



Année 2016

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Marion DUMONT

Né le 11 décembre 1986 à Charleville-Mézières

TITRE

**Le régime d'éviction de l'enfant allergique à l'arachide
influence-t-il le risque d'accident allergique?**

Présentée et soutenue publiquement le 25 octobre 2016 devant un jury composé de :

Président du Jury : Monsieur le Professeur Elie SALIBA

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Cyrille HOARAU

Membres du Jury :
Monsieur le Professeur Régis HANKARD
Monsieur le Professeur Laurent MACHET
Monsieur le Docteur Cyrille HOARAU
Madame le Docteur Nathalie FAURE

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr. Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr. Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*

Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr. Patrick VOURC'H, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr. Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972

Pr. André GOUAZE - 1972-1994

Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004 Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr. Catherine BARTHELEMY

Pr. Philippe BOUGNOUX

Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN

Pr. Noël HUTEN

Pr. Olivier LE FLOCH

Pr. Yvon LEBRANCHU

Pr. Elisabeth LECA

Pr. Gérard LORETTE

Pr. Roland QUENTIN

Pr. Alain ROBIER

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BINET – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELOD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ALISON Daniel	Radiologie et imagerie médicale
ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
ARBEILLE Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CONSTANS Thierry	Médecine interne, gériatrie
CORCIA Philippe	Neurologie
COSNAY Pierre	Cardiologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
COUET Charles	Nutrition
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Médecine interne, nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière

GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOMMET Caroline	Médecine interne, gériatrie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne, gériatrie
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médical, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROYERE Dominique	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SALIBA Elie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien	Soins palliatifs
POTIER Alain	Médecine Générale
ROBERT Jean	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David	Physiologie
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BERNARD-BRUNET Anne	Cardiologie
BERTRAND Philippe	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
CAILLE Agnès	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON Antoine	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
PLANTIER Laurent	Physiologie
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
DIBAO-DINA Clarisse	Médecine Générale
LEMOINE Maël	Philosophie
MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966

ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
MONDON Karl	Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
MAJZOUN Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

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

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

Remerciements

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur Elie SALIBA,

Je suis très honoré de vous voir présider le jury de cette thèse.

Merci pour votre enseignement au cours de mon stage de réanimation pédiatrique.

Monsieur le Professeur Régis HANKARD,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour votre encadrement lors de mon internat de pédiatrie et d'avoir co-encadré mon travail de mémoire de DES.

Monsieur le Professeur Laurent MACHET,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Merci de m'avoir proposé votre aide lors de mon semestre en allergologie.

Monsieur le Docteur Cyrille HOARAU,

Merci de m'avoir fait l'honneur de me proposer et d'avoir encadré ce travail, puis de m'avoir aidé à le finaliser. Je te remercie pour ta patience, ta disponibilité et la qualité de ton enseignement.

J'ai beaucoup appris pendant mon stage d'interne en allergologie et immunologie clinique.

Madame le Docteur Nathalie FAURE,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse, et d'avoir participé au recueil des données. Merci pour ton enseignement lors de mon stage en unité de pédiatrie spécialisé.

A ceux qui ont participé à ce travail

A l'équipe d'allergologie pédiatrique du CHU de Tours :

Madame le Docteur Marie-Chantal CARRE FAURE

Monsieur le Docteur Pascal LOGNON

Madame le Docteur Oriane LEURET

Madame le Docteur Dalila NOUAR

Madame Gaëlle BROSSAY et l'ensemble de l'équipe des consultations de pédiatrie.

Je les remercie de m'avoir accueillie chaleureusement dans le service en tant qu'interne en pédiatrie, de m'avoir tant appris et pour l'aide qu'ils ont apportée au recueil des données de cette étude.

A Monsieur le Dr Christophe BARON, pour son aide pour les statistiques.

A ceux qui ont contribué à ma formation,

Aux équipes des Services de Pédiatrie et de Réanimation néonatale du CHR Orléans avec lesquelles j'ai eu le plaisir de travailler pendant la première année d'internat.

Aux équipes des services de Réanimation pédiatrique, d'Oncologie pédiatrique et de Neurologie pédiatrique et d'Unité spécialisée de Pédiatrie pour leur enseignement pendant mes stages d'interne de pédiatrie.

A Madame le Docteur Audrey MAURY, à Madame le Docteur Yasmine PLEE et à Madame le Docteur Valérie TESSIER, merci de m'avoir accueilli chaleureusement pendant mon semestre en pédiatrie libérale. J'ai beaucoup appris à vos côtés.

A toute l'équipe de l'Unité transversale d'allergologie et immunologie clinique du CHU de Tours avec laquelle il m'a été très agréable de travailler lors de mon stage dans cette unité.

A mes amis

A Pauline et Myriam pour avoir été présentes à mes côtés pendant tout l'internat. Merci pour leur amitié.

A Elodie C, Elodie G, Clémentine, Jill, pour les bons moments passés pendant l'internat.

A Julien et Pauline pour nous avoir fait découvrir Tours.

A Julie, Caroline et Aliénor pour leur amitié depuis l'externat.

A ma famille

A mes parents, pour m'avoir permis de mener ces études jusqu'à leur terme et m'avoir toujours soutenue.

A Lola, pour ta présence à mes côtés pendant mes premières années d'étude.

A mes grands-parents, et à Rose et Jacky pour leurs encouragements.

A Guillaume, pour ta présence à mes côtés et ta patience à toute épreuve.

A Eliot pour son sourire.

TABLE DES MATIERES

RESUME	13
1.1/ Contexte	15
1.2/ Diagnostic de l'allergie à l'arachide	16
1.3/ Prise en charge de l'allergie alimentaire à l'arachide.....	17
1.3.1/ Le traitement de l'urgence.....	18
1.3.2/ Le traitement étiologique	18
1.3.3/ Les régimes d'éviction	18
1.4/ Objectifs	20
2/ MATERIEL ET METHODES.....	22
2.1/ Cadre de l'étude.....	22
2.2/ Sélection et recrutement des sujets	22
2.3/ Critères d'inclusion	22
2.4/ Critères de non inclusion	23
2.5/ Groupes	24
2.6/ Critères d'évaluation	24
2.7/ Recueil des données.....	25
2.8/ Analyses statistiques.....	26
3/ RESULTATS	28
3.1/ Caractéristiques des populations	28
3.2/ Adhésion du patient au régime d'éviction prescrit	29
3.3/ Survenue d'un accident allergique au cours du régime d'exclusion	29
3.4/ Sévérité de l'accident allergique	29

3.5/ Dose d'arachide responsable de l'accident allergique	30
3.6/ Type d'exposition à l'arachide responsable de l'accident allergique	30
3.7/ Prise en charge au décours de l'accident allergique	31
3.8/ Durée du régime d'éviction jusqu'à la survenue de l'accident allergique	31
4/ DISCUSSION	32
5/ CONCLUSION.....	36
BIBLIOGRAPHIE	37
TABLEAUX.....	39
FIGURES	45
ANNEXES.....	51

RESUME

INTRODUCTION : l'anaphylaxie liée aux aliments est en augmentation. L'allergie à l'arachide est une des allergies les plus fréquentes et les plus sévères. Sans traitement curatif validé, la prise en charge repose sur l'éviction et la prescription d'une trousse d'urgence. Cependant, les accidents restent fréquents en lien avec des expositions accidentelles. Des études épidémiologiques récentes rapportent que l'exposition à l'arachide réduit le risque d'allergie en prévention primaire. **OBJECTIF :** comparer le nombre d'accidents allergiques survenus au cours d'une éviction partielle ou stricte de l'arachide chez les enfants allergiques à l'arachide. Puis, comparer le score de sévérité de l'accident allergique. **METHODE :** étude rétrospective portant sur des enfants de 0 à 18 ans, allergiques à l'arachide, de mécanisme IgE-dépendant, vus en consultation d'allergologie au CHU de Tours entre janvier 2010 et décembre 2015. Le recueil des données était effectué à l'aide d'un questionnaire téléphonique. Les enfants étaient séparés en 2 groupes selon le degré de l'éviction, totale (G1) ou partielle (G2), de l'arachide. Le critère d'évaluation principal était la survenue d'un accident allergique après mise en place de l'éviction, l'un des critères secondaires était le score de sévérité de l'accident allergique évalué par le Score Clinique de la Réaction Allergique (SCRA). **RESULTAT :** cent-sept patients ont été inclus : Vingt-neuf patients inclus dans le groupe 1 (exclusion totale) et soixante-dix-huit dans le groupe 2 (exclusion partielle). Douze patients (41%) ont présenté un accident allergique dans le groupe 1 contre seize patients (21%) dans le groupe 2 ($p < 0,028$). L'accident allergique était sévère pour 5 patients (41%) du groupe 1 et 2 patients (12%) du groupe 2, ces différences étaient à la limite de la significativité ($p = 0,07$). **CONCLUSION :** l'éviction totale de l'arachide chez les patients allergiques semble augmenter la survenue et la sévérité de l'accident allergique, contrairement à l'éviction partielle.

Mots clés : allergologie, pédiatrie, allergie à l'arachide, régime d'éviction, accident allergique

TITLE : Can the eviction diet in children with peanut allergy influence the risk of accidental reaction ?

SUMMARY

INTRODUCTION : Anaphylactic reactions caused by food allergies are increasing. Peanut allergy is common and can be severe. No curative treatment has been approved yet, and the current treatment is based on the eviction diet and prescription of an emergency kit. However, allergic reactions caused by accidental exposure are frequent. A recent study reported that a strict eviction diet of the allergen is associated with most early reactions (with lower dose) during reintroduction tests. It must determine whether a strict eviction increases the risk of allergic accident. **OBJECTIF :** Demonstrate whether or not the peanut eviction diet in children with peanut allergy can influence the frequency and severity of allergic accidents. **METHODE :** This retrospective study included children aged from 0 to 18 years with an IgE-mediated peanut allergy, seen in allergology consultations at Tours hospital between January 2010 and December 2015. A telephone survey was used to collect the type of peanut eviction diet followed by the child, the occurrence of an allergic accident and the severity of the allergic accident. The patients were divided into 2 groups according to the degree of peanut eviction diet : strict eviction diet in group 1 and partial eviction diet in group 2. The primary endpoint was the occurrence of an allergic accident after the beginning of the eviction diet, The secondary endpoints was the result to a severity score of allergic accidents, the Score Clinic of Allergic Reaction (SCAR). **RESULTS:** We included 107 patients: 29 patients in group 1 (strict eviction) and 78 patients in group 2 (partial eviction). Twelve patients (41%) had an allergic accident in Group 1 and sixteen patients (21%) in group 2 ($p = 0,029$). The accident was severe allergic for 5 patients (41%) in group 1 and 2 patients (12%) in group 2 ($p=0,07$). **CONCLUSION:** Strict eviction diet in children with peanut allergy appears to increase the frequency and severity of accidental reaction, compared to a partial eviction diet.

Key word: Food allergy, Child, Peanut allergy, Accidental exposure, Diet therapy

1/ INTRODUCTION

1.1/ Contexte

L'allergie alimentaire est fréquente, sa prévalence est estimée en France à 3,2% chez l'adulte [1] et à 4,7% chez l'enfant [2]. De plus, les allergies alimentaires et les réactions anaphylactiques liées aux aliments sont en constante augmentation [3-5].

L'allergie alimentaire à l'arachide représente la principale cause des allergies graves de l'enfant et du jeune adulte. Avant l'âge d'1 an, l'arachide est le troisième aliment responsable d'allergies alimentaires, derrière l'œuf et le lait de vache, mais le premier après trois ans [2]. Il est noté qu'aucune publication n'est rapportée sur des cas d'anaphylaxies liée à l'arachide avant 1998.

L'allergie alimentaire à l'arachide apparaît généralement dans l'enfance et dans la majorité des cas persiste à l'âge adulte. Elle est caractérisée par sa persistance et la gravité de ses manifestations cliniques [6]. Depuis, les cas se sont multipliés, responsables parfois de décès ou des accidents graves [6]. En France, sa prévalence n'est pas connue, elle est estimée à 1,3% en Angleterre [7] et à 0,4% aux Etats-Unis [8]. L'allergie à l'arachide est ainsi devenue un problème de santé publique dans les pays industrialisés. La qualité de vie des sujets concernés et de leur entourage en est fortement altérée [9-11].

1.2/ Diagnostic de l'allergie à l'arachide

L'histoire clinique est le premier élément qui oriente l'enquête allergologique. Les manifestations en rapport avec une allergie alimentaire surviennent, la plupart du temps, moins de deux heures après l'ingestion de l'aliment et au maximum 6h après l'ingestion. L'anamnèse est évocatrice si les symptômes sont directement liés à l'exposition à l'aliment (ingestion, inhalation, contact), si ils récidivent après chaque exposition et/ou si ils sont graves.

Le mécanisme immunologique de ces allergies alimentaires implique pour la plupart des cas des immunoglobulines de sérotype E (IgE), ce qui s'intègre ainsi dans l'allergie IgE dépendante ou allergie de type 1.

L'exploration allergologique comporte, comme pour les autres allergies alimentaires IgE dépendantes, des prick-tests cutanés, des dosages d'IgE sériques spécifiques et des tests de provocation (TP) ou réintroduction (TR).

La technique des prick-tests est standardisée conformément aux recommandations de la société française d'allergologie. Une goutte d'extrait commercial standardisé ou d'aliment natif écrasé est déposée sur l'avant-bras du patient et une micro-piqûre était faite à travers cette goutte par un matériel adapté. Les résultats sont positifs lorsque le diamètre de la papule est supérieur à 3mm ou supérieur à la moitié du témoin positif. La spécificité, la valeur prédictive négative est excellente mais avec les extraits natifs (produits frais) [12]. Par contre, un test cutané positif n'est que le témoin d'une sensibilité.

Les tests biologiques comportent le dosage des IgE spécifiques de l'arachide, soit pour l'ensemble des protéines de l'arachide (source allergénique) avec les IgE anti-arachide totale, soit pour un des composants allergéniques de l'arachide appelés recombinants avec les IgE

anti-Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 8, Ara h 9. Les dosages des recombinants permettent d'avoir une idée de risque de réactions graves, d'anaphylaxie, de réactivité croisée ou de l'évolutivité de la maladie. Il existe différents systèmes de mesure commerciaux disponibles, mais la technique Cap system® de Thermofischer est la plus utilisée en France, en Europe et aux Etats Unis. Certaines études rapportent qu'un patient avec un dosage d'IgE spécifiques à l'arachide totale supérieure à 15 KUA/l a 95% de risque d'avoir un test de provocation par voie orale positif [13].

Le test de réintroduction par voie orale (TRO) permet de départager, en l'absence d'histoire clinique évidente, une simple sensibilisation d'une authentique allergie alimentaire. Il permet également de mettre en place des évictions alimentaires partielles. Il définit la quantité d'aliments qui provoque les symptômes (dose cumulée réactogène) et le type de signes cliniques déclenchés par l'aliment. Ces informations permettent de mieux évaluer le risque encouru par la consommation accidentelle de l'aliment et guident ainsi les mesures thérapeutiques (degré d'éviction et nature de la trousse d'urgence). Le TRO doit toujours être effectué en milieu hospitalier spécialisé, sous surveillance médicale étroite. Il est potentiellement dangereux, ce qui le contre-indique si l'allergie alimentaire s'est révélée par une anaphylaxie aigüe.

1.3/ Prise en charge de l'allergie alimentaire à l'arachide

Sa prise en charge comporte trois volets: le traitement d'urgence du choc anaphylactique, le traitement étiologique et le traitement préventif.

1.3.1/ Le traitement de l'urgence

Compte tenu du risque de choc anaphylactique, un traitement d'urgence doit être prescrit pour chaque patient qui a une allergie à l'arachide. Ce traitement associe dans la plupart des cas : antihistaminique, corticoïde et adrénaline (stylo auto-injectable), qui constituent la trousse d'urgence. La bonne utilisation du traitement nécessite que le patient ou ses parents connaissent les symptômes précoces de l'allergie et sachent adapter la prise des médicaments selon les symptômes, ce qui passe par une éducation thérapeutique. Un Projet d'Accueil Individualisé (PAI) peut également être mis en place en milieu scolaire et périscolaire.

1.3.2/ Le traitement étiologique

Le traitement étiologique repose sur l'immunothérapie spécifique aussi appelée désensibilisation. Cette dernière peut se faire par voie orale, sublinguale ou épicutanée [14]. Ces traitements curatifs entraînent des effets secondaires constants, et parfois sévères. Ils ne sont appliqués que dans quelques centres spécialisés. Ils ne sont actuellement pas prêts pour être généralisés du fait du risque de réactions secondaires.

Le traitement préventif reste donc le principal traitement. Il est basé sur une éviction plus ou moins stricte de l'arachide.

1.3.3/ Les régimes d'éviction

Depuis 2005 et suite aux directives européennes complémentaires 2003/89/CE & 2007/68/CE, l'industrie agro-alimentaire (IAA) doit indiquer l'ensemble des ingrédients utilisés dans les recettes des aliments préemballés quelle qu'en soit la dose, du fait de leur

potentiel allergénique. Suite au décret n°2015-447 du 17 avril 2015, les restaurateurs sont également dans l'obligation d'informer le consommateur de la présence de 14 allergènes, dont l'arachide, dans les produits non préemballés. Ces réglementations expliquent la floraison du terme « traces », utilisé largement et sous des appellations variées (« peut contenir des traces », « a été fabriqué dans un atelier utilisant... » ou « contient des traces d'arachide » ...) afin d'attirer l'attention du consommateur sur le risque de présence fortuite d'allergènes dans les denrées alimentaires. Ne reposant sur aucun seuil clairement défini, ces mentions placent les personnes allergiques en situation difficile car elles ne leur apportent aucune information sur le niveau de contamination possible des produits. Cela est générateur d'angoisses pour les sujets allergiques et leurs entourages et impacte leur qualité de vie [9-11].

Le régime d'éviction partiel permet de limiter l'exclusion à la consommation de l'arachide sous forme native. Il permet donc d'autoriser la consommation d'aliments contenant ou pouvant contenir des traces d'arachide. La trace correspond à la présence non quantifiable d'une substance et doit être différenciée de la petite quantité. La petite quantité est de l'ordre de 2 mg de protéine d'arachide [15] soit environ 10 mg de poudre d'arachide alors qu'une cacahuète pèse environ 500 mg et un gâteau apéritif à l'arachide (type Curly) 150 mg.

Le régime d'éviction strict impose d'éviter l'arachide sous toutes ses formes, y compris les aliments à étiquetage conditionnel. Ses inconvénients sont multiples [16]. Il entraîne une altération de la qualité de vie [9-11], peut provoquer des néophobies alimentaires potentiellement pathologiques [17] et il rend la normalisation du régime alimentaire après guérison plus difficile [18]. Une récente étude [19] a émis l'hypothèse que les régimes alimentaires stricts pourraient également être à l'origine d'une aggravation de l'allergie, en abaissant le seuil réactogène initial. Cette étude a montré que chez certains enfants présentant une allergie alimentaire à l'œuf ou au lait, un régime d'éviction strict de 6 mois s'accompagnait d'une diminution du seuil réactogène (donc une réaction pour une plus faible dose d'aliment).

Dans certains cas, les manifestations cliniques présentées lors du deuxième TRO sont plus sévères que dans le tableau clinique de départ et souvent à des doses plus faibles ou identiques. On peut donc supposer qu'un régime strict, plutôt que de favoriser la guérison, aggraverait, dans certaines situations, l'allergie alimentaire. Cependant l'étude en question n'a pas étudié le cas de l'allergie à l'arachide et n'étudiait pas de façon comparative l'impact d'un régime strict et celui d'un régime partiel.

Par ailleurs il est difficile pour les sujets allergiques et leur entourage de respecter de manière rigoureuse ces régimes d'éviction, surtout si il est strict. En effet, l'arachide est très présente dans l'alimentation sous forme native, sous forme de traces ou sous forme masquée. Les patients allergiques risquent donc de développer des symptômes cliniques graves en cas d'ingestion accidentelle.

On sait qu'un régime d'éviction stricte s'accompagne d'une diminution du seuil réactogène (une réaction à une plus faible dose) ; il nous faudra rechercher si un régime strict peut également augmenter le risque d'accident allergique.

Le but de notre étude est d'évaluer l'influence du régime d'éviction sur le risque d'accident allergique chez l'enfant allergique à l'arachide, en d'autres termes, est-ce qu'un régime strict n'aggrave pas, dans certains cas, l'allergie alimentaire à l'arachide chez l'enfant

1.4/ Objectifs

L'objectif principal de cette étude était de comparer chez des enfants allergiques à l'arachide, le nombre d'accidents allergiques survenus lors d'une éviction partielle à ceux survenus lors d'une éviction stricte de l'arachide.

Les objectifs secondaires étaient de comparer chez les enfants suivant une éviction stricte ou partielle de l'arachide :

- Le score de sévérité de la réaction allergique lors de l'accident.
- Le score de sévérité de la réaction allergique lors de l'accident par rapport au score de l'accident initial.
- La quantité d'arachide ayant déclenché l'accident allergique.
- Le type d'exposition à l'arachide ayant déclenché l'accident allergique.
- Les traitements utilisés lors de l'accident allergique et la nécessité d'une hospitalisation.
- La durée d'éviction de l'arachide jusqu'à la survenue de l'accident allergique.

2/ MATERIEL ET METHODES

2.1/ Cadre de l'étude

Cette étude rétrospective, observationnelle, mono-centrique a été réalisée dans un centre hospitalier universitaire français à l'hôpital Gatien de Clocheville sur une population pédiatrique.

2.2/ Sélection et recrutement des sujets

Ont été inclus dans l'étude, tous les patients vus au moins une fois en consultation d'allergologie ou en hôpital de jour de pédiatrie, au centre hospitalier universitaire, à l'hôpital Gatien de Clocheville, pour la prise en charge d'une allergie à l'arachide, entre le 01/01/2010 et le 31/12/2015.

Le consentement des familles a été obtenu et les données ont été rendues anonymes en accord avec les recommandations de la Commission Nationale Informatique et Liberté. En accord avec la législation française, l'accord du comité d'éthique n'est pas indispensable pour une étude rétrospective de recueil de données correspondant à la pratique courante.

2.3/ Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient :

- Patients âgés de 1 an à 18 ans au moment du diagnostic

- Diagnostic certain d'allergie alimentaire immédiate IgE dépendante à l'arachide avec une allergie à expression clinique aiguë et rapide (< 6 h).

Ce diagnostic était défini par :

- Une histoire clinique évocatrice d'allergie évaluée par un allergologue lors de la première consultation ou une réaction allergique lors d'un test classique de réintroduction à l'arachide. Le Score Clinique de la Réaction Allergique (SCRA) devait être supérieur ou égal à 2 (ANNEXE 2).
- Des tests cutanés (prick test) positifs avec la présence d'un érythème et d'une papule > 3 mm ou supérieur à la moitié du témoin positif conformément aux recommandations de la société française d'allergologie (SFA) [20] et le dosage des immunoglobulines E (IgE) spécifiques de l'arachide ou à l'un des allergènes majeur de l'arachide (Ara h1, Ara h2 ou Ara h 3) positifs (> 0.35 KUA/L).

2.4/ Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion étaient :

- Une allergie alimentaire IgE dépendante mais dont l'expression clinique n'était pas aiguë et rapide (> 6 h).
- Immunothérapie allergénique à l'arachide (sublinguale, sous cutanée, épicutanée) en cours
- Patient ayant effectué un TRO aux faibles doses d'arachide (60mg de poudre d'arachide) et qui n'a pas réagi (conduisant à une modification du régime avec trace autorisées après le TRO)

- Refus des parents ou du responsable légal de répondre au questionnaire.

2.5/ Groupes

Les patients étaient répartis en 2 groupes :

- **Le groupe 1** regroupait les patients suivant une **éviction stricte** (ou totale) de l'arachide. C'est-à-dire qu'ils ne consommaient pas de traces d'arachide, ni les aliments dont les mentions « contient des traces d'arachide », « peut contenir des traces d'arachide », « traces éventuelles d'arachide », « fabriqué dans un atelier qui utilise ou manipule de l'arachide »,... étaient écrites sur les emballages.
- **Le groupe 2** regroupait les patients suivant une **éviction partielle** de l'arachide. C'est-à-dire qu'ils consommaient les traces d'arachide et les aliments dont les mentions suscitées étaient écrites sur les emballages.

2.6/ Critères d'évaluation

Le critère de jugement principal était la survenue d'un accident allergique au cours d'une éviction partielle ou totale de l'arachide chez des enfants allergiques à l'arachide évaluée grâce au score SCRA ≥ 2 (ANNEXE 2).

Les critères de jugement secondaires étaient :

- le score de sévérité de la réaction allergique évaluée par le score SCRA (Annexe 2) au cours de l'accident allergique intervenant pendant le régime,

- le score de sévérité de la réaction allergique lors de l'accident intervenant pendant le régime par rapport au score de l'accident initial,
- la quantité d'arachide exprimée en milligramme d'arachide ayant entraîné l'accident allergique intervenant pendant le régime,
- le type d'exposition à l'arachide ayant entraîné l'accident allergique intervenant pendant le régime,
- l'utilisation d'un antihistaminique, d'un corticoïde ou d'adrénaline lors de l'accident allergique ainsi que la nécessité d'une hospitalisation,
- la durée de l'éviction de l'arachide avant la survenue de l'accident allergique intervenant pendant le régime. Elle est définie par le nombre de mois depuis le premier jour de l'éviction jusqu'au jour de l'accident allergique.

2.7/ Recueil des données

Les dossiers des patients ont été sélectionnés grâce au codage PMSI des consultations de pédiatrie (codage T7813 : patients allergiques à l'arachide), au codage des patients vus en hôpital de jour de pédiatrie (codage : Z910 et Z0151 : TRO et Allergie alimentaire) et au codage des patients ayant effectué des dosages d'IgE spécifiques arachide au CHU de Tours pendant la période du 1 janvier 2010 au 31 décembre 2015.

Pour chaque patient, les données étaient recueillies à partir du dossier patient informatisé du CHU de Tours et complétées grâce à un questionnaire téléphonique avec des réponses fermées (oui/non), réalisé par une seule personne.

Nous avons bâti un tableau regroupant les données de tous les patients. Chaque élément du tableau permettait une réponse fermée (oui / non, valeur numérique). Ce tableau regroupait 4 items : (questionnaire en annexe)

- Profil du patient : Sexe, âge, antécédent allergique : allergie entraînant une réaction respiratoire, cutanée ou digestive ; une sensibilité ou une allergie aux aéroallergènes et/ou aux trophallergènes, et les antécédents familiaux d'allergie.
- Histoire clinique de l'allergie à l'arachide (que ce soit une réaction initiale ou une réaction lors d'un TRO) : Age au moment du diagnostic, âge lors de la réaction, le type d'exposition à l'arachide, la dose d'arachide ingérée, les symptômes et le calcul du score de sévérité SCRA, les traitements utilisés et la nécessité d'une hospitalisation lors de la réaction.
- Tests allergologiques réalisés : résultats des pricks tests et du dosage des IgE (IgE spécifiques de l'arachide et Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h8, Ara h9.
- Eviction : Le type d'éviction prescrit par l'allergologue et le type d'éviction réellement réalisé par le patient.
- Accident allergique : La survenue ou non d'un accident allergique au décours de l'éviction, l'âge lors de l'accident, le type d'exposition à l'arachide, la dose d'arachide ingérée, les symptômes ainsi que le calcul du score de sévérité SCRA, les traitements utilisés et la nécessité d'une hospitalisation lors de la réaction.

2.8/ Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été exprimées en nombre (n) et pourcentage. Les variables qualitatives ont été exprimées en moyenne +/- ET (Ecart Type). Le test de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer les variables quantitatives. Les variables qualitatives ont été comparées

par le test du Khi2 ou par un test exact de Fisher quand les conditions d'application du Khi2 n'étaient pas respectées. La différence a été considérée statistiquement significative pour un risque de première espèce fixé à 5% ($p < 0,05$).

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées grâce au logiciel Exelsat.

3/ RESULTATS

3.1/ Caractéristiques des populations

Au total, 115 patients (âge moyen au diagnostic : 4,3ans, 64% garçons) ont été inclus dans l'étude (figure 1). Parmi eux, 29 patients ont été inclus dans le groupe 1 et 78 dans le groupe 2.

Les caractéristiques des patients sont détaillées dans les tableaux 1, 2 et 3.

Il y avait statistiquement moins de garçons dans le groupe 1 (45%) que dans le groupe 2 (71%). Les deux groupes étaient comparables pour la moyenne d'âge à la réalisation du questionnaire, l'âge au diagnostic, la durée d'éviction totale, les antécédents familiaux et personnels d'allergie, les sensibilisations aux aéroallergènes et aux trophallergènes.

L'histoire clinique initiale (tableau 2) était également semblable dans les 2 groupes, que ce soit pour le score de sévérité initiale, le nombre de patients ayant fait une réaction sévère (34% dans le groupe 1 contre 37% dans le groupe 2) et l'utilisation des différents traitements de la trousse d'urgence (tableau 2). Au décours de l'histoire initiale, trois enfants ont été hospitalisés dans des services conventionnels dans le groupe 1 et 2 dans le groupe 2, mais ces résultats n'étaient pas statistiquement différents.

En ce qui concerne les examens complémentaires, les tests cutanés étaient tous positifs quel que soit le groupe d'inclusion. Le dosage des IgE sont détaillés dans le tableau 3. Les IgE arachides, Ara h 1, Ara h 3, Ara h 8, Ara h 9 étaient semblables dans les 2 groupes. En revanche, les IgE Ara h 2 étaient plus élevées dans le groupe 1 que dans le groupe 2 ($p=0,002$).

3.2/ Adhésion du patient au régime d'éviction prescrit

L'adhésion du patient au régime d'éviction prescrit par l'allergologue était meilleur si le régime prescrit était partiel ($p=0,0007$).

Parmi, les 35 évictions strictes prescrites, 12 patients (34%) n'ont pas suivi les recommandations (régime avec éviction partielle), alors que sur les 72 évictions partielles prescrites, seulement 6 patients (8%) n'ont pas suivi les recommandations (régime à éviction stricte).

3.3/ Survenue d'un accident allergique au cours du régime d'exclusion

La fréquence des accidents allergiques chez les enfants allergiques à l'arachide pour les 2 groupes confondus était de 26%. Parmi ces 26%, un quart était sévère ($SCRA > 4$; figure 2).

Douze patients ont présenté au moins un accident allergique dans le groupe 1 (41%) contre seize dans le groupe 2 (21%). La survenue d'un accident allergique était significativement plus fréquente dans le groupe 1 que dans le groupe 2 ($p=0,028$).

Le nombre d'accident survenu pour chaque patient est détaillé dans le tableau 4. Le nombre moyen d'accident par patient était semblable dans les 2 groupes ($1,44 \pm 1,04$ ET dans le groupe 1 et $1,4 \pm 0,73$ ET dans le groupe 2).

3.4/ Sévérité de l'accident allergique

Les scores de sévérité des accidents allergiques survenus au cours d'un régime d'éviction ont été calculés par le score SCRA et détaillés dans la figure 2. Un SCRA supérieur ou égal à 4 est considéré comme sévère.

Cinq patients (41%) ont fait une réaction sévère ($SCRA \geq 4$) dans le groupe 1 contre deux patients (12%) dans le groupe 2. Les patients avaient donc tendance à faire des réactions plus sévères dans le groupe 1 bien que cette tendance ne soit pas significative ($p=0,077$).

Pour quatre patients du groupe 1 (33%) et pour un patient du groupe 2 (6%) la réaction allergique au cours de l'accident était plus sévère que celle de l'histoire initiale (figure 3). Les patients du groupe 1 pourraient donc avoir plus de risque que les patients du groupe 2, de faire des réactions accidentelles plus sévères que la réaction initiale. Cette différence était à la limite de la significativité ($p=0,06$).

3.5/ Dose d'arachide responsable de l'accident allergique

Les doses d'arachide responsables des accidents allergiques n'ont pas pu être comparées car un seul patient connaissait la quantité d'arachide ingérée responsable de l'accident allergique. Le patient était inclus dans le groupe 1 et avait consommé un aliment contenant l'équivalent d'une cacahuète.

3.6/ Type d'exposition à l'arachide responsable de l'accident allergique

Les types d'exposition à l'arachide ayant entraîné les accidents allergiques ont été comparés dans la figure 4.

Aucun patient n'avait mangé d'arachide sous forme native.

Dans le groupe 1, le type d'exposition entraînant l'accident allergique était varié contrairement au groupe 2, où la majorité des patients avaient réagi à des quantités supérieures aux traces (75% patients avaient mangé un plat contenant de l'arachide). Ces résultats n'ont pas été comparés statistiquement car les effectifs étaient trop faibles.

3.7/ Prise en charge au décours de l'accident allergique

Les traitements utilisés lors de l'accident allergique sont détaillés dans la figure 5. Ils étaient semblables dans les 2 groupes.

Aucun patient n'a été hospitalisé au décours de l'accident allergique.

3.8/ Durée du régime d'éviction jusqu'à la survenue de l'accident allergique

La durée d'éviction avant la survenue de l'accident allergique chez les enfants était plus faible dans le groupe 1 ($3 \text{ ans} \pm 2,6 \text{ ET}$) que dans le groupe 2 ($4,8 \text{ ans} \pm 3,7 \text{ ET}$). Ces résultats n'étaient pas significatifs ($p=0,23$).

4/ DISCUSSION

A notre connaissance, cette étude est la première qui explore l'influence du régime d'éviction de l'arachide chez l'enfant allergique à l'arachide sur la survenue d'un accident allergique.

Cette étude semble montrer qu'un régime d'éviction strict de l'arachide augmente significativement le risque d'accident allergique par rapport à un régime d'éviction partiel.

Les patients suivant un régime strict ont également tendance à faire des accidents allergiques plus sévères que les patients suivant un régime partiel. Le risque de faire un accident allergique plus sévère que la réaction allergique initiale semble également plus important dans le groupe éviction stricte que dans le groupe éviction partielle. Mais ces 2 résultats sont à la limite de la significativité. Le faible effectif limite la portée de l'étude, une étude portant sur un plus grand nombre de patient pourrait permettre de valider ces résultats.

La quantité d'arachide entraînant un accident allergique n'a pas pu être comparée dans les 2 groupes car la plupart des patients ne connaissaient pas la quantité qu'ils avaient consommée. Cela peut être dû à un biais de mémorisation, les questions ayant été posées à l'aide de questionnaires téléphoniques effectués rétrospectivement, les patients ou leurs responsables légaux pouvaient avoir oublié la dose consommée. Cependant, dans le groupe 2, les patients avaient en majorité consommé des aliments contenant des petites quantités (quantités d'arachide supérieures aux traces), alors que dans le groupe 1, le type d'exposition était plus varié. Les patients avaient aussi bien consommé des aliments contenant des petites quantités d'arachide que des traces d'arachides ou même avoir uniquement eu un contact cutané avec l'arachide. Il semblerait donc que l'accident allergique ait eu lieu avec des doses d'arachide moins importantes chez les patients du groupe 1 par rapport à ceux du groupe 2. Ces résultats ne sont que des tendances et n'ont pas pu être vérifiés de manière statistique, les effectifs étant trop faibles.

La prise en charge des patients au cours de l'accident allergique était semblable dans les 2 groupes. Néanmoins, les accidents allergiques observés étaient peu sévères et aucun patient n'a eu besoin d'utiliser l'adrénaline ni d'être hospitalisé ce qui nous empêche de pouvoir analyser ce paramètre.

La durée de l'éviction jusqu'à la survenue d'un accident allergique était semblable dans les 2 groupes.

Littérature :

L'âge moyen au diagnostic était de 4,3ans (\pm 3,2 ET) ce qui est plus élevé que les données disponibles dans la littérature [2,21]. Cela peut être expliqué par le fait que dans cette étude l'âge moyen au diagnostic était défini par l'âge de la première consultation allergologique au CHU de Tours, hors certains patients avaient pu être suivis auparavant dans une autre structure. Le sex ratio était de 1,7, les patients présentaient un asthme, une rhinite allergique ou une dermatite atopique dans la moitié des cas ; des antécédents familiaux d'allergie et une sensibilisation aux aéroallergènes était relevée dans plus de la moitié des observations (60%) et la moitié des enfants présentaient d'autres allergies ou sensibilisations alimentaires (50%). Les 3 sensibilisations alimentaires les plus fréquentes étaient les fruits à coque et les autres légumineuses dont les réactions croisées avec l'arachide sont connues ; et enfin l'œuf. Tous ces résultats sont en accord avec les données de la littérature [2,21].

Dans cette étude, la fréquence des accidents allergiques chez les enfants allergiques à l'arachide était de 26% et ils entraînaient une réaction allergique sévère dans 25% des cas. Une étude Canadienne [22] effectuée sur un grand nombre de patients décrivait le risque d'accident allergique après exposition à l'arachide chez les enfants allergiques à l'arachide. Ces accidents entraînaient des réactions allergiques modérées à sévères dans 64% des cas (ces réactions

correspondent aux réactions considérée comme sévère dans notre étude). La sévérité des accidents allergiques était donc moins élevée dans notre étude (25%).

Limites de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique, l'exhaustivité des patients ne peut donc pas être vérifiée. La saisie des données a été faite rétrospectivement à l'aide du dossier patient partagé informatisé et d'un questionnaire téléphonique rempli par le patient, ou son responsable légal si il était mineur, ce qui peut induire un biais mémorisation. Certaines données n'étaient pas disponibles dans le dossier patient partagé (non relevé par le médecin ou non retranscrit à l'écrit) et n'étaient pas connues des patients, ou de ses responsables légaux, comme notamment la taille des prick-tests. Elles ont été considérées comme non renseignées.

Les effectifs des patients ayant fait un accident allergique au cours du régime d'éviction étaient faibles, notamment dans le groupe 1 (éviction stricte).

Le type d'éviction pratiqué par le patient a été recueilli à l'aide du questionnaire téléphonique mais ce questionnaire ne précisait pas si le patient avait changé de régime d'éviction au cours de son suivi en allergologie. Cela est susceptible d'induire un biais de recrutement puisqu'un enfant qui avait suivi un régime d'éviction stricte puis partielle était inclus dans le même groupe qu'un enfant qui avait uniquement suivi un régime d'éviction partielle.

Le régime d'éviction partiel par définition ne garantit pas que le patient ai consommé régulièrement de l'arachide. Les traces d'arachide par définition ne sont pas quantifiables sans parler des mentions « peut contenir des traces » ou « a été fabriqué dans un atelier utilisant de l'arachide » qui ne garantissent pas la présence d'arachide dans l'aliment. De plus, la fréquence de consommation d'aliment contenant des traces d'arachide serait difficile à évaluer.

Les 2 groupes étaient statistiquement différents pour le sexe et pour le taux moyen d'IgE Ara h 2. On sait qu'un taux élevé d'IgE Ara h 2 est corrélé à la sévérité de l'allergie à l'arachide [23], cela peut donc biaiser notre étude. Néanmoins, le taux moyen d'IgE Ara h 2 chez les patients ayant eu un accident allergique était comparable dans les 2 groupes ($26,5 \text{ KUA/L} \pm 34,3 \text{ ET}$ pour le groupe 1 et $22,3 \pm 35,7 \text{ ET}$ pour le groupe 2).

Cette étude a le mérite d'être la première à comparer l'influence d'un régime d'éviction chez l'enfant allergique à l'arachide sur le risque de survenu d'un accident allergique et a le mérite de porter sur le travail de 5 années de consultations d'allergologie pédiatrique au CHU de Tours.

Perspectives :

Le régime d'éviction stricte de l'arachide entraîne une altération de la qualité de vie et peut provoquer des néophobies alimentaires potentiellement pathologiques. Les résultats de notre étude semblent montrer qu'il augmente également la fréquence et la gravité des accidents allergiques par rapport au régime d'éviction partiel.

Le rapport bénéfices/risques est donc en faveur de la prescription d'un régime partiel, adapté à la dose réactogène de l'enfant. Un test de réintroduction oral chez les enfants allergiques à l'arachide pourrait permettre de définir précisément cette dose cumulée réactogène. Cela permettrait d'adapter le régime d'éviction des enfants allergiques en dehors des rares patients sensibles à une dose infime d'arachide, pour lesquels un régime strict reste conseillé.

5/ CONCLUSION

Le régime d'éviction stricte de l'arachide a longtemps été la seule prise en charge proposée aux patients allergiques à l'arachide. On sait que cette mesure altère la qualité de vie, provoque des néophobies alimentaires et rend la normalisation du régime alimentaire après guérison plus difficile. Cette étude montre que ce régime augmenterait également le risque d'accident allergique, par rapport à un régime d'éviction partielle.

Des études prospectives portant sur des effectifs plus importants sont ainsi nécessaires pour évaluer l'impact de ces 2 régimes sur le risque d'accident allergique et plus globalement sur l'évolution de l'allergie. Compte tenu des résultats que nous avons obtenus, nous souhaitons réaliser une étude prospective dans le cadre d'un Protocole Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) qui aura pour but d'évaluer l'efficacité d'une immunothérapie orale à faibles doses d'arachide chez les enfants allergiques à l'arachide.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(1):133-40.
2. Rancé F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin Exp Allergy* 2005;35(2):167–72
3. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Allergy*. 2014;69(8):992-1007.
4. Bunyavanich S, Rifas-Shiman SL, Platts-Mills TA, et al. Peanut allergy prevalence among school-age children in a US cohort not selected for any disease. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(3):753-5.
5. Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Godbold JH, et al. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1322-6.
6. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):1016-8.
7. Hourihane JO'B, Dean TP, Warner JO. Peanut allergy in relation to heredity, maternal diet, and other atopic diseases : result of a questionnaire survey, skin prick testing, and food challenges. *Brit Med J*. 1996; 313 : 518-21
8. Munoz-Furlong A, Sicherer SH, Burks AW, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101 : S103.
9. Primeau MN, Kagan R, Joseph L, et al. The psychological burden of peanut allergy as perceived by adults with peanut allergy and the parents of peanut-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1135–43.
10. Avery NJ, King RM, Knight S, et al. Assessment of quality of life in children with peanut allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:778–82.
11. Sicherer SH, Noone SA, Munoz-Furlong A. The impact of childhood food allergy on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87 (6):461–4.
12. Rancé F, Kanny G, Dutau G, Moneret-Vautrin DA. Peanut hypersensitivity : a study of 132 paediatric cases. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101 : S88.
13. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100:444-51.

14. Jones SM, Burks AW, Dupont C. State of the art on food allergen immunotherapy: oral, sublingual, and epicutaneous. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):318-23
15. Blumchen K, Beder A, Beschorner J, et al. Modified oral food challenge used with sensitization biomarkers provides more real-life clinical thresholds for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(2):390-8.
16. Feuillet-Dassonval C1, Agne PS, Rancé F, et al. What type of avoidance for peanut allergic children? *Arch Pediatr*. 2006;13(9):1245-51
17. Rigal N, Reiter F, Morice C, et al. Impact du régime d'éviction sur la néophobie dans le cadre d'une allergie alimentaire chez l'enfant : étude exploratoire. *Arch Pediatr* 2005;12:1714–20.
18. Morisset M, Moneret Vautrin DA, Kanny G, et al. Efficacité des protocoles de tolérance orale dans l'acquisition de la guérison des allergiques alimentaires au lait et à l'œuf. *Alim'inter* 2003;8:79–90.
19. Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, et al. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy* 2006;61:370–4.
20. Demoly P, Piette V, Bousquet J. In vivo methods for study of Allergy. Skin tests, techniques and interpretation. *Allergy Principles & Practice*, 6e edition 2003:631-43.
21. Neuman-Sunshine DL, Eckman JA, Keet CA, et al. The natural history of persistent peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108(5):326-31.
22. Cherkaoui S, Ben-Shoshan M, Alizadehfar et al. Accidental exposures to peanut in a large cohort of Canadian children with peanut allergy. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:16.
23. Klemans RJB, Liu X, Knulst AC, et al. IgE binding to peanut components by four different techniques: Ara h 2 is the most relevant in peanut allergic children and adults. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(8):967-74.

TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques des populations.

	Total n=107	Groupe 1 n= 29	Groupe 2 n=78	p
Sexe (%)				
Garçons	68 (64%)	13 (45%)	55 (71%)	0,01
Filles	39 (36%)	16 (55%)	23 (29%)	
Age au diagnostic (ans \pm ET)	4,3 \pm 3,2	3,6 \pm 2,8	4,6 \pm 3,4	0,06
Age actuel (ans \pm ET)	10,1 \pm 4,3	10 \pm 4,5	10,2 \pm 4,4	0,79
Durée éviction (ans \pm ET)	5,8 \pm 3,8	6,4 \pm 4,2	5,5 ans \pm 3,6	0,14
ATCD allergiques (%)				
Symptômes respiratoires	72 (67%)	20 (69%)	52 (67%)	0,65
Asthme allergique	55 (51%)	17 (59%)	38 (49%)	0,38
Rhinite allergique	59 (55%)	14 (48%)	45 (58%)	0,36
Symptômes ophtalmologiques				
Conjonctivite allergique	30 (28%)	10 (34%)	20 (26%)	0,36
Symptômes digestifs	14 (9%)	2 (7%)	12 (15%)	0,24
Syndrome de Lessof	5 (5%)	0 (0%)	5 (6%)	NS
Autres	11 (10%)	2 (7%)	9 (12%)	0,36
Symptômes cutanés	56 (52%)	12 (41%)	44 (56%)	0,19
Urticaire chronique	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	NS
Dermatite atopique	55 (51%)	12 (41%)	43 (55%)	0,20
NR	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
ATCD familiaux (%)	66 (62%)	19 (67%)	47 (60%)	0,61
Asthme allergique	30 (28%)	10 (34%)	20 (26%)	NS
Rhinite allergique	50 (47%)	17 (59%)	33 (42%)	NS
Allergie alimentaire	14 (13%)	1 (3%)	13 (17%)	NS
Dermatite atopique	75 (70%)	21 (72%)	54 (69%)	NS
NR	15 (14%)	1 (3%)	14 (18%)	NS
Autres allergies (%)				
Aéroallergènes	64 (60%)	18 (62%)	46 (59%)	0,77
Pollens	39 (36%)	12 (41%)	27 (35%)	NS
Bouleau	19 (18%)	5 (17%)	14 (18%)	NS

Acarien	48 (45%)	12 (41%)	36 (46%)	NS
Animaux (chat/chien)	37 (35%)	11 (38%)	26 (33%)	NS
Autres (moisissures, ...)	2 (2%)	1 (3%)	1 (1%)	NS
NR	15 (14%)	2 (6%)	13 (17%)	NS
Trophallergènes	53 (50%)	14 (48%)	39 (50%)	0,87
Lait de vache	5 (5%)	0 (0%)	5 (6%)	NS
Blé	2 (2%)	0 (0%)	2 (3%)	NS
Oeuf	19 (18%)	4 (14%)	15 (19%)	NS
Fruits à coque	33 (31%)	9 (31%)	24 (31%)	NS
Légumineuses	13 (12%)	3 (10%)	10 (13%)	NS
Autres	4 (4%)	0 (0%)	4 (5%)	NS
NR	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	NS

Notes :

- Les valeurs quantitatives sont présentées en effectif et en pourcentage (%). Les valeurs qualitatives sont présentées en moyenne +/- écart type (ET).
- Abréviations : NR = Non Renseigné. NS = Non Significatif.
- Les symptômes digestifs nommés autres sont des douleurs abdominales, des vomissements ou des diarrhées.

Tableau 2 : Caractéristiques de l'histoire clinique initiale.

	Total n (%) n=107	Groupe 1 n (%) n= 29	Groupe 2 n (%) n=78	p
Symptômes				
Asthme	13 (12%)	5 (17%)	8 (10%)	NS
Rhino-conjonctivite	8 (7%)	2 (7%)	6 (8%)	NS
Digestifs	24 (22%)	4 (14%)	20 (26%)	NS
Cutanés	98 (92%)	28 (96%)	70 (90%)	NS
Généraux	2 (2%)	1 (3%)	1 (1%)	NS
SCRA				
1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS
2	19 (18%)	4 (14%)	15 (19%)	NS
3	48 (45%)	14 (48%)	34 (44%)	NS
4	28 (26%)	4 (14%)	24 (31%)	NS
5	9 (8%)	5 (17%)	4 (5%)	NS
6	2 (2%)	1 (3%)	1 (1%)	NS
NR	1 (1%)	1 (3%)	0 (0%)	NS
≥ 4	39 (36%)	10 (34%)	29 (37%)	NS
Traitements				
Antihistaminiques	31 (46%)	9 (50%)	22 (44%)	NS
Corticoïdes	13 (19%)	6 (33%)	7 (14%)	NS
Adrénaline	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS
Bronchodilatateur	4 (6%)	2 (11%)	2 (4%)	NS
Autres	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS

Notes :

- Les valeurs sont présentées en effectif et en pourcentage (%).
- Abréviation : NS= Non significatif. NR = Non renseigné, le patient présentait des douleurs abdominales non cotés par l'échelle EVA, le SCRA n'a pas pu être calculé.
- Onze patients du groupe 1 et 28 patients du groupe 2 ont été exclus de l'analyse des traitements utilisés car ces données n'étaient pas renseignées dans le dossier patient partagé et les parents ne savaient pas répondre.

Tableau 3 : Comparaison des taux moyens des IgE spécifiques de l'arachide et des recombinants dans les 2 groupes.

	Groupe 1 KUA/L \pm ET (/n)	Groupe 2 KUA/L \pm ET (/n)	p
IgE arachide	50,7 \pm 44,4 (/21)	35,1 \pm 71,6 (/61)	0,09
Ara h 1	20,9 \pm 32,0 (/19)	9,1 \pm 22,5 (/41)	0,05
Ara h 2	48,8 \pm 37,9 (/25)	23,0 \pm 48,7 (/57)	0,002
Ara h 3	14,7 \pm 6,1 (/17)	2,9 \pm 7,5 (/37)	0,084 (/18)
Ara h 8	20,1 \pm 7,9 (/16)	4,5 \pm 11,1 (/40)	0,53
Ara h 9	0 \pm 0 (/4)	0,57 \pm 1,02 (/6)	NS

Notes :

- Les valeurs sont présentées en moyenne \pm écart type (ET).
- Abréviation : NS = Non Significatif.

Tableau 4 : Nombre d'accidents allergiques survenus au cours du régime d'éviction pour chaque patient ayant fait au moins un accident allergique.

	Groupe 1 n (%)	Groupe 2 n (%)	p
1	7 (58,3%)	11 (69%)	NS
2	1 (8,3%)	2 (12,5%)	NS
3	0 (0%)	2 (12,5%)	NS
4	1 (8,3%)	0 (0%)	NS
Plusieurs (non précisé)	3 (25%)	1 (6%)	NS

Notes : Les valeurs sont présentées en effectif et en pourcentage (%).

FIGURES

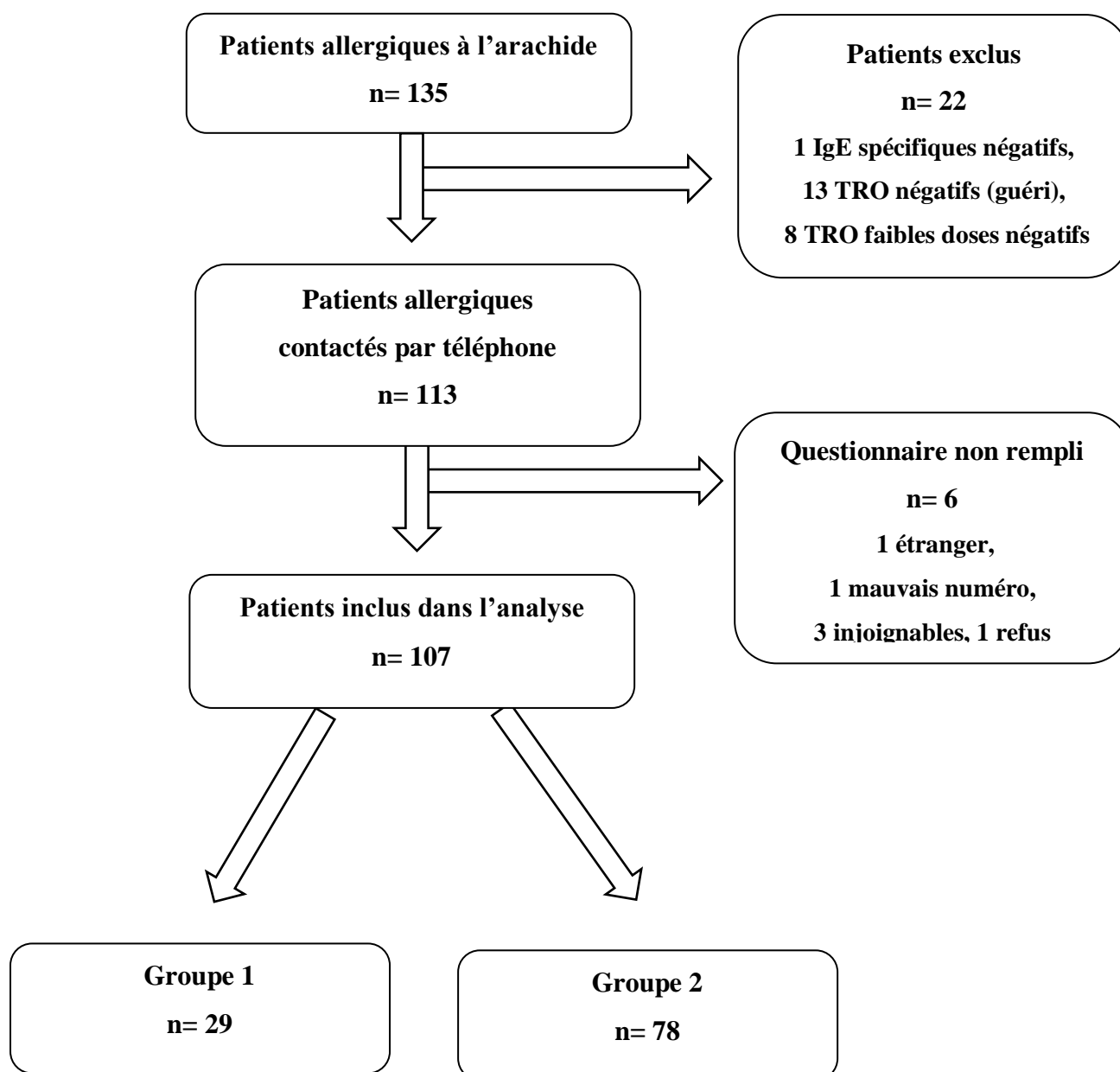


Figure 1 : Diagramme de flux des patients

Légende : Groupe 1 = Patients suivant un régime d'éviction stricte de l'arachide, Groupe 2 : Patients suivant un régime d'éviction partielle de l'arachide.

Abréviations : IgE = Immunoglobulines de sérotype E, TRO = Test de Réintroduction Oral.

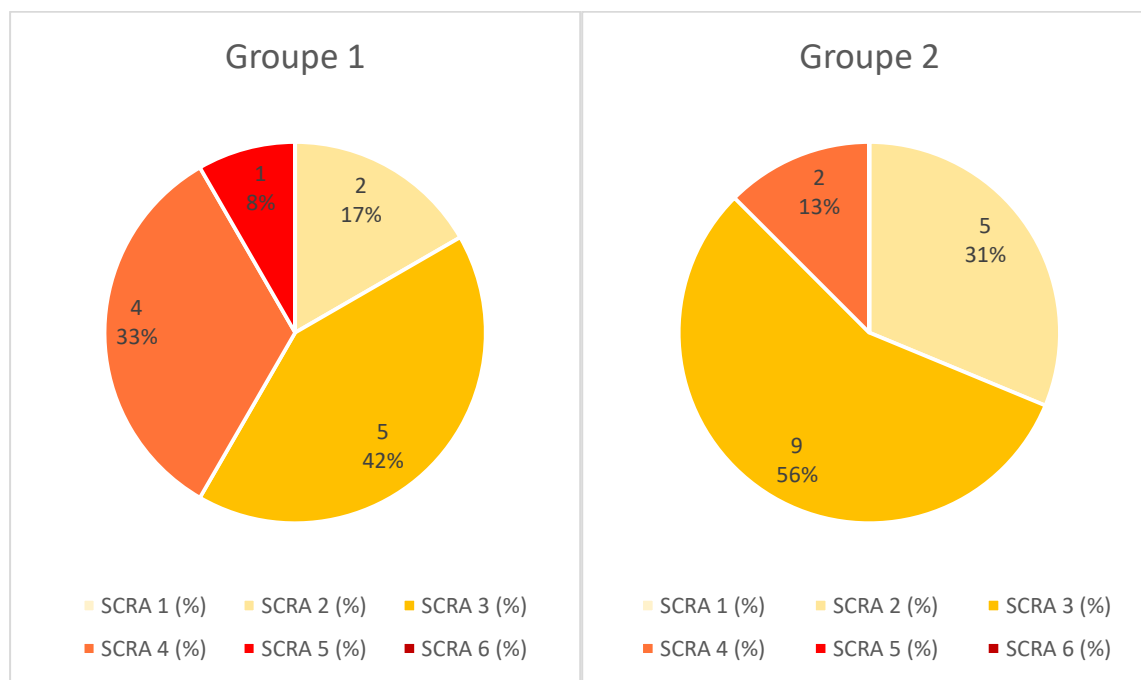


Figure 2 : Sévérité de l'accident allergique intervenant pendant le régime dans les 2 groupes évalué par le Score Clinique de la Réaction Allergique (SCRA)

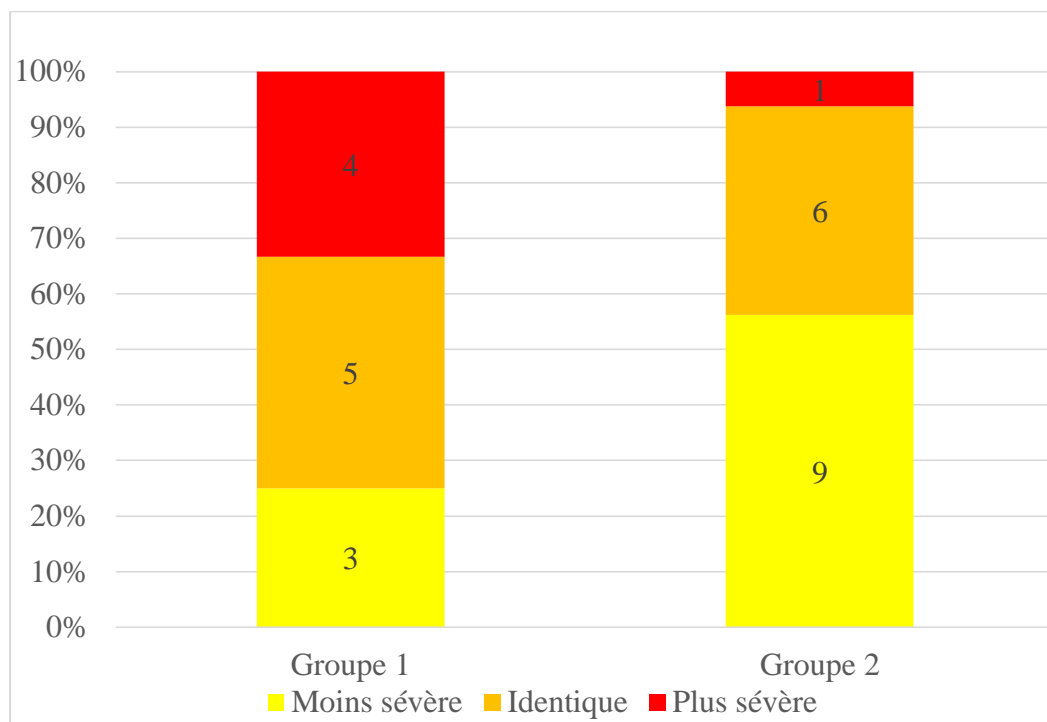


Figure 3 : Comparaison de la sévérité de la réaction lors de l'accident allergique par rapport à celle de l'histoire clinique initiale évaluée par le Score Clinique de la Réaction Allergique dans les 2 groupes

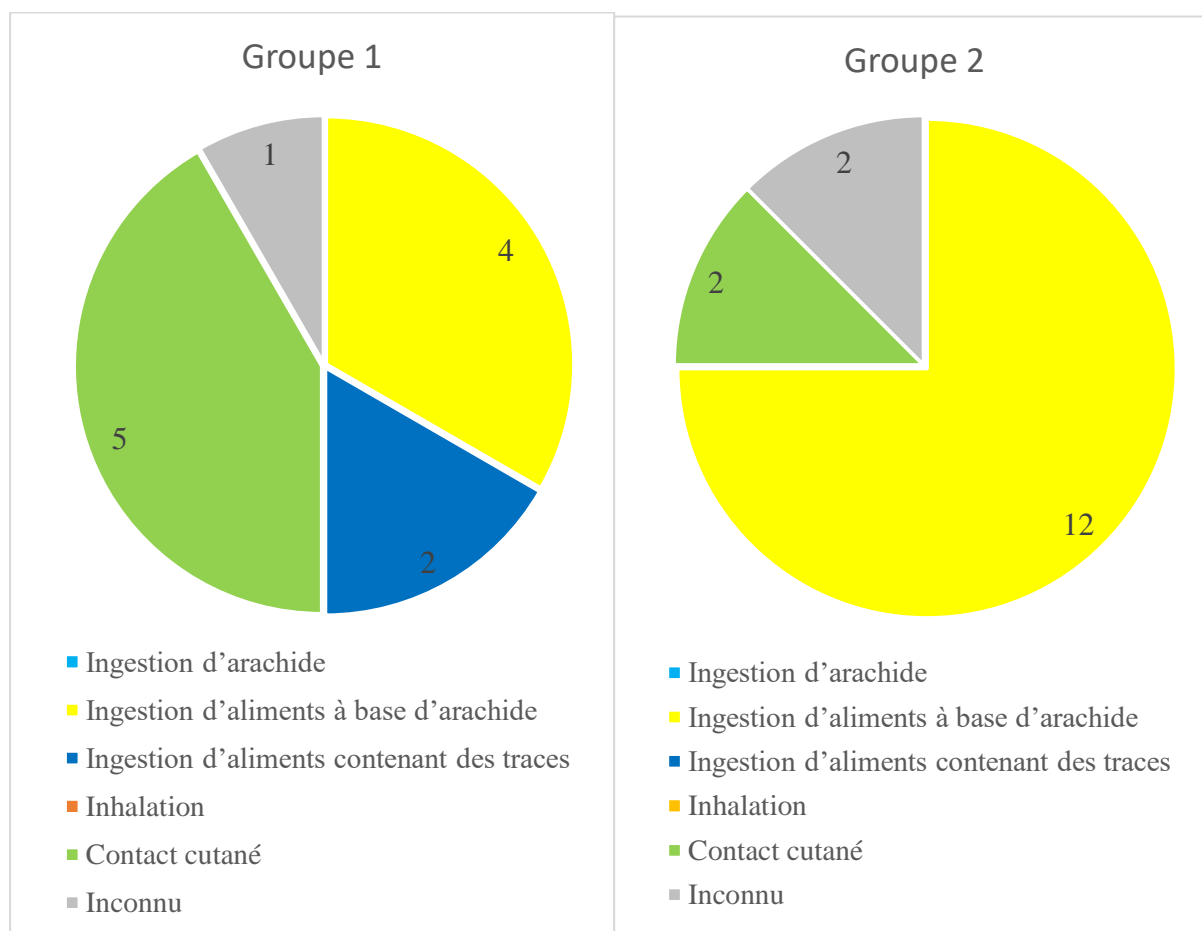


Figure 4 : Type exposition à l'arachide ayant entraîné l'accident allergique dans les 2 groupes

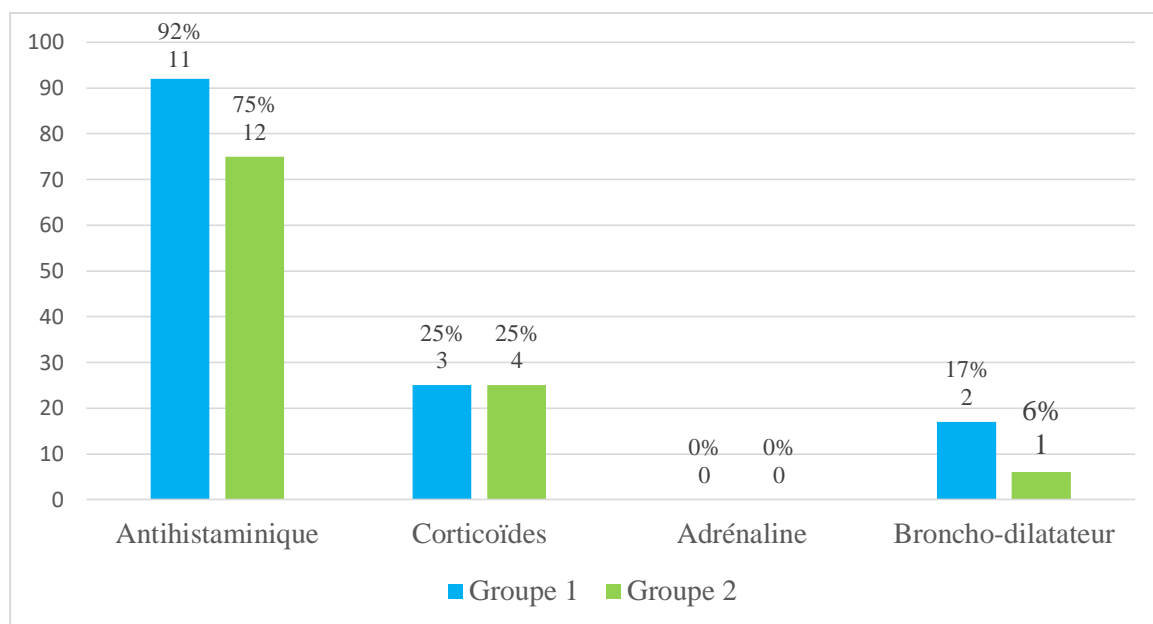


Figure 5 : Traitements utilisés lors de l'accident allergique dans les 2 groupes

ANNEXES

ANNEXE 1. Liste des 14 allergènes à déclaration obligatoire

(Décret n°2015-447 du 17/04/2015)

- *Céréales contenant du gluten (blé, seigle, orge, avoine, épeautre...),*
- *Crustacés et produits à base de crustacés,*
- *Œufs et produits à base d'œufs,*
- *Poissons et produits à base de poissons,*
- *Arachides et produits à base d'arachides,*
- *Soja et produits à base de soja,*
- *Lait et produits à base de lait (y compris le lactose),*
- *Fruits à coque, (amandes, noisettes, noix, noix de cajou, noix de pécan, noix du Brésil, pistaches...),*
- *Céleri et produits à base de céleri,*
- *Moutarde et produits à base de moutarde,*
- *Graines de sésame et produits à base de graines de sésame,*
- *Anhydride sulfureux et sulfites,*
- *Lupin et produits à base de lupin.*
- *Mollusques et produits à base de mollusques.*

ANNEXE 2 : Réalisation des pricks tests

Les prick test ont été réalisés conformément aux recommandations de la société française d'allergologie, lors de la première consultation, par les médecins allergologue ou par une infirmière des consultations formée pour réaliser ces tests. Ils ont été réalisés au moins 7 jours après l'arrêt d'un traitement par antihistaminique. Une goutte d'extrait commercial standardisé ou d'aliment natif écrasé a été déposée sur l'avant-bras du patient et une micro piqure était faite à travers cette goutte par un matériel adapté, soit une stallerpoint. Le bras du patient a été essuyé 2 minutes après et la lecture a été effectuée après 20 minutes. Des témoins positifs (histamine) et négatifs (sérum physiologique) ont été systématiquement réalisés. Les résultats ont été considérés comme positifs lorsque le diamètre de la papule était supérieur à 3mm ou supérieur à la moitié du témoin positif.

ANNEXE 3 : Score Clinique de la Réaction Allergique (SCRA)

ABSENCE DE REACTION OU REACTION NON OBJECTIVE	SCRA 0	Aucune manifestation clinique
	SCRA 1	Signes subjectifs : Prurit cutané, nausée, douleurs abdominales modérées (score EVA<5), dysphagie, prurit/picotement de la muqueuse buccale ou syndrome oral; autres qu'une douleur abdominale aiguë intense
REACTION ALLERGIQUE OBJECTIVE	SCRA2	Signes cutanés localisés : érythème ou urticaire (MOINS de 10 papules)
	SCRA3	Signes cutanés généralisés : érythème/urticaire PLUS de 10 papules / angio-œdème
	SCRA4	Score 1 ou 2 ou 3 + Signes digestifs objectifs (vomissement, douleur abdominale avec EVA > 5, diarrhées) Et/ou rhino-conjonctivite
	SCRA5	Score 1 ou 2 ou 3 ou 4 + Œdème laryngé modéré (changement de voix /raclement de la gorge) Et/ou asthme modéré (peut parler)
	SCRA6	Score 1 ou 2 ou 3 ou 4 ou 5 + Dyspnée marquée (ne peut pas parler) Et/ou signes d'hypotension (collapsus / anxiété majeure / perte de conscience)

Note : Le score SCRA a été adapté de celui utilisé dans l'étude MANOE (étude prospective évaluant la réintroduction des petites doses d'aliment chez les enfants allergiques visant un

allègement du régime d'éviction) lui-même adapté de celui utilisé par A T Clark et P W Ewan. Ce dernier a l'avantage de bien quantifier la sévérité des réactions cliniques et est recommandé dans les bonnes pratiques en allergie alimentaire. Dans le score SCRA, il y a été ajouté les signes subjectifs (prurit cutané, nausée, douleurs abdominales modérées (score EVA<5), dysphagie, prurit/picotement de la muqueuse buccale ou syndrome oral dans le SCRA 1 et les douleurs intense (EVA>5) dans le SCRA 4). La considération des signes subjectifs nous avait paru importante car ces signes pouvaient être précurseurs des réactions objectives et sont parfois prédictifs de réaction allergique sévères. Chez le jeune enfant, les signes subjectifs étaient peu exploitables mais le reste du score de Clark et Ewan, était parfaitement adaptée. Ce score était considéré comme positif s'il était supérieur ou égal à 2.

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

DUMONT Marion

57 pages – 4 tableaux – 5 figures – 3 annexes

Résumé :

INTRODUCTION : L'anaphylaxie liée aux aliments est en augmentation. L'allergie à l'arachide est une des allergies les plus fréquentes et les plus sévères. Sans traitement curatif validé, la prise en charge repose sur l'éviction et la prescription d'une trousse d'urgence. Cependant, les accidents restent fréquents en lien avec des expositions accidentelles. Des études épidémiologiques récentes rapportent que l'exposition à l'arachide réduit le risque d'allergie en prévention primaire.

OBJECTIF : Comparer le nombre d'accidents allergiques survenus au cours d'une éviction partielle ou stricte de l'arachide chez les enfants allergiques à l'arachide. Puis, comparer le score de sévérité de l'accident allergique. **METHODE :** Etude rétrospective portant sur des enfants de 0 à 18 ans, allergiques à l'arachide, de mécanisme IgE-dépendant, vus en consultation d'allergologie au CHU de Tours entre janvier 2010 et décembre 2015. Le recueil des données était effectué à l'aide d'un questionnaire téléphonique. Les enfants étaient séparés en 2 groupes selon le degré de l'éviction, totale (G1) ou partielle (G2), de l'arachide. Le critère d'évaluation principal était la survenue d'un accident allergique après mise en place de l'éviction, l'un des critères secondaires était le score de sévérité de l'accident allergique évalué par le Score Clinique de la Réaction Allergique (SCRA). **RESULTAT :** Cent-sept patients ont été inclus : Vingt-neuf patients inclus dans le groupe 1 (exclusion totale) et soixante-dix-huit dans le groupe 2 (exclusion partielle). Douze patients (41%) ont présenté un accident allergique dans le groupe 1 contre seize patients (21%) dans le groupe 2 ($p < 0,028$). L'accident allergique était sévère pour 5 patients (41%) du groupe 1 et 2 patients (12%) du groupe 2, ces différences étaient à la limite de la significativité ($p = 0,07$). **CONCLUSION :** L'éviction totale de l'arachide chez les patients allergiques semble augmenter la survenue et la sévérité de l'accident allergique, contrairement à l'éviction partielle.

Mots clés : Allergologie, pédiatrie, allergie à l'arachide, régime d'éviction, accident allergique.

Jury :

Président du Jury : Monsieur le Professeur Elie SALIBA

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Cyrille HOARAU

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Régis HANKARD

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Laurent MACHET

Membres du Jury : Madame le Docteur Nathalie FAURE

