgE passe par le réarrangement des gènes du lymphocyte B, jusque-là producteur d'immunoglobulines de type M et qui devient désormais producteur d'IgE. Trois éléments sont requis pour induire cette commutation. Les interleukines 4 et 13, le couple CD40/CD40L et enfin, le CD23/CD21.

❖ Récepteurs

Il existe deux types de récepteurs à l'IgE :

- Le récepteur à IgE de *forte affinité* $Fc\epsilon R1$ abondamment exprimé à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles. Les mastocytes sont ubiquitaires et particulièrement abondants dans la peau, les muqueuses, les voies aériennes, le tube digestif [30] ;

- le récepteur à IgE de *faible affinité* *FcεR2* ou *CD23* qui se retrouve principalement sur les lymphocytes B et joue un rôle dans la présentation de complexes immuns contenant des anticorps IgE aux lymphocytes T. Ce récepteur est essentiellement présent sur les éosinophiles mais aussi sur la membrane plasmique des macrophages alvéolaires, des plaquettes, des lymphocytes et des cellules dendritiques folliculaires [83].

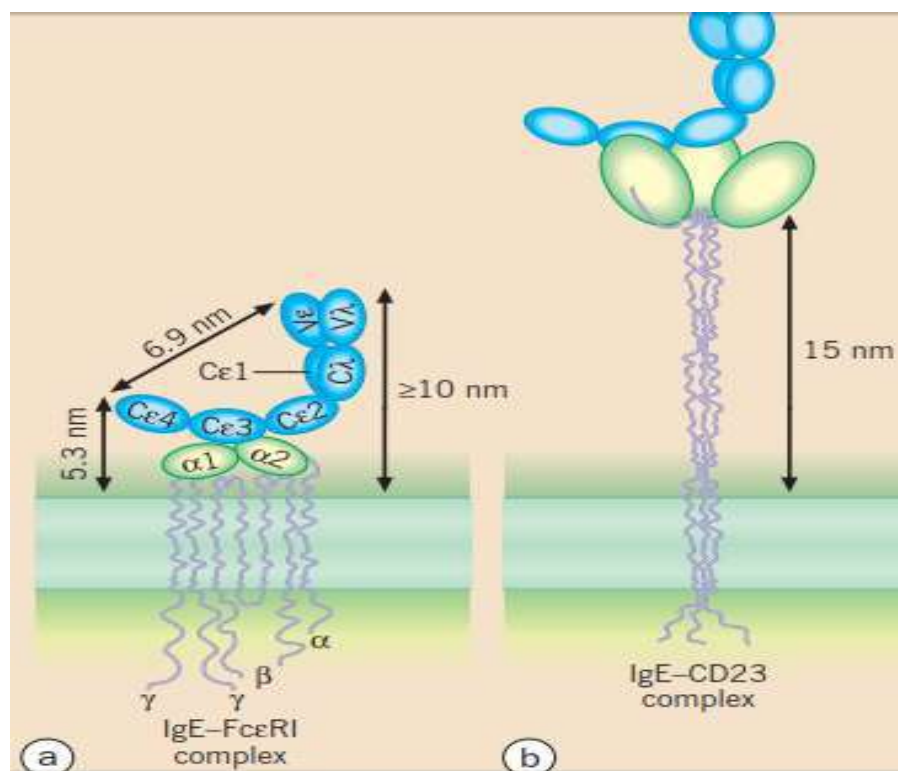


Figure 2 : Complexes IgE – Récepteurs [80]

Les caractéristiques essentielles des IgE sont résumées dans le **tableau III**.

Tableau III : Caractéristiques essentielles des IgE humaines [73]

Caractéristiques essentielles des IgE humaines	
Distribution cellulaire	Cellules B engagées
Structure de sous-unités	Deux (κ ou γ) chaînes légères et deux ϵ chaînes lourdes
Nombre d'acides aminés	556 pour IgE
Poids moléculaire	Protéine de 170 kDa + 20 kDa de glucides
Modifications post-traductionnelles	Six sites de N-glycosylation
Isoforme	IgE sécrétée (IgE) Lié à la membrane
IgE sécrétée (IgE) liée à la membrane	IL-4 : engagement (commutation) CD23 : sauvetage des cellules de l'apoptose Facteurs inconnus : épissage en général IgE

I-4-1-2-Description des mastocytes [87]

Le mastocyte est une cellule présente dans les tissus conjonctifs, qui fait partie des globules blancs et se caractérise par la présence dans son cytoplasme de très nombreuses granulations contenant des médiateurs chimiques comme la sérotonine, l'histamine, la tryptase ou l'héparine.

En microscopie optique, le mastocyte est une cellule mononuclée de 20 à 30 μm de diamètre, de forme variable (ronde, ovale, polygonale ou fusiforme), avec un noyau rond et central, et un cytoplasme basophile ou

incolore rempli de très nombreuses granulations colorées en violet foncé par la coloration de May-Grunwald-Giemsa(**Figure 3**).



Figure 3 : Mastocyte [54]

Lorsqu'il est en contact avec un allergène et qu'il présente à sa surface les IgE spécifiques de celui-ci ou en contact d'agents infectieux, il dégranule et libère ses médiateurs de façon très rapide, par un mécanisme d'exocytose. Il déclenche ainsi des réactions allergiques immédiates, parfois graves, comme un choc anaphylactique.

L'événement principal sous-jacent aux épisodes anaphylactiques est la dégranulation du mastocyte et du basophile. Les manifestations cliniques sont le résultat des activités des médiateurs libérés de ces cellules (**Fig. 6**).

I-4-2- Mécanisme immunologique

Les mécanismes physiopathologiques de l'anaphylaxie sont complexes et encore incomplètement explorés. On distingue les mécanismes immunologiques (dépendants ou non des IgE) des mécanismes non immunologiques (activation directe des mastocytes)[50]. La cellule effectrice principale est le *mastocyte*, mais d'autres cellules peuvent être impliquées telles que les *polynucléaires basophiles* et les *neutrophiles*.

L'anaphylaxie fait partie des hypersensibilités immédiates dont le mécanisme peut être résumé par 2 grandes étapes : **(Figure 4)**

- **Activation des cellules Th2 et production des IgE ;**
- **Activation des mastocytes et sécrétion de médiateurs.**

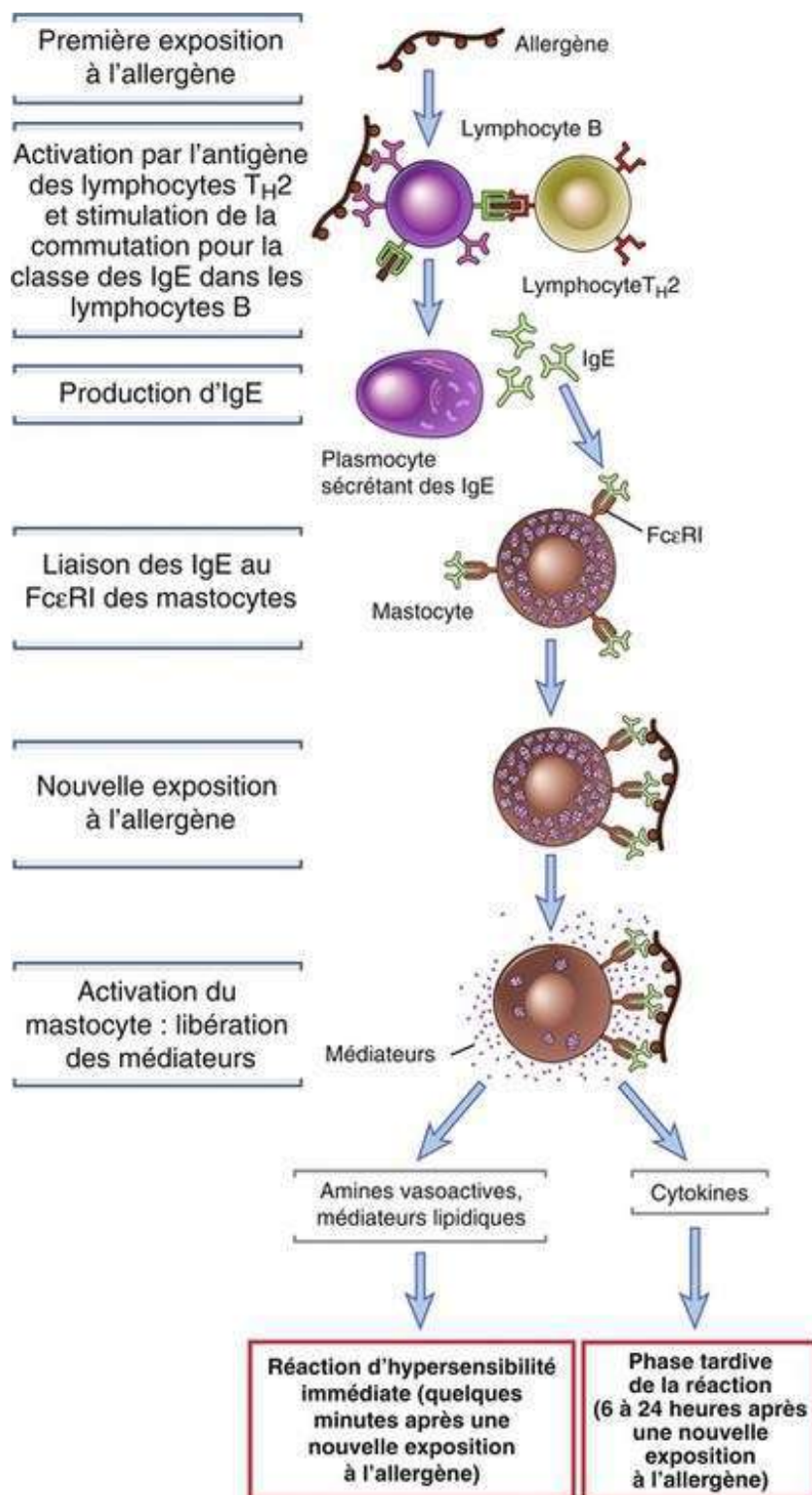


Figure 4: Séquence des évènements dans l'hypersensibilité immédiate [50]

Classiquement, l'anaphylaxie est une réaction d'hypersensibilité allergique IgE médiée. Lors d'un premier contact avec l'antigène (allergène) ici la bêta-lactamine, phase cliniquement silencieuse (phase de sensibilisation), des IgE sont synthétisées par les lymphocytes B et se fixent sur les mastocytes tissulaires et les basophiles circulants par leurs récepteurs membranaires de forte affinité. Après un délai, lors d'un deuxième contact, le pontage des IgE par l'allergène entraîne une activation des mastocytes puis leur dégranulation, libérant les médiateurs de la phase immédiate.

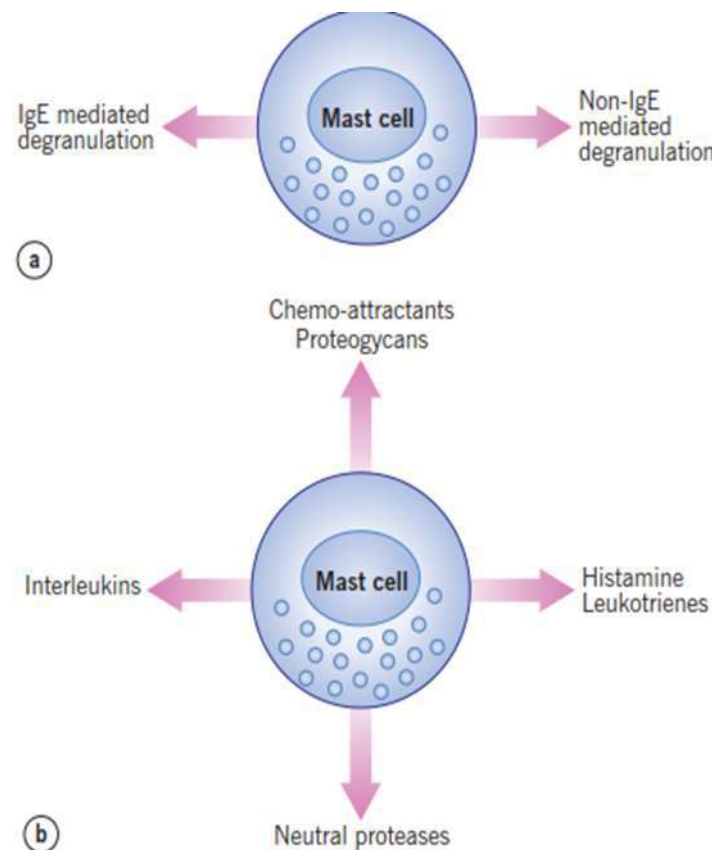


Figure 5 :Dégranulation du mastocyte[87]

- a) Le mastocyte peut être dégranulé à la fois par des Mécanismes
IgE et non IgE dépendants.
- b) lors de la dégranulation, des médiateurs chimiques sont libérés qui entraînent
les symptômes et signes d'anaphylaxie.

La dégranulation des médiateurs préformés, stockés dans les granules mastocytaires (histamine, sérotonine, chémokines, tryptase, chymase, etc.) est suivie par la production de médiateurs néoformés dans les minutes (leucotriènes, prostaglandines, thromboxane, facteur d'activation plaquettaire) ou les heures (cytokines, facteurs de croissance) suivant l'activation mastocytaire [60,90]. Les IgE peuvent reconnaître une séquence de l'antigène (épitope) commune à différents allergènes, expliquant les réactions allergiques sans contact préalable évident. Il s'agit de réactions allergiques croisées. La détection d'IgE dans le sang reflète un contact antérieur avec un allergène, mais ne préjuge pas d'une réaction clinique lors de contacts ultérieurs avec l'allergène [41]. Les manifestations cliniques observées résultent des actions biologiques initiées par les nombreux médiateurs pro-inflammatoires libérés [50]. L'histamine est le médiateur le plus connu. Il joue un rôle majeur dans la symptomatologie. Les autres médiateurs potentialisent et prolongent l'action de l'histamine, avec parfois des effets plus puissants. Le facteur d'activation plaquettaire peut à lui seul induire une anaphylaxie [15]. Ces médiateurs provoquent une contraction des muscles lisses du tractus digestif, une bronchoconstriction, un œdème des voies aériennes et une hypersécrétion de mucus, une vasodilatation associée à une augmentation de la perméabilité capillaire responsable d'une extravasation plasmatique [44]. Le myocarde peut être un organe cible, directement ou indirectement impacté. La richesse en mastocytes du tissu myocardique pourrait expliquer des manifestations cardiaques sévères précoces [12]. Des syndromes coronariens aigus — ou syndrome de Kounis [46] — ont été décrits. Les médiateurs impliqués, les organes impactés et la réponse physiologique compensatrice de l'organisme (mise en jeu du système rénine–angiotensine–aldostérone et sécrétion accrue de catécholamines endogènes) déterminent les symptômes et la sévérité de l'anaphylaxie. Les pathologies préexistantes (asthme, cardiopathies), les facteurs extrinsèques (exercice, infection intercurrente, consommation d'alcool, facteurs endocrinologiques, etc.), les

traitements médicamenteux en cours et le polymorphisme génétique peuvent également influencer sur la sévérité [33, 64].

Tableau IV : Résumé des 5 classes d'immunoglobulines [44]

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Chaîne lourde	γ	α	μ	δ	ϵ
Variants isotypiques	IgG1 à IgG4	IgA1 IgA2	-	-	-
Nombre de domaines	4	4	5	4	5
Masse molaire (kDa)	150	160 (monomère)	950	175	190
Constante de Sédimentation (S)	7	7 (monomère)	19	7	8
Concentration (g/l) chez l'adulte	12	2	1,5	0,03	0,0003

II- BETA- LACTAMINES

II-1) Définition [38]

Les bêta-lactamines constituent la famille d'antibiotiques la plus utilisée en antibioprophylaxie et en antibiothérapie. Elles représentent une vaste famille d'antibiotiques bactéricides qui possèdent comme structure de base le cycle bêta-lactame. On distingue plusieurs sous-familles en fonction de la structure chimique de leurs noyaux.

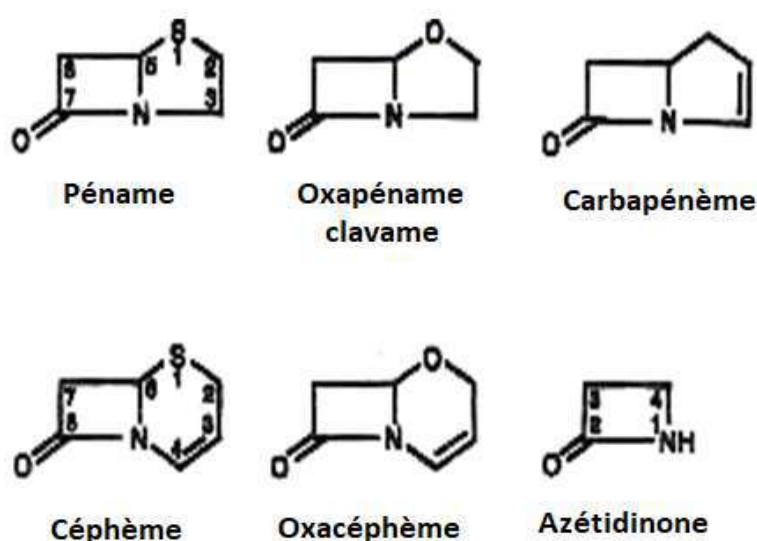


Figure 6 : Les noyaux des sous- familles de bêta-lactamines [38]

II-2) Classification[11]

Les bêta-lactamines regroupent :

- **Les Pénames** ou *pénicillines* comportent plusieurs groupes :
 - Pénicilline G (voie parentérale) et V (voie orale) ;
 - Pénicilline M (mécilline) ;
 - Pénicilline A (aminopénicilline) ;
 - Carboxy pénicillines (ticarcilline), réservées à l'usage hospitalier, qui outre le spectre de l'ampicilline agissent sur les entérobactéries hospitalières et les Pseudomonas ticarcilline-sensibles ;
 - Uréido-pénicillines (Pipéracilline), de spectre analogue à la ticarcilline, réservées à l'usage hospitalier ;
 - Amidinopénicillines (Pivmecillinam) spectre limité aux entérobactéries.

- ***Les inhibiteurs des bêta-lactamases*** qui sont des pénames sans activité antibiotique notable ; ils se fixent de façon irréversible aux bêtalactamases bactériennes ce qui protège les bêtalactamines de l'inactivation et les rend efficaces sur des bactéries productrices de bêtalactamases de type pénicillinase : Oxapénam (Acide clavulanique).
- ***Les pénèmes : carbapénèmes*** (imipénème, meropénème) réservés aux infections hospitalières à germes résistants.
- ***Les céphèmes : céphalosporines*** qui comportent 3 classes : 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème}.
- ***Les monobactames*** (aztréonam) réservés aux infections hospitalières sévères.

II-3) Mécanisme d'action [11]

Ce mécanisme d'action est général pour toutes les molécules de la famille des bêta-lactamines.

Les bêta-lactamines sont les inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne (synthèse du peptidoglycane) par une inactivation des principaux enzymes impliqués dans cette construction et regroupés sous le terme de PLP (Protéines Liantes les Pénicillines) :

- Transpeptidases
- Endo-peptidases
- Carboxypeptidases

Les bêta-lactamines sont actives sur des bactéries en phase de croissance bactérienne.

La liaison des bêta-lactamines aux PLP et l'arrêt de la croissance bactérienne (bactéristatisme) ne suffisent pas à engendrer la mort cellulaire. La bactéricidie

des bêta-lactamines résulte de l'activation d'enzymes lytiques bactériennes (autolysines) suite à l'altération du peptidoglycane.

Les bêta-lactamines sont des antibiotiques bactéricides temps-dépendants car leur activité diminue au fur et à mesure que leur concentration diminue au niveau de leur cible. Pour obtenir une efficacité maximale, il faut que la concentration au site de l'infection soit maintenue le plus longtemps possible au-dessus de la CMI de la bactérie cible. Pour cela, nous avons 3 possibilités :

- Choisir les molécules au $t_{1/2}$ les plus longues ;
- Fractionner la dose journalière et multiplier le nombre de prises ;
- Pour les formes injectables, administrer en continue par une seringue électrique.

Les bêta-lactamines doivent pénétrer la paroi de la bactérie pour agir. Cette pénétration est facile chez les bactéries à Gram+ dont le peptidoglycane est relativement perméable aux bêta-lactamines. Par contre, chez les bactéries à Gram négatif, les porines sont le moyen de passage préférentiel des bêta-lactamines hydrophiles de taille modérée ou faible.

II-4) Les molécules de β -lactamines les plus couramment rencontrées**Tableau V : Liste de quelques β -lactamines et leurs DCI [36]**

Famille		DCI
BETA-LACTAMINES	Sous-familles	
	PENICILLINES	Pénicillines du groupe A Amoxicilline Amoxicilline + Acide clavulanique Ampicilline Ampicilline + Sulbactam
		Pénicillines du groupe G et V Benzathine benzylpénicilline Benzathine pénicilline (forme retard) Benzylpénicilline sodique = Pénicillines G Phenoxyméthylpénicilline = Pénicilline V
		Pénicillines du groupe M Oxacilline Cloxacilline Flucloxacilline
		Carboxypénicillines Ticarcilline Ticarcilline+ Acide clavulanique
		Uréidopénicillines Pipéracilline Pipéracilline + Tazobactam
		Amidinopénicillines Pivmécillinam
	CARBAPENEMES	
	Ertapénem Imipénem + Cilastatine Méropénem	
	MONOBACTAME	
	Aztréonam	
	CEPHALOSPORINES	Céphalosporines de 1 ^{ère} génération (C1G) Céfaclor Céfadroxil Céfalexine Céfazoline
		Céphalosporines de 2 ^{ème} génération (C2G) Céfoxitine Céfuroxime
		Céphalosporines de 3 ^{ème} génération (C3G) Céfixime Cefpodoxime Céfotiam Ceftriaxone Cefpirome

II-5) Pouvoir immunogène et réponse anti- β -lactamines

II-5-1-Pouvoir immunogène des β -lactamines

Pour qu'il y ait mise en jeu du système immunitaire spécifique, il faut que l'organisme reconnaisse le médicament, appelé allergène, comme étant un antigène (capable d'être spécifiquement reconnu par les anticorps). Le médicament doit également être immunogène, c'est-à-dire capable d'induire une réaction immunitaire. Tout antigène n'est pas forcément immunogène. Ceci est particulièrement vrai pour les médicaments.

II-5-1-1- Haptène, pro-haptène

Les médicaments de nature protéique et ceux possédant un poids moléculaire élevé (supérieur à 1000 daltons), telles que les hormones, pourront se comporter comme des antigènes complets.

Pour les substances de faible poids moléculaire (inférieur à 1000 daltons), ce qui est le cas de la majorité des médicaments, elles doivent se lier de façon covalente à une protéine endogène porteuse, encore appelée protéine d'hapténisation, pour induire une réponse de type B ou T [49].

Unhaptène est un composé chimique réactif dans les conditions physiologiques. C'est le cas des antibiotiques de la famille des bêta-lactamines qui se fixent de manière covalente et irréversible aux acides aminés de protéines porteuses, en particulier sur des lysines et des sérines [53]. Le complexe protéine-médicament sera immunogène et donc reconnaissable par le système immunitaire. Il sera capté par des cellules présentatrices qui vont effectuer un apprêtement intracellulaire au cours duquel la protéine sera dégradée en peptides qui seront ensuite présentés au sein de la niche à peptide du CMH. Le peptide qui a fixé l'antigène médicamenteux sera reconnu par les lymphocytes T et B. Ceci explique que la réponse immunologique pourra présenter de nombreuses formes cliniques

[5]. Il existe des haptènes dits forts car capables d'induire une sensibilisation chez une majorité d'individus et des haptènes faibles qui ne sensibilisent que peu de patients. Notons que la plupart des haptènes sont faibles et nécessitent une exposition prolongée avant de sensibiliser la personne.

On parlera d'un **pro-haptène**, si l'antigène nécessite une phase de métabolisation via des enzymes avant de se fixer covalamment aux protéines cibles. L'industrie pharmaceutique s'est penchée sur la conception de molécules chimiquement inertes afin d'éviter que les médicaments se comportent comme des haptènes. Toutefois, dans certains cas, la métabolisation du produit va aboutir à des dérivés qui seront eux réactifs et pourront se fixer aux protéines d'hapténisation [16, 87, 82]. Le sulfaméthoxazole est un très bon exemple tandis que les bêta-lactamines ne seront jamais métabolisées et donc ne seront pas des pro-haptènes.

On parlera de **pré-haptène**, si le composé chimique subit avant sa fixation à une protéine, des modifications sans l'intervention d'enzymes [74] mais liées à différents facteurs tels que la chaleur, la lumière, l'oxydation. Un bon exemple est la paraphénylènediamine.

D'autre part, l'équipe de Werner Pichler [66] a également étudié la possibilité que certains médicaments ne nécessitent pas de liaison covalente au peptide présent dans la niche à peptide du CMH pour induire une réponse immunitaire. Ainsi, ces médicaments interagiraient de manière directe et réversible (non covalente) avec le CMH et le TCR, entraînant une stimulation de ces cellules selon un mode comparable à l'activation pharmacologique classique d'autres récepteurs de l'organisme. Dans ce cas, ni le métabolisme, ni l'apprêtement par une CPA n'interviennent. On parle alors du Pi-concept, pour Pharmacological interaction with the Immune receptor. On peut comparer ce mécanisme d'interaction non covalente entre l'haptène, le CMH et le LT à l'activation des

LT par des superantigènes ou le nickel [64]. Ce phénomène a été observé notamment pour la lidocaine, le sulfaméthoxazole, la carbamazépine.

II-5-1-2- Les épitopes

Une molécule antigénique sera reconnue par le système immunitaire au niveau de ce que l'on appelle l'épitope ou déterminant antigénique. Il correspond à la partie de l'antigène qui interagit spécifiquement avec le paratope d'un anticorps ou d'un lymphocyte B (au niveau de son récepteur : BCR) ou T (au niveau de son récepteur : TCR). Un antigène présentera ses épitopes aux cellules et structures immunitaires et sera reconnu comme appartenant au non-soi. De ce fait, l'interaction entre épitope et paratope est la base d'une réponse immunitaire adaptative et spécifique.

L'épitope peut impliquer les quatre niveaux de structure d'une protéine (primaire : séquence en acides aminés ; secondaire : repliement en hélices alpha ou brins bêta ; tertiaire : agencement en domaines et quaternaire : polymérisation). Il pourra être séquentiel, c'est-à-dire linéaire, ou conformationnel donc discontinu et formé de la juxtaposition dans l'espace de zones de la molécule antigénique.

Généralement les épitopes sont constitués de 8 à 25 acides aminés dans le cas d'une protéine, et de 5 à 6 oses dans le cas d'un polysaccharide. On distingue les épitopes B et les épitopes T.

Les épitopes B sont exposés à la surface de tous les antigènes et interagissent directement avec les anticorps ou les récepteurs des lymphocytes B. Ils peuvent être séquentiels ou discontinus et sont retrouvés sur les protéines, les lipides et les polysaccharides. L'anticorps interagira de manière non covalente avec l'épitope B au niveau de deux sites de liaisons nommés (Fragment antigen binding) qui sont hypervariables. Leur taille varie de 8 à 20 acides aminés.

Les épitopes T sont reconnus par un lymphocyte T et impliquent un complexe à trois partenaires : l'antigène, le CMH et le TCR. L'antigène doit donc posséder un site de liaison pour le TCR (il s'agit de l'épitope T) et un pour la molécule de CMH. Notons que tous les antigènes ne présentent pas forcément un épitope T. Lorsque l'antigène est pris en charge par une cellule présentatrice de l'antigène (CPA), il sera dégradé puis présenté au sein de la niche à peptides du CMH aux récepteurs TCR. Ces épitopes de nature principalement protéique (mais aussi parfois lipidique) sont séquentiels. S'ils sont présentés par les molécules CMH de classe 1, leur taille sera de 9 acides aminés, tandis que les molécules de classe 2 interagissent avec des séquences de 11 à 25 acides aminés. Lorsque deux antigènes possèdent des épitopes similaires, ils peuvent être reconnus par le même récepteur spécifique (TCR ou BCR) et dans ce cas, on parlera de réactivité croisée. Ces antigènes peuvent appartenir à la même famille chimique (ce sera le cas des réactions croisées entre différentes bêta-lactamines) ou non (réactions croisées entre les allergènes de la pomme et ceux du bouleau par exemple).

II-5-1-3- Immunogénicité des bêta-lactamines

Comme la plupart des médicaments, les molécules de type β -lactamine ont un poids moléculaire inférieur à 1000 Daltons et de ce fait ne sont pas immunogènes en tant que telles. Pour être reconnues par le système immunitaire, elles doivent auparavant se fixer de façon covalente à une protéine porteuse. Les bêta-lactamines sont donc des haptènes.

La liaison à une protéine se fait après ouverture du cycle β -lactame(**Figure 7**). Les déterminants antigéniques reconnus par les immunoglobulines ont été étudiés et identifiés pour la famille des pénicillines mais beaucoup moins concernant les céphalosporines.

II-5-1-3-1- Déterminants majeurs

Lorsque la pénicilline pénètre dans l'organisme, elle subira deux types de modifications. On peut observer une ouverture spontanée du cycle β -lactame, exposant ainsi le groupement carbonyle susceptible de réagir chimiquement avec l'amine d'une lysine de la protéine porteuse. Le groupement pénicilloyl issu de l'ouverture du cycle est appelé déterminant majeur puisqu'il constitue le principal produit de dégradation immunogène et que environ 95% de la pénicilline liée aux protéines tissulaires est sous cette forme. Dans le cas de la benzylpénicilline (ou pénicilline G), on parle du BPO pour benzylpénicilloyl. Du point de vue clinique, ce déterminant est responsable de réactions dans 70% des cas [82].

II-5-1-3-2-Déterminants mineurs

La pénicilline peut également subir une isomérisation en acide pénicillénique qui se liera de façon covalente à des protéines conduisant ainsi à la formation, dans 5% des cas, de déterminants antigéniques dits mineurs tels que pénicillanyl et pénicillenate. Toutefois, ces déterminants peuvent être à l'origine d'accidents sévères [86].

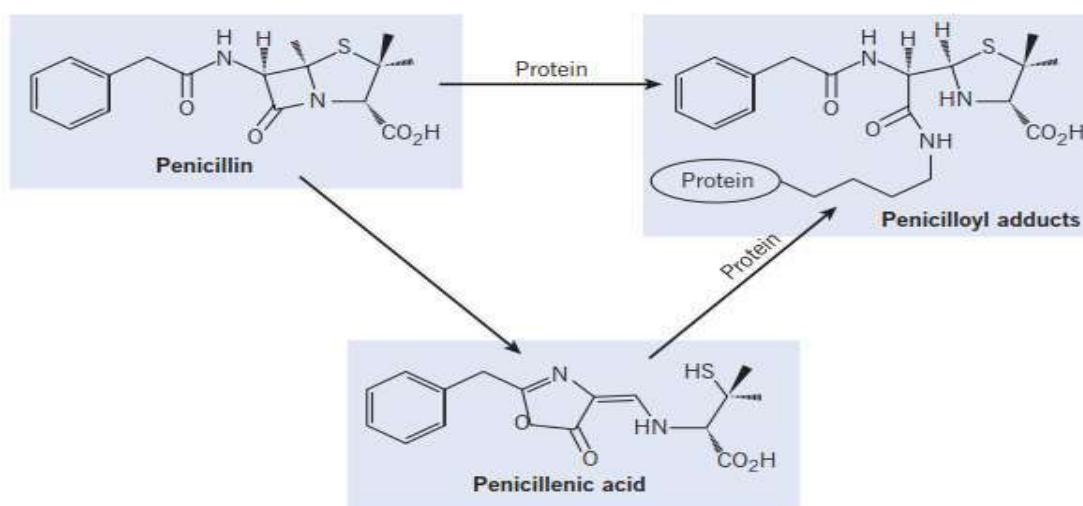


Figure 7: Principaux déterminants formés à partir de la pénicilline [77]

Il faut noter que la reconnaissance par les immunoglobulines E spécifiques peut se faire au niveau d'autres épitopes que ceux mentionnés ci-dessus. En effet, des IgE spécifiquement dirigées contre la chaîne latérale des aminopénicillines ont été mises en évidence [73, 83]. Ainsi, plusieurs zones de reconnaissance par l'IgE peuvent exister [73]. En ce qui concerne les céphalosporines, les déterminants antigéniques sont moins bien connus. Le groupement céphaloyl a été identifié mais est très instable [11].

III- DIAGNOSTIC DE L'ANAPHYLAXIE

III-1) Diagnostic clinique de l'anaphylaxie

III-1-1-Diagnostic clinique de certitude de l'anaphylaxie

L'anaphylaxie constitue une urgence du fait d'un engagement possible du pronostic vital en quelques minutes. Son diagnostic est d'abord clinique. Elle se caractérise par l'installation brutale de symptômes concernant plusieurs organes et apparaissant après un délai de quelques minutes à une heure après l'exposition à un facteur déclenchant. Ce délai varie notamment en fonction de son mode de pénétration dans l'organisme [3]. Des prodromes précèdent le choc : prurit, picotements des paumes des mains et des plantes des pieds, agitation, anxiété.

Les symptômes de l'anaphylaxie peuvent être regroupés en grades, ce qui permet d'évaluer la gravité de la réaction et de suivre son évolution plus facilement. La classification la plus utilisée est celle de Ring et Messmer en quatre grades (**tableau VI**). Il faut noter qu'il est possible de développer directement une anaphylaxie de grades 2, 3 ou 4 sans atteinte cutanée ou sans prodromes.

Certaines anaphylaxies peuvent apparaître uniquement en présence d'un cofacteur comme l'effort (anaphylaxie à l'effort), la prise d'AINS ou la

consommation d'alcool. Dans ces cas, le sujet sensibilisé à l'allergène peut rester asymptomatique en présence de cet allergène si le cofacteur est absent.

Tableau VI : Classification des réactions anaphylactiques selon Ring et Messmer [3]

Grade	Symptômes
1	Signes cutanéomuqueux généralisés : urticaire, angio-oedème
2	Atteinte multiviscérale modérée : signes cutanéomuqueux, oppression respiratoire, hypotension (< 20 mm Hg), tachycardie
3	Atteinte multiviscérale sévère : bradycardie, collapsus, bronchospasme sévère, trouble du rythme, œdème laryngé, signes digestifs sévères
4	Arrêt circulatoire, décès

Les manifestations cutanéomuqueuses isolées ne constituent pas une anaphylaxie. Elles ne sont toutefois pas à négliger, car elles peuvent être inaugurales d'une authentique anaphylaxie.

III-1-2-Diagnostic clinique différentiel

Du fait de la pluralité des atteintes d'organes, de nombreux diagnostics différentiels peuvent être évoqués [22], dont :

- Une exacerbation d'asthme dont les symptômes (respiration sifflante, toux et dyspnée) portent à confusion, car ils peuvent être présents en cas d'anaphylaxie, mais le prurit, l'urticaire, l'angio-œdème, les douleurs abdominales intenses et l'hypotension ne sont pas présents en cas d'asthme ;

- Une attaque de panique peut comporter une sensation de mort imminente, une dyspnée, un flush, une tachycardie ou des symptômes gastro-intestinaux,

mais elle n'est pas associée à une urticaire, un angio-œdème, une dyspnée sifflante ou une hypotension ;

●● l'angio-œdème à bradykinine non histaminique est une entité nosologique caractérisée par un œdème localisé, blanc, disparaissant en deux à quatre jours, pouvant se situer à n'importe quel endroit de la peau ou des muqueuses, non prurigineux ni érythémateux, évoluant par crises. Les causes peuvent être héréditaires ou acquises et notamment iatrogènes. L'angio-œdème bradykinique se différencie de l'origine allergique par ses caractéristiques cliniques évocatrices et l'inefficacité du traitement par antihistaminiques, corticoïdes ou adrénaline. Son diagnostic doit être rapide, car le pronostic peut être particulièrement grave en cas d'atteinte laryngée, imposant un traitement spécifique en urgence.

III-2) Interrogatoire [3]

Le diagnostic des anaphylaxies repose aussi sur l'interrogatoire réalisé à distance du choc. Il est fondamental car il permet de déterminer si les symptômes sont compatibles avec une allergie et de rechercher les allergènes potentiels. Il sert surtout à identifier un contexte (exposition / allergène / chronologie / symptômes) compatible avec le diagnostic d'une hypersensibilité immédiate. Il permet de définir des explorations adaptées au mécanisme et aux allergènes suspectés. Surtout, il permet d'interpréter le résultat des tests dans le contexte de la description de l'accident initial.

III-2-1- Contexte

Une hypersensibilité de type (dépendante des IgE) est suspectée à l'interrogatoire devant des symptômes qui se répètent systématiquement avec le

même allergène, sans effet dose majeur et avec des délais courts entre l'exposition et le début des symptômes (< 1 à 2 heures).

Une hypersensibilité immédiate non allergique est suspectée devant des symptômes peu ou pas reproductibles, non systématiques, avec une voire plusieurs substances différentes. Il existe souvent dans ce cas un seuil d'exposition en dessous duquel le patient n'a aucun symptôme (effet dose contrairement à l'allergie), les délais d'apparition de ces derniers pouvant être très variables après l'exposition (quelques minutes à plusieurs jours). Dans l'hypersensibilité aux médicaments, plus les symptômes sont associés à des molécules très différentes et moins une allergie dépendante des IgE est suspectée.

III-2-2- Antécédents

Des antécédents d'allergie chez des sujets apparentés au premier degré sont des arguments pour retenir un terrain génétiquement prédisposé.

III-3) Diagnostic biologique : Recherche et dosage des IgE spécifiques [3]

La recherche et le dosage des IgE spécifiques sont réalisés actuellement par des méthodes immunofluorométriques.

La recherche et le dosage sérique des IgE spécifiques ont trois avantages majeurs :

- leur dosage ne comporte aucun risque pour le patient, puisque le contact avec l'allergène incriminé a lieu in vitro ;
- les IgE sont insensibles à la prise de médicaments, notamment antihistaminiques ou corticoïdes, qui peuvent rendre ininterprétables les tests cutanés ;
- le dosage des IgE est réalisable chez les patients présentant une dermatose étendue, un dermographisme et / ou un risque élevé de réaction sévère.

Le dosage des IgE spécifiques peut être réalisé dans d'autres liquides biologiques que le sang. Par exemple, le dosage des IgE spécifiques lacrymales permet de reconnaître les allergies aéroportées se manifestant par une conjonctivite isolée.

Dans le cas d'une orientation diagnostique insuffisante, on peut avoir recours à des tests multiallergéniques de dépistage. En cas de réponse positive à un mélange, la recherche dans un second temps d'IgE spécifiques contre ses constituants identifie le(s) allergène(s) impliqués.

III-3-1- Méthodes de dosage

Il existe deux types de tests biologiques pour la recherche d'IgE spécifiques :
Les *tests d'orientation* et les *tests d'identification*.

III-3-1-1- Tests d'orientation

➤ IgE spécifiques de plusieurs allergènes présents dans un mélange

Il s'agit de mélanges unitaires qui présentent plusieurs allergènes d'une même famille mélangés sur un même support. Ils apportent une réponse globale sur la présence ou non d'IgE spécifiques des allergènes présents dans le mélange. La composition des mélanges est choisie en fonction de la prévalence des allergènes.

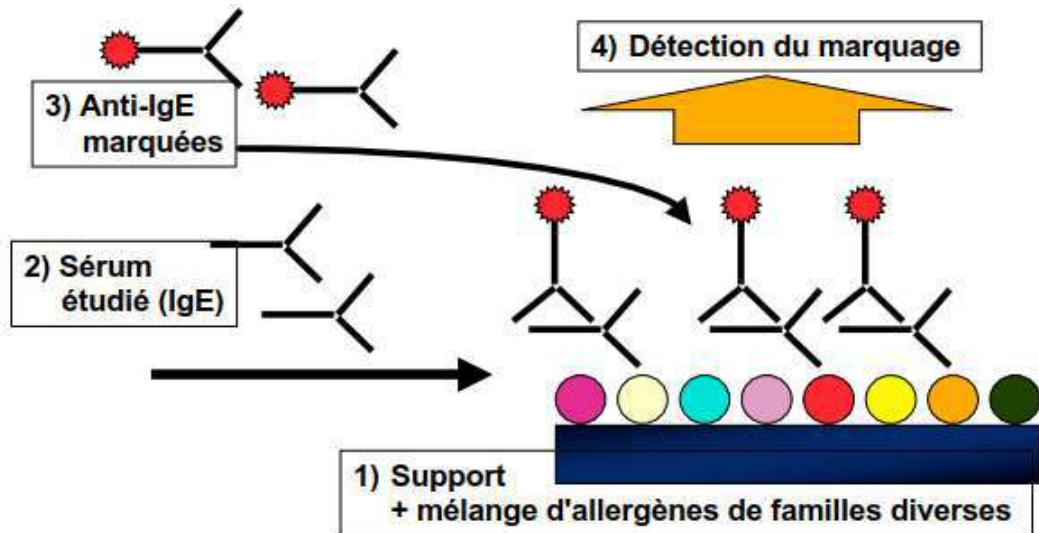


Figure 8: Tests d'orientation par groupes d'allergènes [36]

- **IgE spécifiques non quantitatives multiples séparées sur un même support**

Il s'agit de tests permettant en une seule fois, d'identifier une série d'allergènes de façon semi quantitative. Ces tests sont assimilés à des tests de dépistage.

III-3-1-2- Tests d'identification

- **IgE spécifiques unitaires avec dosage quantitatif**
(Allergènes natifs ou recombinants moléculaires)

Exemples : Méthodes commercialisées les plus courantes :

- CAP-RAST (radio-immunologie)
- ELISA et ELFA (méthodes immunoenzymologiques),

Principe d l'ELISA (indirect):[67] Ce test permet de détecter ou de doser des anticorps.

Il se réalise en 4 étapes :

1) La première étape appelée « coating » de l'antigène :

Elle consiste à incuber dans des puits, la solution d'antigène spécifique de l'anticorps recherché. La fixation de l'antigène sur le fond des puits se fait électrostatiquement. Les plaques sont incubées à 4°C pendant une nuit. Les puits sont ensuite lavés pour éliminer les antigènes en excès avec du tampon de lavage.

2) La deuxième étape consiste à fixer l'anticorps à doser :

On incube à 37°C dans les puits, la solution d'anticorps à doser pendant environ 30 minutes à 2 heures. Les anticorps se fixent spécifiquement sur l'antigène. Les puits sont ensuite lavés pour éliminer les anticorps à doser en excès avec du tampon de lavage.

3) La troisième étape consiste à fixer l'anticorps de détection :

On incube à 37°C dans les puits, la solution d'anticorps de détection pendant environ 30 minutes à 2 heures. Les anticorps de détection se fixent spécifiquement sur les anticorps à doser. Les puits sont ensuite lavés pour éliminer les anticorps de détection en excès avec du tampon de lavage. Notons que les anticorps de détection sont couplés à une enzyme qui en présence de son substrat le transforme en produit de réaction détectable et mesurable grâce à l'apparition d'une coloration.

4) La quatrième étape consiste à révéler les anticorps fixés :

On incube à température ambiante et à l'obscurité pendant 10 minutes, une solution révélatrice contenant le substrat pour l'enzyme. L'apparition d'une coloration dans le substrat indique la présence de l'anticorps à doser. L'intensité de celle-ci est proportionnelle à la quantité d'enzyme présent et donc à la concentration d'anticorps recherché.

Principe d'ELFA [21]: Le principe du dosage associe la méthode immunoenzymatique sandwich à une détection finale en fluorescence

(ELFA). Le cône à usage unique sert à la fois de phase solide et de système de pipetage. Les autres réactifs de la réaction immunologique sont prêts à l'emploi et pré-répartis dans la cartouche. Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par l'instrument. Elles sont constituées d'une succession de cycles d'aspiration/refoulement du milieu réactionnel. Dans une première étape, l'échantillon est prélevé puis transféré dans le puits contenant l'anticorps anti-IgE marqué à la phosphatase alcaline (conjugué). Le mélange échantillon/conjugué est aspiré et refoulé plusieurs fois dans le cône afin d'augmenter la vitesse de réaction. Cette opération permet aux IgE de se lier d'une part aux immunoglobulines fixées sur le cône et d'autre part au conjugué formant ainsi un "sandwich". Des étapes de lavage éliminent les composés non fixés. Lors de l'étape finale de révélation, le substrat (4-Méthylombelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé dans le cône ; l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit (4-Méthylombellifère) dont la fluorescence émise est mesurée à 450 nm. La valeur du signal de fluorescence est proportionnelle à la concentration en IgE présente dans l'échantillon. A la fin du test, les résultats sont calculés automatiquement par l'instrument par rapport à une courbe de calibration mémorisée, puis imprimés.

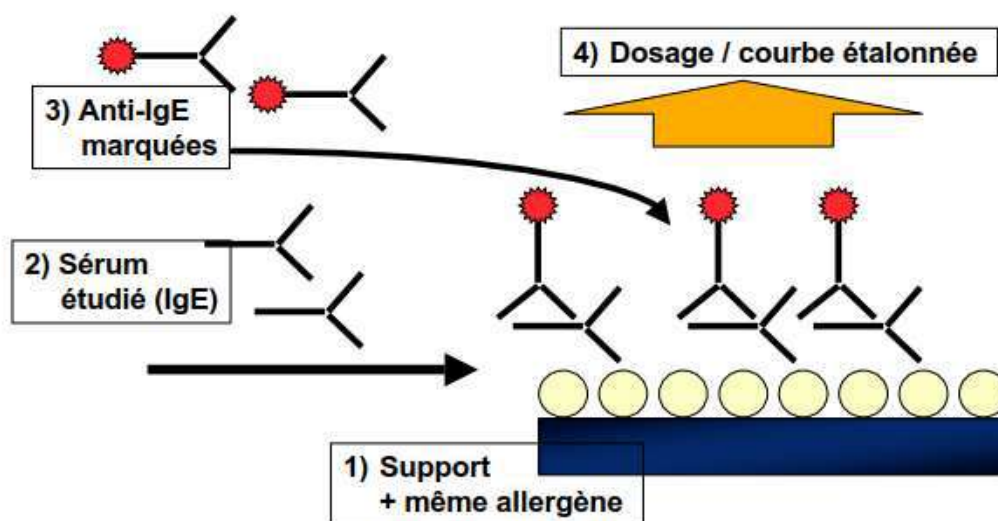


Figure 9: Tests d'identification mono spécifiques d'allergènes (ELISA, ELFA) [36]

Dans cette étude, nous avons dosé les IgE spécifiques par la méthode ELFA décrite ci-dessus.

III-3-2- Valeurs de référence et interprétation [85]

Les résultats sont en général exprimés par rapport au standard international IgE spécifiques (kU /l) :

- Classe 0 : < 0,35 kU /l = IgE indétectables
- Classe 1 : 0,35 - 0,75 kU /l = Taux faible
- Classe 2 : 0,75 - 3,50 kU /l = Taux modéré
- Classe 3 : 3,50 - 17,5 kU /l = Taux élevé
- Classe 4 : 17,5 – 52,5 kU /l = Taux très élevé
- Classe 5 : > 52,5 kU /l = Taux maximal

Chez un sujet normal, les IgE sont indétectables.

Toutefois, la mise en évidence de concentrations même élevées d'IgE spécifiques d'un ou de plusieurs allergènes dans le sérum d'un patient, reflète l'existence d'une sensibilisation, mais n'implique pas que cette sensibilisation soit pathogène. Il faudra montrer la relation de cause à effet entre l'apparition des signes cliniques et l'exposition à l'allergène pour faire la preuve de la maladie allergique. Lorsque cette relation fait défaut, la mise en évidence du caractère pathogène de la sensibilisation peut faire appel aux tests de provocation par voie respiratoire, nasale, bronchique ou orale.

D'une manière générale, les dosages d'IgE spécifiques sont bien corrélés avec les tests cutanés.

Si le résultat du test est négatif et qu'une réaction à médiation IgE est toujours fortement suspectée, il est recommandé de prélever un nouvel échantillon et de répéter le test 5 à 6 semaines plus tard [25].

DEUXIEME PARTIE :

ETUDE EXPERIMENTALE

I- LIEU ET PERIODE DE L'ETUDE

Cette étude s'est déroulée au CHU de Cocody de janvier 2017 à décembre 2017.

Les patients ont été sélectionnés parmi les malades des services d'urgences médicales, de médecine générale, de chirurgie générale et d'ORL du CHU de Cocody. Les dosages d'IgE spécifiques ont été effectués au laboratoire central d'immuno-hématologie du même CHU uniquement sur ceux qui ont manifesté un signe d'anaphylaxie.

II- POPULATION D'ETUDE

II-1) Critères d'inclusion

L'étude a concerné des patients :

- hospitalisés ou suivis avec un ou plusieurs signes d'anaphylaxies ;
- présentant un tableau d'anaphylaxie quel que soit le grade;
- dont l'anaphylaxie a été déclenchée par la prise de médicaments spécialement de β -lactamines ;
- consentants.

II-2) Critères de non inclusion

A été exclu de notre étude, tout patient :

- dont le traitement ne comportait pas de β -lactamines
- étant sous corticoïde et / ou antihistaminique lors de l'administration de la bêta-lactamine.

III- MATERIEL

Nous avons utilisé la liste de matériels suivant lors de notre étude :

- un automate MINI VIDAS ® de Bio Mérieux pour le dosage des IgE spécifiques anti- β -lactamines,
- les extraits allergéniques étaient de la marque Immuno CAP ®.

IV- METHODES

IV-1) Type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale à visée prospective.

IV-2) Déroulement de l'étude

IV-2-1- Sélection des patients

La sélection des patients s'est déroulée de deux manières :

- D'une part, les patients qui étaient en état de choc anaphylactique au service des urgences médicales après administration de β -lactamine nous ont été référés directement pour étude ;
- D'autre part, dans chaque service, nous avons été aux côtés des médecins et avons identifié les nouveaux patients qui comportaient dans leur prescription médicale une bêta-lactamine. Une fois le médicament administré par voie orale ou parentérale, nous avons observé pendant 5 minutes à 2 heures si le patient a manifesté ou pas un des signes de l'anaphylaxie :
 - Urticaire généralisée, prurit, malaise, anxiété
 - Angioœdème, oppression thoracique, vertiges, symptômes digestifs (nausée, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales)

- dyspnée, sibilances, stridor, dysphagie, dysarthrie, dysphonie, faiblesse, confusion, sensation de mort imminente
- hypotension, état de choc, perte de connaissance, perte de selles/ urines ou cyanose.

IV-2-2-Anamnèse allergologique

Six mois plus tard, en dehors de toute réaction, les patients ont été reçus sur rendez-vous au service d'Immunologie, Allergologie et d'Hématologie du CHU de Cocody.

L'imputabilité intrinsèque a été recherchée par un interrogatoire clinique (*voir fiche en annexe*) comportant :

- la chronologie des différentes prises médicamenteuses par rapport à l'apparition de la réaction ;
- la nature et la localisation des symptômes (signes cutanés avec ou sans prurit, signes généraux) ;
- la durée de la réaction après l'arrêt du médicament ;
- les antécédents personnels médicaux ;
- les antécédents personnels et familiaux d'atopie ;
- la reprise ou non du traitement.

IV-2-3- Dosage des immunoglobulines IgE spécifiques

Le dosage sérique des IgE spécifiques anti-bêta-lactamines a été réalisé chez tous les patients qui ont manifesté la réaction anaphylactique. Nous avons utilisé l'automate MINI VIDAS® de Bio Mérieux basé sur la technique ELFA.

Les composants allergéniques utilisés sont de la marque Immuno CAP®.

Parmi lesquels, nous pouvons citer :

- **c 1** : c'est le groupement *Pénicilloyl G*. Il est issu de la Pénicilline G ;
- **c 2** : c'est le groupement *Pénicilloyl V*. Il est issu de la Pénicilline V ;
- **c 5** : c'est le groupement *Ampicilloyl*. Il est issu de l'Ampicilline ;
- **c 6** : c'est le groupement *Amoxicilloyl*. Il est issu de l'Amoxicilline ;
- **c 7** : c'est le *céfactor*.

IV-3) Analyse des données

Toutes les données ont été enregistrées et traitées par les logiciels Word 2013, Excel 2013 et EPI Info 7®.

Le seuil de significativité α a été fixé à 5% (0,05).

V – RESULTATS

V-1) CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION

Nous avons inclus au total 126 patients

V-1-1- Répartition de la population en fonction de l'âge

Tableau VII: Répartition de la population en fonction de l'âge

TRANCHE D'AGE	EFFECTIF (n)	FREQUENCE (%)
10-20 ans	41	36,5%
21-30 ans	20	15,9%
31-40 ans	29	23%
41-50 ans	9	7,1%
51-61 ans	22	17,5%
TOTAL	126	100%

L'âge moyen des patients examinés était de 30 ans avec un écart type de 12,33 ans. Les extrêmes allant de 10 ans à 61 ans. Les patients âgés de 10 à 20 ans prédominaient avec une proportion de 36,5% suivis de ceux de 31 à 40 ans.

V-1-2-Répartition de la population en fonction du sexe**Tableau VIII: Répartition de la population en fonction du sexe**

SEXE	EFFECTIF (n)	FREQUENCE (%)
Femme	49	38,9%
Homme	77	61,1%
TOTAL	126	100%

Les patients de sexe masculin constituaient la majorité de notre population d'étude de 61,1% avec un sex-ratio (H/F) de 1,57.

V-1-3-Répartition de la population selon le service**Tableau IX : Répartition de la population selon le service**

SERVICE	EFFECTIF (n)	FREQUENCE (%)
Chirurgie médicale	28	22,2%
Médecine Générale	13	10,3%
Urgences	57	45,3%
ORL	28	22,2 %
TOTAL	126	100%

Près de la moitié des patients 45,3% provenait des urgences médicales.

Les services de chirurgie médicale et d'ORL ont accueilli chacun 22,2% des patients.

V-1-4-Répartition de la population selon le motif d'utilisation des bêta-lactamines

Tableau X : Répartition de la population selon le motif d'utilisation des β -lactamines

DIAGNOSTIC	EFFECTIF (n)	FREQUENCE (%)
Infection gynécologique	7	5,5%
Infection pulmonaire	45	35,7%
Osler	7	5,5%
Ostéite	4	3,2%
Ostéomyélite	4	3,2%
Otite suppurée	9	7,1%
Plaie chirurgicale	13	10,3%
Prostatite	6	4,8%
Rhinopharyngite	19	15,1%
Septicémie	1	0,8%
Suppuration	11	8,8%
TOTAL	126	100%

Les infections pulmonaires prédominaient parmi les motifs d'utilisation des β – lactamines (35,7 %) suivies des rhinopharyngites (15,1%).

V-2)BETA-LACTAMINES ET VOIE D'ADMINISTRATION**V-2-1- Voie d'administration****Tableau XI : Voie d'administration des β -lactamines**

VOIE D'ADMINISTRATION	EFFECTIF (n)	FREQUENCE (%)
Parentérale	61	48,4%
Per os	65	51,6%
TOTAL	126	100%

Les β -lactamines ont été administrées dans les mêmes proportions aussi bien par voie orale (51,6%) que par voie parentérale (48,4%).

V-2-2-Bêtalactamines administrées dans la population d'étude
XII : Répartition des bêta-lactamines dans la population d'étude

ANTIBIOTIQUE	EFFECTIF (n)	FREQUENCE (%)
Amoxicilline / (Amoxicilline + Acide clavulanique)	69	54,8%
Pénicilline V	24	19%
Ampicilline	22	17,5%
Pénicilline G	11	8,7%
TOTAL	126	100%

La majorité des patients (54,8%) ont reçu de l'amoxicilline dans leur traitement. L'amoxicilline a été administrée seule ou en association avec l'acide clavulanique.

Tableau XIII : Répartition des bêtalactamines au moment de la réaction anaphylactique

ANTIBIOTIQUE	EFFECTIF (n)	FREQUENCE (%)
Amoxicilline/ (Amoxicilline + Acide clavulanique)	23	60,5
Pénicilline V	6	15,8
Ampicilline	6	15,8
Pénicilline G	3	7,9
TOTAL	38	100

La majorité des patients qui ont reçu l'amoxicilline seule ou en association avec l'acide clavulanique (60,5%) ont développé une réaction anaphylactique.

V-2-3 –Fréquence des réactions anaphylactiques dans la population d'étude**Tableau XIV: Fréquence de l'anaphylaxie dans la population d'étude**

REACTION ANAPHYLACTIQUE	EFFECTIF	FREQUENCE (%)
Absence	88	69,8%
Présence	38	30,2%
TOTAL	126	100%

La fréquence de l'anaphylaxie dans notre étude était de 30,2%.

Tableau XV: Répartition des cas en fonction du stade d'anaphylaxie

STADE DE L'ANAPHYLAXIE	EFFECTIF (n)	FREQUENCE (%)
Stade 1	12	31,6%
Stade 2	21	55,3%
Stade 3	5	13,1%
Stade 4	0	0 %
TOTAL	38	100 %

La majorité des patients ayant développé une réaction anaphylactique étaient aux stades 1 et 2 (86,9%). Aucun patient n'était au stade 4.

V-3) IMMUNOGLOBULINES E SPECIFIQUESANTI-β-LACTAMINES**V-3-1- Fréquence des différentes IgE spécifiques anti-β-lactamines****Tableau XVI : Fréquence des différentes IgE spécifiques anti-β-lactamines**

IgE SPECIFIQUES	Effectif (n) = 38	Pourcentage (%)
C1	21	55,3%
C2	7	18,4%
C5	25	65,8%
C6	29	76,3%
C7	11	28,9%

L'immunoglobuline IgE spécifique anti-Amoxicilloyl (**C6**) a été majoritairement retrouvée (76,3%) dans les combinaisons d'IgE spécifiques suivie par l'immunoglobuline IgE spécifique anti-Ampicilloyl (**C5**) (65,8%) puis par l'immunoglobuline IgE spécifique anti-Pénicilloyl G (**C1**) avec 55,3%.

V-4) PROFILS DES IMMUNOGLOBULINES E SPECIFIQUES

Tableau XVII: Profils d'IgE spécifiques retrouvées dans la population ayant manifesté l'anaphylaxie

PROFIL d'IgE SPÉCIFIQUES		Effectif	Pourcentage
<i>Profil à 4 IgE spécifiques</i>	c1, c2 c5, c6	1	2,6%
	c1, c2, c5, c7	2	5,3%
	c1, c5, c6, c7	4	10,5%
Total		7	18,4%
<i>Profil à 3 IgE spécifiques</i>	c1, c5, c6	7	18,4%
	c2, c5, c6	2	5,3%
	c2, c6, c7	1	2,6%
	c5, c6, c7	4	10,6%
Total		14	36,9%
<i>Profil à 2 IgE spécifiques</i>	c1, c5	3	7,9%
	c1, c6	4	10,5%
	c2, c6	3	7,9%
	c5, c6	3	7,9%
Total		13	34,2%
<i>Profil à 1 IgE spécifique</i>	c2	1	2,6%
	c5	2	5,3%
	c6	1	2,6%
Total		4	10,5%
TOTAL		38	100%

Les profils à 3 IgE spécifiques étaient majoritaires (14/38) suivis des profils à 2 IgE spécifiques (13/38).

Parmi les profils à 3 IgE spécifiques, le profil (c1, c5, c6) était prédominant.

Nous avons aussi observé des profils à 4 IgE spécifiques tels que (c1, c5, c6, c7) ; (c1, c2, c5, c6) et des singletons d'IgE spécifiques tels que (c6) ; (c5) ; (c2).

VI- DISCUSSION

VI-1- LIMITES ET DIFFICULTES DE L'ETUDE

Les difficultés de ce travail étaient liées :

- à la réticence de certains patients à participer à l'étude ;
- à la perte de patients au cours du suivi, qui a réduit la taille de la population d'étude ;
- aux difficultés des praticiens à identifier les signes de l'anaphylaxie.

Une limite de l'étude est la non-réalisation des tests cutanés liée au coût et à la disponibilité de ces tests. En effet, ces tests sont importants pour préciser le diagnostic de l'anaphylaxie.

VI-2- CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION

VI-2-1- L'âge

Dans notre étude, l'âge des sujets variait entre 10 et 61 ans avec une moyenne de 30 ans. Les patients de 10 à 30 ans représentaient plus de la moitié de l'effectif (52,4%). Ces résultats sont supérieurs à ceux du dernier recensement de la population de 2014 rapportant que la tranche d'âge de 11-30 ans représente 40,15% [37]. Ces données corroborent le fait que la population des pays africains noirs est jeune [81].

Par contre, dans les études de Chiriac et al. en 2010 en France, Samant et al. en 2013 aux Etats-Unis, la majorité des patients étaient âgés de plus de 30 ans avec des moyennes d'âges respectives de 49 et 43 ans [10, 75]. Cela pourrait se justifier par le fait que la population européenne est vieillissante avec une espérance de vie élevée [19].

VI-2-2- Le sexe

Dans notre étude, la majorité des patients était de sexe masculin avec un sex-ratio de 1,57.

Cette prédominance masculine a été rapportée par plusieurs auteurs dont Jannic et al. en 2017 en France (sex-ratio = 1,62) [39] ; Horo et al. en 2009 en Côte d'Ivoire (sex-ratio = 1,43) [27].

Par contre, d'autres auteurs ont mentionné que les femmes étaient majoritaires dans leur étude. En effet, en 2013, Adou et al. avaient obtenu une sex-ratio de 0,49 au CHU de Cocody [1]. En France, Landry et al. avaient rapporté un sex-ratio de 0,5 [47].

Les différences de sex-ratio pourraient s'expliquer par le mode d'échantillonnage de chaque étude.

VI-2-3- Répartition selon le service

Dans notre étude, près de la moitié des patients (45,3%) provenait du service des urgences médicales. Nos résultats sont superposables à ceux rapportés par les services hospitaliers d'Abidjan. Au 1^{er} trimestre de l'année 2018, le CHU de Yopougon avait reçu 43,97% de malades aux urgences médicales [70] contre 49,13% dans la même période au CHU de Treichville [71]. Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que les services d'urgences sont la porte d'entrée au CHU des patients issus des centres de santé périphériques.

VI-2-4- Répartition selon le motif d'utilisation des β -lactamines

Dans notre étude, le premier motif d'utilisation des β -lactamines était le traitement des infections pulmonaires (35,7%).

En France, le rapport de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé montrait que les infections pulmonaires représentaient 22,7% des motifs de prescriptions des β -lactamines en 2016 [9].

Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que l'incidence annuelle et hospitalière des infections pulmonaires en Côte d'Ivoire a augmenté régulièrement depuis l'avènement de l'infection par le VIH [42] mais aussi par les conditions environnementales et climatiques.

VI-2-5- Bêta-lactamines administrées dans la population d'étude

Plus de la moitié de nos patients (54,8%) a reçu de l'amoxicilline dans leur traitement, administré seule ou en association.

Nos résultats sont corroborés par les données nationales issues de la consommation des antibiotiques sur la période allant de 2014 à 2015 qui montrent que dans la classe des antibactériens à usage systémique, l'amoxicilline en association ou non avec les inhibiteurs est la plus utilisée avec 4,45 DDD/1000 habitants/jour ou DID en 2014 soit 57,2% de la consommation d'antibactériens et 5,42 DID en 2015 soit 46% selon la méthode de l'OMS basée sur le système ATC / DDD et convertit en volume de vente en antimicrobiens [45].

De même que Koffi et al. qui ont trouvé 53% d'usagers de l'amoxicilline en 2001 au CHU de Cocody [43]. Ailleurs, les travaux d'Okemba-Okombi et al. en 2010 au Congo (80,20%) [60] et de Confino et al. en 2016 en Israël (77,4%) [13] rapportent des fréquences plus élevées d'utilisation de bêta-lactamines parmi lesquelles l'amoxicilline reste la plus utilisée en première intention dans le monde. La prédominance des infections pulmonaires et de la sphère ORL dans notre étude, associée à son coût accessible pourrait expliquer cette fréquence d'utilisation.

VI-2-6- Fréquence des réactions anaphylactiques

Les réactions anaphylactiques ont été observées chez 30,2% de nos patients. Une fréquence similaire (30%) a été mentionnée dans l'étude de Moneret-Vautrin et al. en 2004 en France [57].

Notre fréquence était supérieure à celles observées dans divers travaux comme ceux de Turner et al. (5%) aux Etats-Unis en 2017 ; Dhopeswarkar et al. (1,10%) en 2013 aux Etats-Unis [17] ; Corriger et al. (0,16%) en 2017 en France [14]. Cette différence pourrait s'expliquer par une mauvaise appréciation des signes de l'anaphylaxie à l'origine d'une surévaluation du nombre de cas dans notre étude.

La répartition des cas en fonction de l'intensité de l'anaphylaxie a montré que le stade 2 était majoritaire (55,3%) suivi du stade 1 (31,6%). Dans leur étude, en France, en 2004, Bousquet et al. ont rapporté que le stade 1 représentait 36,7% de cas, le stade 2 (26,6%) et le stade 3 (19,1%) et le stade 4 (17,6%) [8] ;

Selon Mertes et al., les réactions de types 3 et 4 sont généralement retrouvées dans les réactions peranesthésiques comparativement aux autres anaphylaxies médicamenteuses [54].

VI-3- PROFILS DES IMMUNOGLOBULINES E SPECIFIQUES

L'immunoglobuline E spécifique anti-amoxicilloyl (c6) a été majoritairement retrouvée (76,3%) dans les combinaisons d'IgE spécifiques suivie de l'IgE spécifique anti-ampicilloyl (c5) avec 65,8% et de l'IgE spécifique anti-pénicilloyl G (55,3%).

Ailleurs, Blanca et al. ont retrouvé une fréquence de 53% pour l'IgE spécifique anti-amoxicilloyl (c6) et 68% pour l'IgE spécifique anti-pénicilloyl G (c1) [5]. Hai-Ling Qiao et Romano ont rapporté respectivement des fréquences de 57,10

% en Chine (2005) [69] et de 20,83% et en Italie (2006) [74] pour l'IgE spécifique anti-ampicilloyl (c5).

Leurs fréquences élevées pourraient s'expliquer par la forte consommation de ces différents antibiotiques. C'est le cas de l'amoxicilline qui est le principal responsable dans de nombreux pays bien que l'acide clavulanique soit de plus en plus présent dans l'induction, de réactions anaphylactiques [6,7]. Les IgE spécifiques anti-amoxicilloyl (c6) et anti-ampicilloyl (c5) sont principalement incriminées dans les réactions anaphylactiques puisque qu'ils apparaissent fréquemment dans les profils quel que soit le nombre d'IgE associé.

En outre, la présence des autres IgE spécifiques anti-pénicilloyl G (c1), anti-pénicylloyl V (c2) et anti-céfactor (c7) dans les combinaisons pourrait être due aux réactions croisées entre les bêta-lactamines à l'origine de la variabilité des profils [19]. En effet, à propos des pénicillines, les antigènes c6, c5 et c1 provenant respectivement de l'amoxicilline, l'ampicilline et la pénicilline G présentent une homologie structurale au niveau de la chaîne latérale R1 en position C7 qui constituerait le déterminant majeur responsable des réactions allergiques [5]. Sur une échelle de 0 à 1, Antunez et al. [2] ont montré que l'amoxicilline et l'ampicilline ont un score de ressemblance à 0,78 et ne diffèrent que par un groupement OH ; l'amoxicilline et la pénicilline G ont un score de ressemblance à 0,61 et devant la pénicilline V ce score est de 0,43. Quant aux céphalosporines (céfator), ils diffèrent des pénicillines parce qu'ils possèdent deux chaînes latérales R1 en position C7 et R2 en position C3. L'IgE spécifique anti-céfator (c7) a été retrouvée dans les profils quand bien même le céfator n'ait pas été administré aux patients au moment des réactions anaphylactiques.

CONCLUSION

L'objectif général de cette étude était de déterminer le profil des IgE spécifiques anti-bêtalactamines dans une population de patients du CHU de Cocody en vue de contribuer à leur prise en charge efficace. Les bêta-lactamines ont été administrées pour traiter principalement des infections pulmonaires, ORL et des plaies chirurgicales. Les réactions anaphylactiques ont été observées chez 30,2% des usagers avec une majorité de cas de stade 2 au niveau de l'intensité de la réaction. Les IgE spécifiques retrouvées dans les profils étaient majoritairement les IgE anti-amoxicilloyl (c6) et anti-ampicilloyl (c5). Les profils comportant le couple d'IgE spécifiques (c6 + c5) étaient majoritairement retrouvés.

A terme notre étude a mis en évidence que les principales molécules incriminées dans les anaphylaxies aux bêtalactamines dans notre contexte étaient l'amoxicilline et l'ampicilline. En raison des réactions croisées probables, les résultats montrent l'intérêt de coupler le dosage des IgE spécifiques aux tests cutanés pour améliorer le diagnostic.

RECOMMANDATIONS

❖ Aux autorités politiques et administratives

- Equiper les laboratoires des CHU en automates et en consommables destinés au dosage des IgE spécifiques en générale et celui des IgE anti-bêtalactamines en particuliers.
- Inciter et mettre les moyens à la disposition des chercheurs afin de développer des tests d'identification d'IgE spécifiques à des médicaments autres que les pénicillines.

❖ Aux autorités académiques et hospitalières

- Mettre en place un programme de sensibilisation de la population et du personnel de santé contre l'utilisation non pertinente des antibiotiques (bêta-lactamines) dont le danger est ici montré par l'apparition de réaction anaphylactique.
- Mettre en place un programme de formation du personnel de santé impliqué sur la prise en charge (diagnostic, thérapeutique et suivie) des pathologies allergiques notamment les anaphylaxies.

❖ Au personnel de santé

- Exhorter à appliquer les recommandations relatives à la prise en charge des maladies allergiques notamment les anaphylaxies.

❖ A l'endroit des malades

- Eviter l'automédication
- Noter pour ne pas oublier le nom des médicaments à l'origine d'une réaction anaphylactique et le signaler lors des futures consultations.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1]Adou H, Siransy L, Yeboah R. Kouacou A, N'Guessan K, Dassé R. État de sensibilisation allergénique au café et au thé chez le drépanocytaire atopique. *Revue Française d'Allergologie*, Volume 57, Issue 5, 2017 : 356-363
- [2]Antunez C., Blanca-Lopez N, Torres MJ et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins : evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117:404-10.
- [3]Bené Marie-Christine, Lelievre Jean-Daniel, Sibilis Jean. *Immunopathologie*. Elsevier Masson, 2015 : 14-15, 19
- [4]Birnbaum J, Verloet D. Allergie aux pénicillines. *Rev Fr Allergol*, 1997 ;37:29–35
- [5]Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M, Moya C, Rodriguez JL, Romano A, Juarez C. Évaluation clinique de l'amoxicilline et du benzylpénicilline Pharmacia CAP System™ RAST FEIA chez des patients allergiques à la pénicilline. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2008.
- [6]Blanca M. Réactions allergiques aux pénicillines. Un monde en mutation? *Allergie*, 1995 ;50: 777–82.
- [7]Blanca M, C Mayorga, Torres MJ et al. Réactions spécifiques aux bêta-lactames des chaînes secondaires: 14 ans plus tard. *Clin Exp Allergy* 2002 ; 32: 192–7.
- [8]Bousquet PJ, Kvedariene V, Martins P, Rongier M, Arnoux B, Demoly P. Présentation clinique et évolution dans le temps des réactions d'hypersensibilité aux β -lactamines. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Volume 62, 2007 ;8 : 872-876
- [9]Cavalié Philippe, Karima Hider-Mlynarz. Rapport sur la consommation d'antibiotiques en France en 2016. ANSM, Décembre 2017.
- [10]Chiriac A, Demoly P, Choc anaphylactique : quoi de neuf ?. *Rev Fr Allergol* 2010 : 50

- [11]Chemelle Julie-Anne. Étude par modélisation moléculaire de l'effet allergène des antibiotiques de la famille des β - lactamines, tant sur le plan immédiat que retardé. Médecine humaine et pathologie, Université Claude Bernard - Lyon I, 2010 : 35
- [12]Church MK, Levi-Schaffer F. The humanmastcell. J Allergy Clin Immunol, 1997 ; 99 : 155-160
- [13]Confino-Cohen Ronit, Yossi Rosman, IditLachover, Keren Meir Shafrir, Arnon Goldberg. The Importance of Amoxicillin and Amoxicillin-Clavulanate Determinants in the Diagnosis of Immediate Allergic Reactions to β -Lactams.Int Arch Allergy Immunol 2016;170:62–66
- [14]Corriger J, Penven E, Haumonte Q, Thomas H, Nguyen-Grosjean V, Goutet C, De Talancé M, Bollaert PE, Rothmann C, Beaudouin E. Anaphylaxie médicamenteuse et urgences : données issues de l'étude lorraine sur 2015. Revue Française d'Allergologie, Volume 58, Issue 3, April 2018 : 267
- [15]Dayer E. Détection sérique des IgE spécifiques d'allergènes. Rev Med Suisse 2005; volume 1. 30312
- [16]Demoly P, Hillaire-Buys D, Raison-Peyron N. Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses. Med Sci (Paris), 2003; (3) 19:327-36
- [17]Dhopeswarkar Neil, Sheikh Aziz, Doan Raymond, Topaz Maxim, Bates David, Blumenthal, Zhou Li. Anaphylaxie d'origine médicamenteuse documentée dans les dossiers de santé électronique. Le journal des allergies et de l'immunologie clinique: en pratique, Volume 7, numéro 1, 2019 : 103-111
- [18]Dia N, Dieng C, Diagne R, Diop B. Médecine et Maladies Infectieuses. Elsevier, Volume 38, Issue 5, 2008 : 270-274
- [19] Eurostat. Structure et vieillissement de la population. Statistics explained, May 2018: 1

[20] Fernandez M, Warbrick EV, Blanca M, Coleman JW. Activation et inhibition de l'haptène des mastocytes sensibilisés aux anticorps monoclonaux anti-pénicilline IgE: évidence de la reconnaissance sur deux sites du déterminant de la pénicilline. Eur J Immunol, 1995; 25: 2486–91.

[21] Fiche techniqueIGE.pdf consulté le 11/09/2019
<http://www.laboratoire-duquaivalliere.fr>

[22]Floccard B, Javaud N, Crozon J, Rimmelé T Emergency Management of bradykinin-mediated angioedema.Presse Med, 2015 ; 44:70–7

[23]Goy Jacqueline, Toulemont Anne. Méduses. Muséeocéanographique, 1997: 112

[24]Guttormsen AB, Johansson SGO, Öman H, Wilhelmsen V, Nopp A. No consumption of IgE antibody in serum during allergic drug anaphylaxis. Allergy 2007; 62: 1326-1330

[25]Hamberger C, Guilloux L. Les méthodes de recherche des IgE spécifiques. SpectraBiol 2003;22(134):48-54.

[26]Hitachi, fiche technique pour le kit CLA® de dosage des IgE spécifiques d'allergènes pour utilisation diagnostic in vitro. Doc No : 0546-FRE Rev : 07

[27]Horo K, Gode VC, Ahui J M, Kouassi A, Djereke, Cardenat M, N'gom A, Koffi N, Aka-Danguy E. Pneumonies communautaires d'allure bactérienne chez le sujet infecté par le VIH: étude préliminaire prospective. Revue de Pneumologie Clinique. 2009 juin; (3) 65 : 137-42

[28]<http://hotep.lyon.inserm.fr/affiches/ANAPHYLAXIE.pdf>

[29]http://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Physiopathologie_de_l'_anaphylaxie.pdf

[30] http://allergo.lyon.inserm.fr/M1_2009-2010/03-Berard_HSI_clinique.pdf

[31] https://fr.wikipedia.org/wiki/Immunoglobuline_E

- [32]<https://clemedicine.com/11-hypersensibilites-affections-causees-par-des-reactions-immunitaires>
- [33]<https://fr.scribd.com/document/339072449/24-Beta-Lactamines>
- [34]https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-11/anaphylaxie_document_de_travail_message__cles.pdf
- [35]http://allergo.lyon.inserm.fr/2012_DESC/PonvertClaude.2012.03.HSI.principes.diagn.ther.pdf
- [36][https://studylibfr.com/d« antibiotiques »](https://studylibfr.com/d«%20antibiotiques%20»). Consulté le 11 septembre 2019.
- [37]http://www.ins.ci/n/documents/RGPH2014_expo_dg.pdf
- [38]Igrejas G , Capelo JL , Gonçalves A. Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis. Prevention and Control (ECDC), the European Food Safety Authority Authority (EFSA) and European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) (2017)
- [39]Jannic A, Servy A, Chevalier X, Colin A, Chosidow O, Oro S, Wolkenstein P. Médicaments et patients : données déclaratives d'allergie chez 310 sujets. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie, Volume 143, Issue 12, Supplement, December 2016 : S411-S412
- [40]Kakupa DK, Muenze PK, Byl B, Wilmet MD. Etude de la prévalence des infections nosocomiales et des facteurs associés dans les deux hôpitaux universitaires de Lubumbashi
- [41]Kinet JP. The high-affinity IgE receptor (FcεRI): from physiology to pathology. AnnuRev Immunol 1999; 17: 931–72.
- [42] Koffi N, Ngom A, Kouassi B, Aka-Danguy E, Tchamran M. Les pneumopathies bactériennes à germes banals au cours de l'infection par le VIH chez l'adulte africain hospitalisé à Abidjan, Côte d'Ivoire. Bull Soc PatholExot, 1997, 90, 370-372.

[43] Koffi N, Ngom A, Kouassi B, Horo K, Mansaré L, Aka-Dangy E. Evaluation de l'antibiothérapie probabiliste dans les pneumopathies aiguës d'allure bactérienne hospitalisées en milieu africain. Thérapeutique Manuscrit n° 2325. 30 octobre 2001.

[44] Kolopp-Sarda MN. Les immunoglobulines et leurs fonctions. MCU-PH Laboratoire d'Immunologie. Centre de Biologie Lyon Sud. Octobre 2009

[45] Kouamé KE. Restitution de la 1^{ère} enquête sur la consommation des antimicrobiens en Côte d'Ivoire sur la période de 2014 à 2015. Livre des résumés du 8^e rendez-vous de l'ORIMICI, 2018 : 19

[46] Kounis G. Coronary Hypersensitivity Disorder: The Kounis Syndrome. Clinical Therapeutics Volume 35, Number 5, 2013

[47] Landry Q, Zhang S, Ferrando L, Bourrain J L, Demoly P, Chiriac A. L'hypersensibilité médicamenteuse multiple. Revue Française d'Allergologie ; Volume 59, Issue 3, 2019 : 277

[48] Laxenaire MC, Mertes PM. Accidents anaphylactiques. EMC, Médecine, Vol. 1, Issue 1, February 2004, 5: 59-69.

[49] Lepoittevin JP. Metabolism versus chemical transformation or pro- versus prehapten ? Contact Dermatitis, 2006, 54(2): 73-4

[50] Les membres de la commission des référentiels de la SFMU, et experts de la SFA, du GFRUP et de la SP2A, Gloaguen A, Cesareo E, Vaux J, Valdenaire G, Ganansia O, Renolleau, S, Pouessel G, Beaudouin E, Lefort H, Meininger C. Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence. Recommandations de la Société française de médecine d'urgence (SFMU) en partenariat avec la Société française d'allergologie (SFA) et le Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques (GFRUP), et le soutien de la Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie (SP2A). Ann. Fr. Médecine Urgence 2016, 6 : 342–364.

[51] Lieberman P, Pamela WE. Anaphylaxis. Elsevier Livre, 4^{ème} édition, 2012

[52]Limsuwan T, Demoly P. Acute symptoms of drug hypersensitivity (urticaria, angioedema, anaphylaxis, anaphylactic shock). *Med ClinNorth Am* 2010, 94:691-710.

[53]Lu L, Vollmer J, Moulon C.Components of the ligand for Ni⁺⁺ reactive human T cell clon.*J Exp Med*, 2003, 197(5): 567-74

[54]« MastCell (mastocyte) ». Consulté le 11 septembre 2019. http://www.3dscience.com/3D_Images/Biology/Cells/Mast_Cell.php.

[55]Mertes M, Laxenaire C. Épidémiologie des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peranesthésiques en France : Septième enquête multicentrique (Janvier 2001–Décembre 2002). *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, Volume 23, Issue 12, Décembre 2004 : 1133-1143

[56]Moneret-Vautrin DA. Facteurs de risque d'anaphylaxie alimentaire sévère, rôle confirmé de certaines classes de médicaments. *Med Sci* , 2010 ; 26:719–23

[57]Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Morisset M, Beaudouin E, Kanny G. Épidémiologie de l'anaphylaxie pré-létale et létale. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, Volume 44, Issue 3, April 2004 : 315-322

[58]Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández RM, Santos AF, Zolkipli ZQ, Bellou A, Beyer K, Bindslev-Jensen C .Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*, 2014, 69:1026–45

[59] Naisbitt DJ, Gordon SF, Pirmohamed M, Park BK. Immunological principles of adverse drugs reactions: the initiation and propagation of immune responses elicited by drug treatment. *Drug Saf*, 2000, 23 (6) : 483-507

[60]Okemba-Okombi FH, Adjoh KS, Ossibi IB , Adambounou S, Itoua AC, Fiogbé A, Bemba EL,Bopaka R, Ossalé AK , Illoye-Ayet M, Tidjani O. Epidemiological, clinical, paraclinical and therapeutic profile of acute bacterial

pneumonia in respiratory field in Lome. Journal of French-Vietnamese Association of Pulmonology, 2015

[61] Padlan E. Anatomy of the antibody molecule. Mol Immunol, vol. 31, 1994, 3: 169–217

[62] Padovan E, Bauer T, Tonigio MM .Penicilloyl peptides are recognized as Tcell antigenic determinants in penicillin allergy. Eur J Immunol, 1997 ; 27(6): 1303-7

[63] Peavy RD, Metcalfe DD. Understanding the mechanisms of anaphylaxis. Curr Opin Allergy Clin Immunol (2008) 8:310–15

[64] Pichler WJ. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors : the p-i concept. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2002 ; 2 (4) : 301-5

[65] Pichler WJ, Schnyder B, Zanni MP et al. Role of T cells in drug allergies. Allergy, 1998, 53(3): 225-32

[66] Pichler WJ, Park K, Pirmohamed M, Kitteringham NR .Role of drug disposition in drug hypersensitivity: a chemical, molecular and clinical perspective. Chem Res Toxicol, 1998 ; 11(9): 969-88

[67] Pichler WJ. Modes of presentation of chemical neoantigens to the immune system .Toxicology, 2002 ; 181-182: 49-54

[68] Ponvert C. Principes diagnostiques et thérapeutiques de l'Hypersensibilité immédiate. DESC – Lyon 2012 : 03.pdf

[69] Qiao HL, Yang J, Zhang YW. Relations entre les IgE sériques spécifiques, les cytokines et les polymorphismes de l'IL-4, IL-4R α chez les patients allergiques aux pénicillines. European Journal of Allergy and Clinical Immunology ; Volume 60, Numéro 8, Août 2005 : 1053-1059

[70] Rapport d'activités du CHU de Yopougon, 1^{er} trimestre 2018

[71]Rapport d'activités du CHU de Treichville, 1^{er} trimestre 2018

[72]Renaudin JM, Beaudouin E, Ponvert C, Demoly P, Moneret-Vautrin DA, Severe drug-induced anaphylaxis : analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy*, 2013, 68 :929-37.

[73]Romano A, Guéant-Rodriguez RM, Viola M, Pettinato R, Guéant JL. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 2004;141:16–22

[74] Romano A .Delayed hypersensitivity to aminopenicillins. *ClinExp Allergy*, 1998, suppl 4:29-32

[75]Samant SA, Campbell RL, Li JTC. Anaphylaxis : Diagnostic criteria and epidemiology. *Allerg Asthma Proc*2013; 34: 115-119

[76]Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117:391–7

[77] Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, Sanchez-Borges M, Senna GE, Sheikh A, Thong BY. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ*, 2011, J 4 :13–37

[78]Simons F, Estelle R ,Ebisawa M , Sanchez-Borges M, Bernard Y , Worm M,Tanno LK, Lockey RF, El-Gamal YM, Brown SGA, Park HS,CheikhA.Mise à jour 2015 de la base de preuves : directives de l'Organisation mondiale contre l'allergie concernant l'anaphylaxie. *Annale française de médecine d'urgence* (2016) 6: 342-364

[79] Smith JW, Johnson JE, Cluff LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions : An evaluation of penicillin allergy. *N Engl J Med*. 1966, 274:998-1002.

- [80]Solensky R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. Clin Rev Allergy Immunol 2003, 3:201–20
- [81]Tariq K. Graphique : les populations les plus jeunes sont en Afrique. Perspectives de la population mondiale, division de la population des Nations Unies, juillet 2016.
- [82]Terico AT, Gallagher JC. Beta-lactam hypersensitivity and cross-reactivity. J Pharm Pract 2014, 27:530–44.
- [83] Thermo Fisher Scientific .La liste des allergènes 2018. Phadia, 2018
- [84] Torres MJ, Padial A, Mayorga C. The diagnostic interpretation of basophil activation test in immediate allergic reactions to betalactams.ClinExp Allergy, 2004 , 34 : 1768-75
- [85]Torres MJ, Mayorga C, Garcia JJ, Romano A, Juarez C, Blanca M. New aspects in betalactam recognition.Clin Exp Allergy. 1998 ; 28 Suppl 4:25–8.
- [86]Vital D, Le Jeune C. Dorosz Ph : Guide Pratique des médicaments. Maloine, 30e édition (2011)
- [87]Volcheck GW, Mertes PM. Local and general anesthetics immediate hypersensitivity reactions. Immunol Allergy Clin North Am 2014 ; 34 : 525-46
- [88] Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. Clin Allergy, 1988 , 18(6):515-40
- [89]Worm M, Edenharter G, Rüeff F, Scherer K, Pföhler C, Mahler V. Profil symptomatique et facteurs de risque de l'anaphylaxie en Europe centrale. Allergy, 2012 , 67 : 691–8.10
- [90]Zandecki M. Les immunoglobulines. Cours en ligne, Université Angers, 2007, pdf

ANNEXES



ANNEXE 1 : FICHE D'ENQUETE DU PATIENT

Numéro de l'étude / ANAPHYLAXIE AUX BETA-LACTAMINES 2014/

Code de l'enquêté(e) : (première lettre du nom et les deux premières lettres du prénom : / / / / / / / /

Date d'inclusion : / / / / / / / /

IDENTIFICATION DU SITE D'ENQUETE

Hôpital : _____ Service de notification: _____ Date de consultation : / / _____

Nom du Médecin : _____ N° Dossier médical : / / / / / /

Année : / / Hospitalisation : ☐ 1= oui ☐ 2= non

SECTION I : CARACTERISTIQUES GENERALES DE L'ENQUETE(E)

Q101- Nom et prénoms de l'enquêté(e) :

Q102- Sexe ☐ 1=Masculin ☐ 2=Féminin

Q103- Acceptez-vous de participer à l'étude ? ☐ 1=Oui ☐ 2=Non

Q104- Date de naissance (jour/ mois / année) : / /

Q105- Age (en années) : // **Q106-** Poids (en Kg) : //

Q107- Téléphone : / / **Q108-** Adresse électronique : / /

Q109- Lieu d'habitation : // **Q110-** Profession: //

SECTION II : RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

Q201- Atopie Personnelle/ / **Q202-** Atopie familiale/ / **Q203-** Intolérance médicamenteuse //

Q204- Antécédents pathologiques : //

Q205- Antécédents médicamenteux : //

Q205- Pathologie(s) diagnostiquée(s) : //

Q206- Tabac : ☐ 1= oui ☐ 2= non **Q207-** Alcool : ☐ 1= oui ☐ 2= non

SECTION III : DONNEES RELATIVES A LA REACTION ANAPHYLACTIQUE

Q301- Présence de réaction anaphylactique : ☐ 1= oui ☐ 2= non

Q302-Score Sémiologique:

N°	Signes de l'anaphylaxie	Présence	Absence
1	Urticaire		
2	érythème		
3	Angio-œdème de la face		
4	toux		
5	Nausées		

6	Vomissements		
4	Oppression respiratoire		
5	Hypotension (< 20 mm Hg)		
6	Tachycardie (> 100 battements / minutes)		
7	Bradycardie (< 60 battements / minutes)		
8	Collapsus		
9	Bronchospasme sévère		
10	Trouble du rythme cardiaque		
11	Œdème laryngé		
12	Signes digestifs persistants (douleurs abdominales, vomissements)		
13	Arrêt respiratoire		
14	Arrêt circulatoire		
15	Autre(s) (à préciser) :		

Q303- Score chronologique :

N°	Bêta-lactamine administrée	Voie d'administration	Début de la prise	Début de la réaction	Délai d'apparition
1		h.....minh....minh.....min
2		h....minh....minh....min
3		h....minh....minh....min
4		h....minh....minh....min
5		h....minh....minh....min
6		h....minh....minh....min

Q304- Intensité de la réaction : Grade 1 ☐ **Grade2** ☐ **Grade 3** ☐ **Grade4** ☐
SECTION IV : DOSAGE DES IgE SPECIFIQUES ANTI-BETA-LACTAMINES
Q401- Présence d'IgE spécifique anti-bêta-lactamine: ☐ 1= oui ☐ 2= non

N°	IgE spécifiques anti-bêta-lactamines	Présence	Absence
1	Anti-Pénicilloyl G (c1)		
2	Anti-Pénicilloyl V (c2)		
3	Anti-Ampicilloyl (c5)		
4	Anti-Amoxicilloyl (c6)		
5	Anti-céfaclor (c7)		

ANNEXE2 : TABLEAU DES DIFFERENTES METHODES POUR LA RECHERCHE D'IgE SPECIFIQUES DANS LE SERUM

Méthodes	Allergosorbent	Chimie	Gén.*	Status	Unités
Quantitatives					
UNICAPsystem (Pharmacia)	Mousse de cellulose	Phase solide, fluorescéine	3, a	FDA, CE	kUI /l
Immulite 2000 (DPC)	Allergène biotinylé	Phase liquide, avidine	3, a	FDA, CE	kUI /l
Advia Centaur (Bayer)	Particule magnétique	Phase solide, avidine	3, a	CE	kUI /l
Semi-quantitatives					
MAST-CLA (Hitachi)	Pipette	Nitrocellulose, luminescence	1, a	CE	kRLU /l ; cl
Immunodot (Trimedial)	Bandelette	Nitrocellulose	1	CE	kRLU /l ; cl
Stallertest (Vidas, Biomérieux)	Pointes sensibilisées	Phase solide, fluorescéine	1, a	CE	kUI /l ; cl
Allergyscreen (Teomed)	Bandelette	Nitrocellulose directe	1	CE	kUI /l ; cl

ANNEXE3 : TABLEAU DE LA CLASSIFICATION DES METHODES DE DETECTION DES IgE SPECIFIQUES D'ALLERGENES

Classification	Présentation des résultats	Standardisation	Calibrateurs de référence
Qualitative	Négatif/positif/ Douteux : zone grise	Un calibrateur/contrôleur de seuil	- Contrôle négatif et positif - Un échantillon de référence
Semi-quantitative	Unités arbitraires ou classes Extrapolation sur l'intensité du signal	Deux calibrateurs ou plus	-Contrôle à trois niveaux -Référence : Pool de sera
Quantitative	Unités liées à une préparation reconnue de référence. (WHO 75/702 IgE standard)	Courbe standard avec plusieurs points de dilution d'IgE utilisés pour l'interpolation	-Contrôles à trois niveaux -Préparation de référence diluée avec plusieurs points

ANNEXE 4 : AUTOMATE MINI VIDAS DE BIOMERIEUX ®



RESUME

Justification : La réaction anaphylactique aux bêta-lactamines est la manifestation la plus grave dans le cadre de la pathologie allergique. Elle survient rapidement et peut être mortelle. Le diagnostic étiologique, après sa correction urgente, repose sur une démarche codifiée qui prend en compte d'une part les arguments cliniques, de l'interrogatoire, de l'examen physique, des tests cutanés aux extraits suspects dans un contexte de réanimation. D'autre part, il repose sur des arguments biologiques dont le dosage des IgE spécifiques anti- β -lactamines. L'objectif de notre étude était de déterminer le profil des IgE spécifiques anti-bêta-lactamines dans une population de patients du CHU de Cocody en vue de contribuer à leur prise en charge efficace.

Matériel et méthodes : La sélection, l'interrogatoire et le dosage des IgE spécifiques des patients se sont déroulés sur une période cumulée de 12 mois à partir de janvier 2017 à décembre 2017. La sélection des patients a eu lieu dans les services d'urgences médicales du CHU de Cocody. Puis l'interrogatoire et le dosage des IgE spécifiques par ELFA ont été réalisés au laboratoire d'immunologie et hématologie du CHU de Cocody 6 mois après la survenue de la réaction anaphylactique.

Résultats : Nous avons inclus au total 126 patients âgés de 10 à 61 ans. Les bêta-lactamines ont été administrées pour traiter principalement des infections pulmonaires (35,71%), ORL (22,22%) et des plaies chirurgicales (10,32%). Les réactions anaphylactiques ont été observées chez trente-huit (38) soit 30,16% des usagers avec une majorité de cas de stade 2 (55,3%). Les IgE spécifiques retrouvées dans les profils étaient majoritairement les IgE anti-amoxicilloyl (c6) (76,32%) et anti-ampicilloyl (c5) (65,79%). Les profils comportant le couple d'IgE spécifiques (c6+ c5) étaient majoritaires (55,28%). Les principales molécules incriminées dans les anaphylaxies aux bêta-lactamines étaient l'amoxicilline (60,5%) et l'ampicilline (15,8%).

Conclusion : Le dosage des IgE spécifiques anti-bêta-lactamines occupe une place importante dans le diagnostic des anaphylaxies provoquées par les bêta-lactamines. Cependant il est nécessaire de coupler le dosage des IgE spécifiques aux tests cutanés pour améliorer le diagnostic en raison des réactions croisées probables.

Mots clés : Anaphylaxie – Bêta-lactamines – IgE spécifiques – Réactions croisées.