



**HAL**  
open science

# L'allergie au sésame : définition de l'allergie, les moyens de préventions, les conséquences sur la vie sociale, analyses statistiques associées et étude de cas

Aurore Campagnol

## ► To cite this version:

Aurore Campagnol. L'allergie au sésame : définition de l'allergie, les moyens de préventions, les conséquences sur la vie sociale, analyses statistiques associées et étude de cas. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02968843

**HAL Id: dumas-02968843**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02968843>**

Submitted on 16 Oct 2020

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

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

**U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2020

Thèse n°99

THESE POUR L'OBTENTION DU  
**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par CAMPAGNOL, Aurore

Née le 03/07/1992 à AGEN

Le 29/09/2020

**L'ALLERGIE AU SESAME**

**Définition de l'allergie, les moyens de préventions, les conséquences sur la vie sociale,  
analyses statistiques associées et étude de cas**

Sous la direction du Pr. Véronique MICHEL

Membres du jury :

Pr. Bernard MULLER, Professeur de Pharmacologie,  
PharmD, PhD, Doyen de la faculté de Pharmacie de Bordeaux

Président du jury

Pr. Véronique MICHEL, Professeur de Pharmacologie  
PharmD, PhD

Directrice de thèse

Dr. Anne KLEIN, Docteur en Pharmacie, Manager de projets  
en Industrie Pharmaceutique

Membre extérieur

# REMERCIEMENTS

A **Madame le Professeur Véronique MICHEL**, je vous remercie d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse et de me faire l'honneur de m'accompagner dans ma démarche concernant l'allergie au sésame, un sujet qui me tient particulièrement à cœur. Je vous remercie également pour la transmission de votre savoir au cours de mes années d'études de pharmacie, durant les cours magistraux et tout particulièrement en Unité d'Enseignement de Recherche en développant mon esprit d'analyse et par votre écoute.

A **Monsieur le Professeur et Doyen Bernard MULLER**, je vous remercie de me faire l'honneur de siéger en tant que Président du Jury de ma thèse. Je vous remercie également pour la transmission de votre savoir au cours de mes années d'études de pharmacie, du concours de première année à la dernière ainsi que pour l'esprit d'analyse que vous avez contribué à développer chez moi en Unité d'Enseignement de Recherche.

A **Madame le Docteur Anne KLEIN**, je te remercie de me faire l'honneur de siéger dans mon jury de thèse. Je te remercie également pour ton soutien au quotidien et pour ta joie de vivre digne de notre Sud-ouest.

A **Maman et Papa**, je vous remercie pour votre soutien sans faille depuis ma naissance et tout au long de mes études. J'ai toujours pu compter sur vous et sur votre amour pour me construire, c'est un honneur d'être votre fille (et à nos animaux domestiques, tout particulièrement **Shakira**, qui m'a soutenu dans mes révisions et examens durant 17 belles années).

A **Maxime**, mon cher et tendre, je te remercie d'être dans ma vie et de m'apporter tant de joie et d'amour au quotidien depuis maintenant plus de quatre ans. Je te remercie également pour ton soutien et ton écoute lors de la rédaction de ma thèse (et, à **Lizzy-Rose**, notre chat, pour sa présence apaisante).

A **Mamoune**, ma grand-mère, je te remercie pour tout l'amour que tu m'as donné et que tu continues à me donner au quotidien. Je te remercie pour ton soutien sans faille et tes conseils avisés sur tous les sujets. Je te remercie également pour tous mes souvenirs d'enfance heureux à Saint-Maurin. Et, je compte sur toi pour bien prendre soin de ta santé.

A **Papoune**, mon grand-père, une pensée pour toi qui m'a beaucoup appris et laissé des souvenirs inoubliables. J'aurais tant aimé que tu sois parmi nous en ce jour.

A **mon frère Benoît, ma belle-sœur Sanae et ma nièce Lina**, je vous remercie pour votre soutien dans ma vie et pour vos conseils dans la transition entre les études et la vie active. Je vous remercie pour tous les joyeux moments passés en famille et pour ceux à venir. Je vous remercie d'avoir fait de moi une tatie, c'est un privilège.

A **ma belle-famille, Didier, Anne, Coralie et Jérémy**, je vous remercie pour votre soutien sans faille depuis maintenant quatre ans, pour votre accueil dans la famille et pour votre écoute.

A **Arielle, Wilfried, Caroline, Julie, Ghislaine, Wendy, Pauline, Alexis, Anaïs**, à mes amis du Sud-Ouest, à mes amis parisiens, **Amel et Benjamin**, je vous remercie pour toutes ces belles années avec vous et pour celles à venir. Je vous remercie d'être dans ma vie et pour votre soutien sans faille durant les étapes de ma vie d'adulte.

A **mes amis et collègues Rémois et Alsaciens, Lyes, Alexis, Nicolas, Elisabeth, Marie-Eugénie, Julie, Monique, Serge, Fabien et Julien**, je vous remercie pour votre joie de vivre et votre soutien au quotidien, vous êtes des rayons de soleil.

Au **comité de production de DELPHARM Reims, Stéphane, Marine, Jean-Yves, Pascal, Jérôme et Valérie**, ainsi qu'**aux agents de maîtrise et aux équipes de production**, je vous remercie pour votre intégration dans l'entreprise, votre bienveillance, pour notre travail d'équipe et pour faire évoluer mon expérience au quotidien.

A **mes enseignants de la faculté de Bordeaux**, je vous remercie pour votre formation, et pour avoir fait de moi une pharmacienne.

A **mes enseignants de la faculté de Paris SACLAY-Paris SUD, Madame le Professeur Amélie BOCHOT, Monsieur le Dr. Cédric ROULOT et Madame Françoise MAGGI**, je vous remercie d'avoir cru en moi et de me donner l'opportunité de rejoindre votre Master 2 (Technologie et Management de la Production Pharmaceutique). Je vous remercie également pour vos conseils éclairés tout au long de cette année en alternance à SANOFI à Paris.

A **Monsieur le Dr. Sylvain CLAVEL**, je te remercie pour ton accueil et tes conseils lors de mes stages officinaux et pour ta bienveillance encore aujourd'hui.

A **Monsieur le Dr. Christophe GOUTARD**, pour m'avoir donné ma chance en débutant en industrie pharmaceutique à UPSA Agen, et pour ses conseils.

# TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS .....	2
TABLE DES MATIERES .....	4
LISTE DES ABBREVIATIONS .....	7
LISTE DES TABLEAUX .....	10
LISTE DES ILLUSTRATIONS .....	11
LISTE DES FIGURES.....	12
INTRODUCTION GENERALE .....	14
PARTIE 1 :.....	16
PRESENTATION DE L'ALLERGIE AU SESAME.....	16
1. Données générales.....	17
a. Définitions : allergie, intolérance, allergène .....	17
b. Epidémiologie de l'allergie .....	21
c. Le sésame .....	22
2. Mécanisme d'action et physiopathologie de l'allergie .....	26
a. Organes lymphoïdes primaires et secondaires (2) (23) (24) .....	26
b. Définitions, rôles et localisations des cellules du système immunitaire (2) (23) (26).....	28
i. Granulocytes (27) (28) (29) .....	29
ii. Cellules dendritiques (30) (31) (32) (33) (34) (35).....	30
iii. Monocytes/Macrophages .....	31
iv. Cellules natural killer .....	31
v. Lymphocytes T (2) (23) .....	32
vi. Lymphocytes B / Plasmocytes (2) (23) .....	33
vii. Immunoglobuline E (IgE) (2) (4).....	34
c. Mécanisme d'action de l'allergie au sésame.....	36
i. Prédisposition à l'allergie : l'atopie (4) (37) (38) (39) (40) .....	36
ii. L'allergie au sésame IgE-dépendante (2) (4) (41).....	37
d. Physiopathologie de l'allergie au sésame (12) (14) (41) (46) (49) (50) (51).....	45
i. Effets de la libération des médiateurs au cours de la phase de déclenchement de l'allergie .....	45
ii. Symptômes et manifestations cliniques de l'allergie au sésame (12) (50) .....	47
e. Différents stades de gravité de l'allergie au sésame IgE-dépendante (49) (50) (56) (57).....	49
f. Facteurs aggravants la réaction anaphylactique (50) (58) .....	50
3. Diagnostic .....	52
a. Historique du patient (59) (60).....	52
b. Tests cutanés allergologiques ou Skin Prick Test (14) (59) (61) (62) (63) (64) (65).....	53

c.	IgE spécifiques du sésame et ses composants moléculaires spécifiques (14) (38) (62) (64) (66) (67) (68) (69) (70) (71) (72) (73).....	54
d.	Test d'Activation des Basophiles (62) (74) (75) (76).....	59
e.	Test de provocation par voie orale (14) (62) (69) (79).....	60
4.	Traitements de l'allergie alimentaire au sésame IgE-dépendante (49) (50) (58) (80) (81) (82) (83) (84) (85) (86) (87) (88) (89) (90) (91) (92) (93) (94) (95) (96) (97) (98).....	63
a.	Traitements de l'allergie à court et moyen terme .....	63
i.	Adrénaline (épinéphrine) (81) (84) (85) (87) (88) (89) : .....	63
ii.	Antihistaminiques (49) (50) (82) (91) (92) (96) (97) (98) :.....	68
iii.	Corticoïdes (49) (50) (83) (90) (93) (94) (95) : glucocorticoïdes.....	69
iv.	Autres médicaments complémentaires .....	72
b.	Traitement de l'allergie à long terme (66) (105).....	74
5.	Moyens de prévention actuels ou en cas d'exposition accidentelle au sésame (49) (59) (106) 75	
	PARTIE 2 :.....	77
	ETUDE DE CAS ET EVOLUTION DE LA RECHERCHE .....	77
1.	Recueil de données historiques et étude de cas.....	78
a.	Recueil de données historiques (107) (108) (109) (110) (111) (112) (113).....	78
b.	Présentation d'un cas de patient allergique au sésame en 2020 .....	79
2.	Cadre législatif des allergènes alimentaires (114) (115) (116) (117) (118) (57).....	83
a.	Législation en vigueur concernant les allergènes alimentaires .....	83
b.	Complexité de l'application de la réglementation et impact sur la vie sociale (57) (119)....	86
c.	Illustration avec une enquête réalisée dans différents circuits de commercialisations de denrées non emballées (121).....	88
3.	Evolution de la recherche.....	91
a.	De la rupture de la tolérance orale à l'allergie alimentaire au sésame: nouvelles perspectives (4) (124) (125) (126) (127) (128) (129) (130).....	91
i.	La prédisposition génétique (4) (37) (38) (39) (40) .....	91
ii.	L'épigénétique (130).....	91
iii.	La théorie de l'hygiène (4) (124) .....	92
iv.	La théorie duale aux allergènes (4) (126) (127) (128) (129).....	93
b.	Nouvelles pistes de prévention et de désensibilisation : de la diversification alimentaire à l'immunothérapie orale alimentaire (131) (132) (133) (134) (135) (136).....	95
i.	La diversification alimentaire (131) (133).....	95
ii.	La piste des biothérapies (132) .....	95
iii.	L'immunothérapie orale alimentaire (134) (135) (136) .....	96
	CONCLUSION GENERALE .....	99

BIBLIOGRAPHIE.....	100
Serment de Galien.....	111

## LISTE DES ABBREVIATIONS

ABO : groupes sanguins A, B, AB ou O

Ac : Anticorps

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AMPc : Adénosine MonoPhosphate cyclique

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM (PS) : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé

AP-1 : Protéine Activatrice-1

BALT : Bronchus Associated Lymphoid Tissues

BAT : Test d'Activation des Basophiles

BCR : B-Cell Receptor

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CD4 : Cluster de Différenciation 4

CD23 : Cluster de Différenciation 23

CMH II : Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe II

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CSH : Cellule Souche Multipotente

DAG : DiAcyGlycérol

ECF-A : Facteur Chimiotactique de l'Anaphylaxie des Eosinophiles ou Eosinophil Chemotactic Factor of Anaphylaxis

ECP : Protéine Cationique des Eosinophiles ou Eosinophil Cationic Protein

EDN : Neurotoxine des éosinophiles ou Eosinophil-Derived Neurotoxin

EPO : Peroxydase des Eosinophiles ou Eosinophil Peroxydase

FDA : Food and Drug Administration

GALT : Gut Associated Lymphoid Tissues

GR : Récepteur aux Glucocorticoïdes

GRE : Glucocorticoid Responsive Element

HAS : Haute Autorité de Santé

HLA : Human Leukocyte Antigen

HSP90 : Heat Shock Protein 90



IgE : Immunoglobuline E  
IgG : Immunoglobuline G  
IκB : Inhibitor-κB  
IL : InterLeukine  
IM : IntraMusculaire  
IP : ImmunoPhiline  
IP3 : Inositol triPhosphate  
ITAM : Motif d'Activation des récepteurs Immuns basé sur la Tyrosine ou Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif  
ITO : ImmunoThérapie Orale  
IV : IntraVeineuse  
LB : Lymphocyte B  
LT : Lymphocyte T  
LTC4 : Leucotriène C4  
MALT : Tissu Lymphoïde Associé aux Muqueuses ou Mucosae Associated Lymphoid Tissue  
MBP : Protéine Basique Majeure ou Major Basic Protein  
NFκB : Nuclear Factor-κB  
NK : Natural Killer  
OFC : Oral Food Challenge  
OIT : Oral ImmunoTherapy  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
ORC : Oral Food Challenge  
ORL : Oto-Rhino-Laryngé  
PAF : Platelet Activating Factor  
PAI : Projet d'Accueil Individualisé  
PGD2 : Prostaglandine D2  
PIP2 : Phosphatidyl Inositol biPhosphate  
PRIST : Paper Radio-Immuno-Sorbent Test  
PRR : Pattern Recognition Receptor  
RAST : Radio Allergo Sorbent Test  
RAV : Réseau d'AllergoVigilance

SPT : Skin Prick-Test

TCR : T-Cell Receptor

Th : T helpers

TLR : Toll-Like Receptor

TPC : Test de Provocation Cutané

TPO : Test de Provocation Oral

Treg : lymphocyte T de type régulateur

UFC : Union Fédérale des Consommateurs (Que choisir)

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : récapitulatif des principaux pollens rencontrés en France au cours de l'année

Tableau 2 : les différents symptômes possibles relevés auprès des patients allergiques au sésame ainsi que leur fréquence d'apparition

Tableau 3 : classification des manifestations anaphylactiques selon l'ANSES (agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) et selon Ring et Messmer

Tableau 4 : principaux allergènes alimentaires ciblés lors des SPT et leurs résultats en mm

Tableau 5 : classification des niveaux d'IgE spécifiques

Tableau 6 : identification des allergènes potentiels dans la graine de sésame et l'huile de sésame ainsi que dans d'autres graines

Tableau 7 : récapitulatif des différents stylos pré-remplis existants contenant une solution d'adrénaline injectable par voie IM en fonction des dosages disponibles sur le marché du médicament

Tableau 8 : effets indésirables observés suite à l'administration d'adrénaline en stylo pré-rempli par voie IM

Tableau 9 : liste des 14 allergènes à déclaration obligatoire mentionnés dans l'annexe II du règlement européen 1169/2011

Tableau 10 : nombre de cas signalés ainsi que pourcentage des cas totaux d'anaphylaxie alimentaire sévère recensés par le RAV entre 2002 et 2017 concernant les 14 allergènes à déclaration obligatoire

## LISTE DES ILLUSTRATIONS

Illustration 1 : graine de sésame

Illustration 2 : sésame plante

Illustration 3 : patient présentant une urticaire

Illustration 4 : patient présentant un œdème labial

Illustration 5 : patient présentant un œdème de Quincke

Illustration 6 : déroulement d'un Skin Prick Test

Illustration 7 : chiffres illustrant le manque de connaissances de l'importance des allergies en France

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : les différents organes lymphoïdes au niveau de l'organisme et leur localisation

Figure 2 : composition du ganglion lymphatique

Figure 3 : la leucopoïèse

Figure 4 : différenciation et développement des cellules dendritiques humaines

Figure 5 : les différents isotypes d'immunoglobulines

Figure 6 : le risque allergique en fonction du terrain atopique des individus

Figure 7 : les interactions entre une cellule présentatrice d'antigène, un lymphocyte T CD4+ évoluant en Th2 et un lymphocyte B évoluant en plasmocyte lors de l'allergie IgE-dépendante

Figure 8 : schéma récapitulatif du mécanisme d'action de l'allergie IgE-dépendante au niveau du mastocyte

Figure 9 : mécanisme d'activation des mastocytes lors de la phase de déclenchement de l'allergie IgE-dépendante

Figure 10 : schéma de synthèse des phases de sensibilisation et de déclenchement de l'allergie IgE-dépendante

Figure 11 : graphique représentant la cinétique des médiateurs intervenant dans l'allergie IgE-dépendante

Figure 12 : Principe du PRIST

Figure 13 : principe du test d'orientation par groupes d'allergènes

Figure 14 : principe du RAST permettant de quantifier les IgE spécifiques d'un allergène

Figure 15 : nomenclature de l'allergène recombinant r Ses i 1

Figure 16 : principe du Test d'Activation des Basophiles

Figure 17 : localisation de CD63 et CD203c en fonction de l'activation et de la dégranulation du basophile

Figure 18 : arbre décisionnel permettant l'orientation thérapeutique en fonction des résultats du diagnostic d'allergie alimentaire au sésame

Figure 19 : structure chimique de l'adrénaline

Figure 20 : schéma récapitulatif des voies de signalisation intervenant au niveau des différents récepteurs adrénergiques

Figure 21 : stimulation d'un récepteur adrénergique illustrant une voie de signalisation

Figure 22 : les effets bénéfiques des antihistaminiques H1

Figure 23 : structure chimique de la prednisonne et de la prednisolone

Figure 24 : structure chimique de la méthylprednisolone

Figure 25 : interaction du ligand G (glucocorticoïde) avec son récepteur (GR) ainsi que leur translocation vers le noyau de la cellule

Figure 26 : blocage de la voie de synthèse des prostaglandines et des leucotriènes par les corticoïdes

Figure 27 : arbre décisionnel de prise en charge de l'anaphylaxie aux urgences

Figure 28 : arbre décisionnel permettant l'orientation thérapeutique en fonction des résultats du diagnostic d'allergie alimentaire au sésame

Figure 29 : guide d'utilisation des stylos auto injecteurs d'adrénaline par voie intramusculaire

Figure 30 : affichage des allergènes en grande surface

Figure 31 : affichage des allergènes concernant le commerce artisanal

Figure 32 : les différents facteurs intervenant dans la théorie duale

Figure 33 : exemple de protocole d'immunothérapie orale alimentaire au sésame

## INTRODUCTION GENERALE

La fréquence des allergies (tous types confondus) est en constante augmentation au niveau mondial. L'Organisation Mondiale de la Santé estime qu'en 2050, 50% de la population mondiale présentera une maladie allergique. Actuellement, l'allergie est la 4<sup>ème</sup> maladie mondiale.

Les sources d'allergènes sont multiples et comprennent différents groupes tels que les pneumoallergènes, les trophoallergènes, les médicaments, les venins d'hyménoptères et les expositions professionnelles.

Concernant les allergies alimentaires causées par les trophoallergènes, **le sésame est un allergène émergent** au niveau mondial avec une forte persistance de l'allergie à l'âge adulte.

Selon les études (voir la partie 1.1.b. sur l'épidémiologie de l'allergie), 0,1 à 0,2 % de la population générale est allergique au sésame. Cependant, du fait que le sésame soit un allergène émergent, les chiffres peuvent être sous-estimés. Il serait donc possible que jusqu'à 0,49% de la population générale soit allergique au sésame.

L'allergie au sésame est une cause fréquente d'**allergie alimentaire IgE-dépendante** et d'**anaphylaxie**. Ses symptômes peuvent aller de l'urticaire à l'anaphylaxie, la forme la plus grave avec un risque vital pour les individus concernés.

Ainsi, le diagnostic de l'allergie au sésame doit être efficace et rapide afin d'établir une prise en charge optimale des patients en fonction de la gravité de leurs symptômes.

Actuellement, le traitement d'urgence de l'anaphylaxie, en cas de réaction allergique au sésame, est l'utilisation d'adrénaline, d'antihistaminiques et de glucocorticoïdes.

En prévention de l'allergie au sésame pour les patients concernés, les recommandations Françaises sont pour l'instant orientées uniquement vers l'**éviction** du sésame et de ses dérivés. Or, avec la mondialisation, l'utilisation du sésame (même à l'état de trace) s'est répandue dans de très nombreux pays. Donc, il est de plus en plus difficile et risqué pour les patients allergiques d'éviter tout contact avec le sésame et ses dérivés, ce qui fait de l'allergie au sésame un enjeu majeur de santé publique.

En France, le sésame et ses dérivés font partie de la liste des 14 allergènes devant être mentionnés obligatoirement sur les denrées alimentaires. Cela n'est pas le cas pour les Etats-Unis où le sésame est également un allergène émergent. Donc, en fonction

des pays, les personnes allergiques au sésame peuvent ne pas avoir connaissance de la présence de cet allergène dans les aliments consommés.

De nouvelles pistes thérapeutiques à plus long terme sont recherchées, elles peuvent être **médicamenteuses** ou concerner l'**immunothérapie orale** alimentaire. Cette dernière permettrait de désensibiliser ou au moins de permettre une tolérance du sésame à l'état de trace pour les patients concernés. Cette méthode n'est pas sans risque, mais est suffisamment intéressante et prometteuse pour être étudiée.



**PARTIE 1 :**  
**PRESENTATION DE L'ALLERGIE AU SESAME**

# 1. Données générales

## a. Définitions : allergie, intolérance, allergène

*Ne pas confondre l'intolérance et l'allergie*

- **Intolérance** (1) ou hypersensibilité non allergique ou idiosyncrasie ou pseudo-allergie : elle met en œuvre différents mécanismes comme l'immunité innée non spécifique (c'est-à-dire non médiée par l'immunité adaptative, comme pour le gluten par exemple), ou comme l'activité enzymatique (avec une manifestation clinique au niveau de l'appareil digestif comme pour le lactose par exemple).
- **Hypersensibilité allergique** (2) : réaction inappropriée et excessive du système immunitaire d'un individu survenant lors de la rencontre avec une ou des substances inoffensives normalement tolérées par la majorité des organismes. Ces substances sont qualifiées d'**allergènes**, c'est-à-dire qu'elles sont capables de provoquer une réaction allergique induisant des manifestations cliniques plus ou moins graves chez la personne. Ces allergènes peuvent provenir de l'alimentation (trophoallergènes), de l'air (pneumoallergènes), des médicaments, des venins d'hyménoptères ou avoir une origine professionnelle.

Il existe plusieurs catégories d'hypersensibilité (3) :

- **L'hypersensibilité allergique IgE-dépendante** (4) (anciennement hypersensibilité de type I ou immédiate) : dans ce cas les symptômes apparaissent en général dès quinze minutes ou généralement moins d'une heure après la rencontre avec l'allergène. Elle comprend l'allergie alimentaire comme **l'allergie au sésame** (Cf mécanisme d'action et physiopathologie partie 1.2), la rhinite allergique, l'asthme allergique, l'anaphylaxie, et est souvent liée à une prédisposition génétique appelée **l'atopie**. En cas de contact de l'organisme avec des helminthes (vers), la réponse immunitaire est également médiée par les IgE. D'autres réactions faisant intervenir les IgE peuvent

être non-atopiques comme les allergies aux médicaments et aux venins d'hyménoptères.

- Les hypersensibilités allergiques ou auto-immunes médiées par les lymphocytes T ou les lymphocytes cytotoxiques (anciennement hypersensibilité de type IV ou retardée) : elles induisent une interaction avec les macrophages ou les polynucléaires éosinophiles, neutrophiles en fonction de la voie d'activation. Chez les individus, cela se manifeste par de l'eczéma de contact, du psoriasis, un rejet de greffe, du diabète, la maladie de Crohn. Les manifestations cliniques d'une hypersensibilité retardée surviennent dans un délai de 24h à 72h.
- Les hypersensibilités médiées par les IgG (anciennement hypersensibilité de type II et III) : elles induisent des réactions cytotoxiques via des anticorps, directement dirigés contre l'épitope cible ou le dépôt de complexe immuns. Cela concerne par exemple les réactions transfusionnelles ou les incompatibilités ABO.

Les différents types d'allergènes (5) (6) (7) intervenant dans l'allergie sont les :

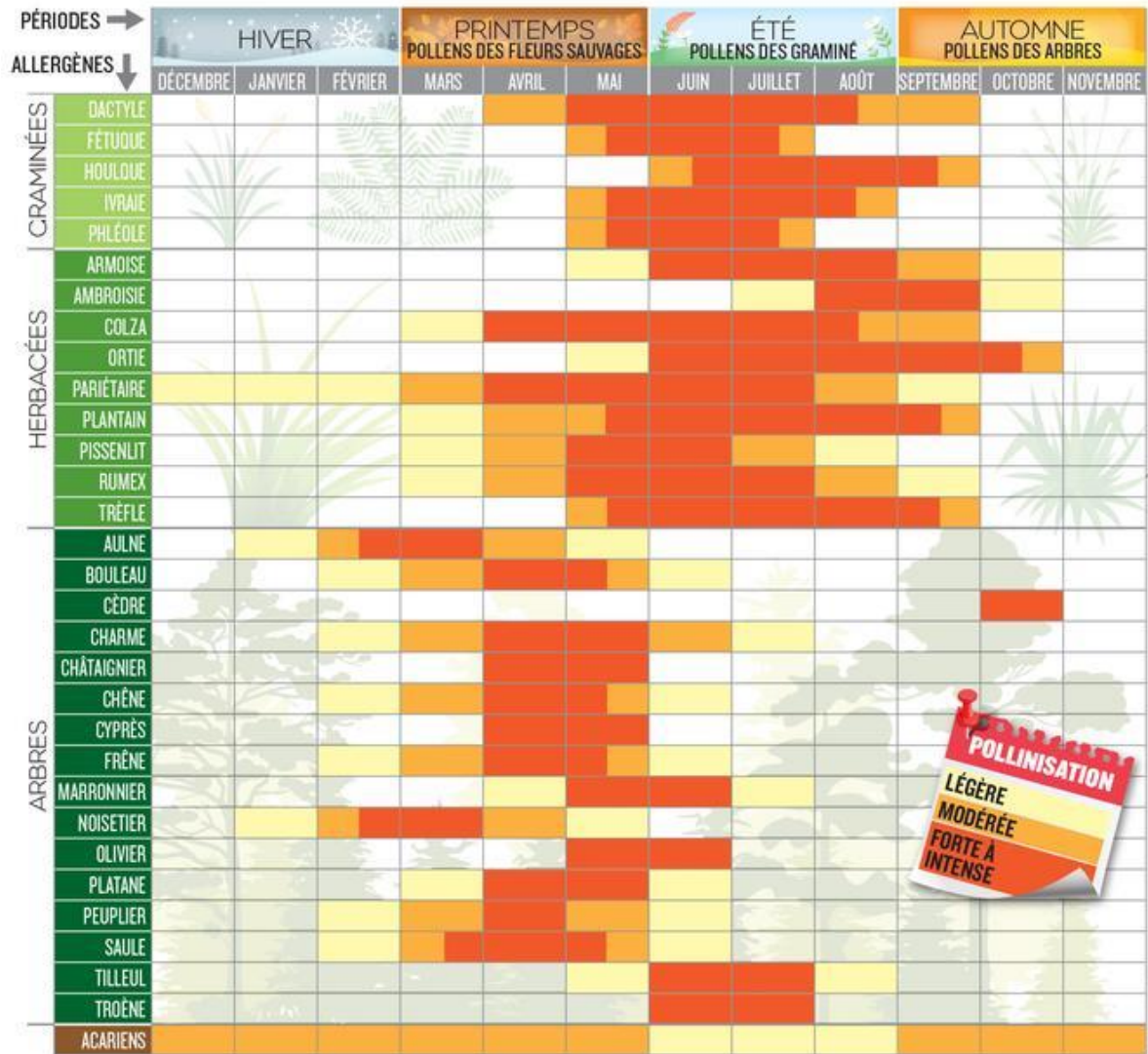
- **Trophoallergènes** : allergènes alimentaires avec une atteinte systémique pouvant aller de l'urticaire au choc anaphylactique. La liste des allergènes (non exhaustive) évolue régulièrement en fonction des populations et également en fonction de l'âge des personnes atteintes :
  - **Enfant** : lait de vache, œuf, arachide, fruits à coques (noix, noisettes amandes,..), **sésame**, gluten. Il y a une disparition possible de la réaction allergique avec l'âge ou par traitement pour le lait, l'œuf et l'arachide.
  - **Adulte** : pomme, poire, prune, pêche, abricot, fraise, kiwi ; légumes comme le céleri ; poissons ; mollusques ; crustacés ; gluten ; **sésame**.

Le **mode de préparation** des aliments peut impacter la survenue de la réaction allergique en fonction de l'ingestion d'aliments « bruts » ou ultra-transformés, de la cuisson, du mode de stockage. Il peut y avoir également des réactions croisées entre le pollen et les aliments car une partie de la structure de leurs allergènes peuvent présenter des similitudes (par exemple l'allergie croisée entre le pollen de bouleau et la pomme via des protéines PR10).

- **Pneumoallergènes** : allergènes respiratoires avec une atteinte de la sphère ORL (rhinite, asthme). Les principaux pneumoallergènes sont les :

- Pollens : tout au long de l'année en fonction du type de flore (arbres, graminées, herbacées) et de la répartition géographique. La prévalence de l'allergie au pollen de bouleau est importante en France (Tableau 1).

**SANTÉ ET SAISON**  
DONNÉES À TITRE INDICATIF



*Tableau 1 : récapitulatif des principaux pollens rencontrés en France au cours de l'année (8)*

- Acariens : microscopiques, retrouvés dans la poussière de maison, dans la literie donc nécessité d'aérer les logements et de faire pénétrer la lumière. Il est intéressant pour les personnes allergiques d'avoir un matelas et des draps adaptés.
- Animaux domestiques : poils de chien, poils de chat, via les sécrétions provenant des glandes sébacées des animaux.

- Moisissures : en fonction du niveau d'humidité, dans les salles de bain, en cas de fuite d'eau, manque d'isolation du logement, problème d'aération du logement.
- Blattes : dans certains logements et dans des fissures.
- Latex : dans certains types de gants, dans les préservatifs.
  
- Allergies **médicamenteuses** :  
Antibiotiques (Pénicilline et dérivés), anti-inflammatoires non-stéroïdiens, corticoïdes, chlorhexidine, certaines substances en anesthésie (curares, thiopental, propofol).
  
- Allergies aux **venins** :
  - Venin d'hyménoptère : suite une à piqûre d'abeille, de guêpe ou de frelon.
  - Venin de serpent : suite à une morsure (crocs permettant l'injection du venin à travers la paroi cutanée). Les espèces communes dans les campagnes Françaises ou Européennes sont les vipères aspic (*Vipera aspis*), d'Orsini (*Vipera ursinii*) et péliade (*Vipera berus*).
  
- **Allergie d'origine professionnelle** (maladie professionnelle) : cela peut concerner les personnes travaillant dans les secteurs suivants :
  - Boulangerie/pâtisserie : utilisation de farines et de graines diverses (sésame, blé, seigle par exemple)
  - Industrie du nettoyage : produits chimiques, détergents
  - Coiffure : produits chimiques, solvants, huiles
  - Santé
  - Agroalimentaire : manipulation de divers aliments contenant de potentiels allergènes liés soit aux aliments eux-mêmes, soit aux herbicides et autres produits phytosanitaires.
  - Bâtiment, métallurgie : solvants, produits chimiques, nickel, chromates, additifs.

## b. Epidémiologie de l'allergie

Ces dernières années, la fréquence des allergies est en augmentation au niveau mondial. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime qu'en 2050, il y aura 50% de la population mondiale qui présentera une maladie allergique (tous types d'allergies confondus). L'OMS classe l'allergie comme 4<sup>ème</sup> maladie mondiale. Dans les pays développés, la prévalence des allergies a été multipliée par 2 (voir par 3) en 30 ans.

En France (6) (7) (9), 25 à 30% de la population est allergique (pollen, oléagineux dont le sésame, et autres). Cela est à mettre en lien avec plusieurs facteurs environnementaux potentialisant l'expression d'une prédisposition génétique (Cf partie 2.2). Aux Etats-Unis, les allergies alimentaires concernent 8% des enfants et 10% des adultes, ce qui en fait un sujet majeur de santé publique.

Le **sésame** fait partie des allergènes émergents au niveau mondial (10) et l'allergie au sésame peut persister à l'âge adulte :

- En France : l'allergie alimentaire toucherait 8 % des enfants et 4 % des adultes (l'allergie alimentaire représente 10 à 40 % des chocs anaphylactiques).
- Aux Etats-Unis (11) (12) (13) (14) : l'allergie au sésame a une prévalence de 0,1% à 0,2% de la population générale, ce qui représente la neuvième allergie la plus répandue. D'après Sokol et al, cette allergie au sésame concerne 17% des enfants ayant une allergie alimentaire IgE-dépendante.
- Une étude récente datant d'août 2019 publiée par Jama Network (12), « prevalence and severity of sesame allergy in the United States » by Warren, indique qu'il est possible d'avoir au total une prévalence de l'allergie au sésame de 0,49% dans la population américaine. Ce qui correspondrait à plus de 1,5 millions d'enfants et d'adultes. Cela comprend les personnes se considérant allergiques au sésame avec un historique clinique associé, celles identifiées avec une allergie au sésame IgE-dépendante (0,34% soit 1 million de personnes) et ayant eu le test de provocation orale.

De plus, l'allergie au sésame ne semble pas en lien avec le sexe, l'origine ethnique ou le niveau de vie du ménage, et affecte les enfants et les adultes de tout âge. Un adulte

sur 4 allergiques au sésame a déclaré son allergie à l'âge adulte, ce ratio correspondant à une étude antérieure déjà réalisée en Israël.

- En Israël, l'allergie au sésame est la 3<sup>ème</sup> cause la plus fréquente de réaction allergique IgE-dépendante ainsi que la 2<sup>ème</sup> cause d'anaphylaxie ayant pour origine l'alimentation (14).
- En Arabie Saoudite, l'allergie au sésame est la 3<sup>ème</sup> cause d'anaphylaxie ayant pour origine l'alimentation (14).

### c. Le sésame

Le **sésame (*Sesamum indicum*)** (15) (16) fait partie de la famille des Pédaliacées. Cette plante annuelle et vivace est cultivée pour ses graines en Asie (Inde, Iran) et en Afrique (Illustrations 1 et 2). Sa culture se fait préférentiellement dans un sol limoneux acide. Sa saveur se rapproche de celles de la noisette et de la noix.



Illustration 1 (graines de sésame) : [www.himalaya.bg](http://www.himalaya.bg)



Illustration 2 (plante) : [www.etsy.com/fr](http://www.etsy.com/fr)

Concernant l'aspect nutritionnel de la graine de sésame (17), il s'agit d'un **oléagineux** composé d'environ 50% de lipides (acides gras insaturés comme les omégas 6), de 25% de protéines et de nombreux éléments minéraux (majoritairement du calcium, puis du phosphore, du Magnésium, du Fer et du Zinc) ainsi que des fibres. Sa composition représente donc un intérêt dans la nutrition et l'alimentation humaine, et le sésame est désigné comme un super-aliment par les personnes adeptes de la nourriture saine (18).

Le sésame contient également des lignanes comme la sésamine (19). Les lignanes sont connus pour être des phytoestrogènes et avoir des propriétés antioxydantes. En effet, la sésamine contenue dans les graines, et donc dans l'huile de sésame, est dégradée en entérolactone par les bactéries de la flore intestinale. L'entérolactone, en tant que phytoestrogène, peut moduler l'activité des œstrogènes en interagissant avec les récepteurs aux œstrogènes. Cela pourrait avoir un intérêt dans la recherche concernant la prévention et le traitement des cancers ainsi que dans la gestion des symptômes de la ménopause.

L'utilisation du sésame est en pleine expansion au niveau mondial. Il est très présent dans la culture asiatique et est également très répandu dans les pays d'Europe et aux Etats-Unis. Il est fondamental que les personnes allergiques au sésame connaissent les divers produits pouvant en contenir sous ses différentes formes. Le sésame fait partie des allergènes émergents au niveau mondial.

*Les listes (non-exhaustives) ci-dessous n'ont pas vocation à cibler une marque en particulier ou à faire de la publicité mais servent uniquement dans un but de prévention et d'identification des produits contenant du sésame ou ses dérivés pour les personnes à risque allergique.*

Listes non exhaustives des produits pouvant contenir du **sésame** :

- Dans l'alimentation :
  - La graine et l'huile de sésame sont traditionnellement très utilisées dans la cuisine orientale en Chine, au Japon, en Australie, au Moyen-Orient, en Syrie, en Israël et au Liban. Le sésame est également utilisé sous forme de pâte, obtenue à partir de sésame broyé et portant les noms suivants : **Tehina, Tahini, Tahiné ou Tahina**. Cette pâte va servir notamment à la préparation de l'**Houmous** et du **Baba Ganousch**. On le retrouve également dans le **Zaatar** qui est un mélange parfumé contenant des graines de sésame, ainsi que dans le **Halva**, une pâtisserie très sucrée contenant de la purée de sésame. Au Japon, sous forme de **Gomashio** c'est-à-dire un condiment au sésame grillé et au sel pour relever le goût des aliments. En Chine, on retrouve le sésame dans les nouilles, les fondues, les raviolis.



- Dans la cuisine occidentale, on retrouve le sésame dans le pain, les bretzels les crackers, les chips, les biscuits apéritifs, les gressins, les barres de céréales, les biscottes, les barres protéinées, certaines sauces pour salade, dans la panure (de poisson, de viande, de beignet). Dans les boulangeries et pâtisseries depuis quelques décennies, le sésame est utilisé en décoration, mais aussi pour sa saveur et son aspect nutritionnel. On le trouve également à l'état de traces éventuelles dans de nombreux aliments (dont certains chewing-gums).
- Dans l'industrie pharmaceutique, **l'huile de sésame** fait partie des **excipients à effets notoires** (réactions allergiques) présents dans les **médicaments** suivants (20) (21) :
  - HALDOL DECANOAS® (22) solution injectable IntraMusculaire (IM) huileuse, qui est un médicament de la famille des neuroleptiques, utilisé comme traitement dans la schizophrénie et autres psychoses.
  - UN-ALFA® qui est un dérivé de la Vitamine D utilisé pour les carences de vitamine D, les problèmes osseux comme le rachitisme et les troubles de la calcification.
  - CALENDORON® crème qui est un protecteur cutané dans le traitement homéopathique des plaies et des brûlures.

D'après le Handbook of pharmaceuticals excipients 8<sup>ème</sup> édition, l'excipient « huile de sésame » est utilisée dans les formulations pharmaceutiques comme solvant dans les préparations injectables intramusculaires et sous-cutanées. Il peut aussi être utilisé dans les formulations de suspension et d'émulsions.

- Dans les **compléments alimentaires**, le sésame y est présent sous diverses formes :
  - ECOPHANE® en comprimés est utilisé dans l'entretien des phanères. Le sésame y est présent sous forme d'**hydrolysats de protéines de sésame**.
  - PROTIBIS® galettes (hyperprotidique et hypercalorique) utilisé comme produit de nutrition orale, il peut contenir des traces éventuelles de sésame.
  - EA PHARMA Granio+ ménopause® contient de l'extrait de sésame (sésamine) et est utilisé sous forme de comprimés pour aider les femmes concernées par la période de ménopause.

- Dans les cosmétiques et dans les produits de massage et de détente musculaire sous forme d'huile de sésame (soins de peaux, du visage, des cheveux, de massage) :
  - Huile absolue de PATYKA®
  - Shampoing nourrissant source essentielle® de L'Oréal®
  - Shampoing doux par les magasins U®
  - Shampoing concentré de nutrition de DESSANGE®
  - Huile Prodigueuse de NUXE® (sous réserve de la variation régulière de sa composition au cours des années avec ou sans sésame)
  - Dans des gammes de produits CAUDALIE®, l'huile de sésame y est utilisée pour ses propriétés nourrissantes et de protection cutanée : huile divine, soin corps nourrissant, gommage divin, huile solaire.
  - Crème à l'arnica et Calendula de WELEDA®
  - BAUME BLANC® pour soulager les symptômes en lien avec les piqûres d'insectes.
  - BAUME ROUGE® utilisé pour les douleurs musculaires et articulaires.

## 2. Mécanisme d'action et physiopathologie de l'allergie

### a. Organes lymphoïdes primaires et secondaires (2) (23) (24)

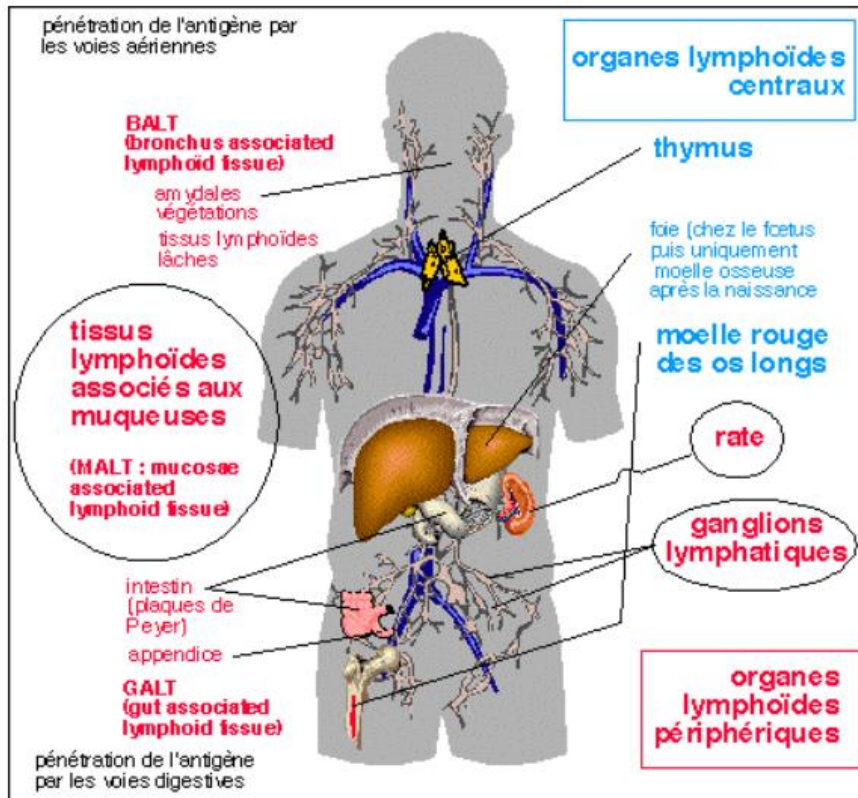


Figure 1 : les différents organes lymphoïdes au niveau de l'organisme et leur localisation (25)

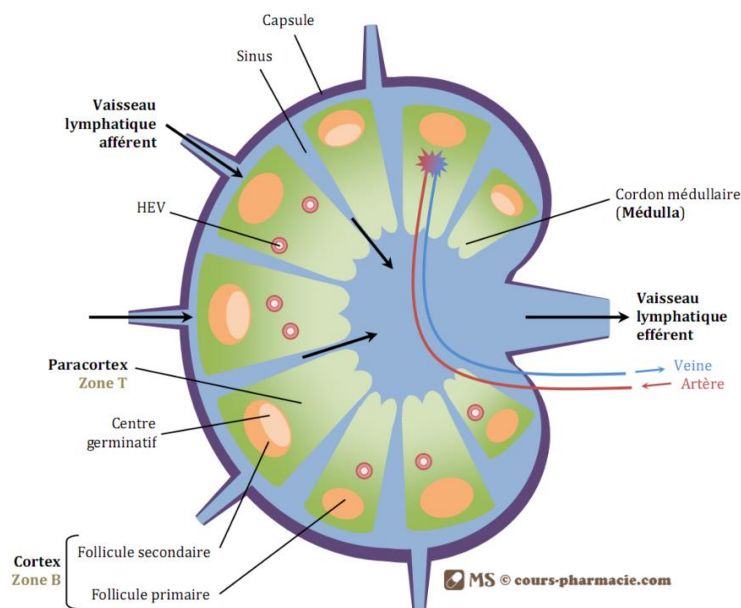
Les **organes lymphoïdes primaires** sont la moelle osseuse et le thymus (Figure 1) :

- La **moelle osseuse rouge** des os longs et plats est le lieu privilégié de l'hématopoïèse et donc de la leucopoïèse, à partir d'une Cellule Souche Multipotente (CSH). Dans la moelle, se trouvent les lymphocytes B, les cellules NK, ainsi que des cellules stromales en support des différentes étapes de maturation des cellules du système immunitaire. En son sein, se déroulent les étapes de maturation et l'acquisition des récepteurs des lymphocytes B. Au cours de leur maturation, les lymphocytes B évoluent vers le centre de la moelle et à proximité du sinus veineux qui permettra leur migration systémique future.
- Le **thymus** est un organe bilobé se situant dans le médiastin, c'est-à-dire dans la cavité thoracique. Le thymus se développe de façon importante jusqu'à la puberté, puis décroît jusqu'aux environs de trente ans chez l'homme. Il s'agit du lieu de maturation

des lymphocytes T, après la migration de leurs progéniteurs à partir de la moelle osseuse vers le thymus. C'est-à-dire qu'au sein du thymus, se trouvent les thymocytes (lymphocytes T en cours de maturation) ainsi que des cellules dendritiques, des cellules épithéliales corticales ou médullaires (rôle de soutien) et des macrophages. L'avancée de cette maturation débute de la zone corticale (externe) vers la zone médullaire (interne).

Les **organes lymphoïdes secondaires** sont les ganglions, la rate, le Tissu Lymphoïde Associé aux Muqueuses (MALT), les amygdales palatines, les végétations adénoïdes (Figure 1). Ils sont en lien avec les cellules provenant des organes lymphoïdes primaires.

- Les **ganglions** lymphatiques ont un aspect arrondi et ont une population de 500 à 1000 ganglions chez l'Homme. Ils sont présents en plusieurs points de l'organisme afin d'établir une surveillance immunitaire efficace. Ils permettent la filtration de la lymphe/du liquide interstitiel et la rencontre avec des antigènes solubles ou liés aux cellules présentatrices d'antigènes. Les ganglions possèdent un système lymphatique afférent ainsi qu'un seul vaisseau lymphatique efférent (Figure 2). Ils font partie intégrante de l'immunité adaptative. En effet, en leur sein, les lymphocytes T et leurs cellules présentatrices d'antigènes sont situés au niveau du paracortex (zone T). Les lymphocytes B sont situés au niveau du cortex (zone B). Au centre, au niveau du sinus, se trouvent des macrophages, des plasmocytes ainsi que des lymphocytes B mémoires.

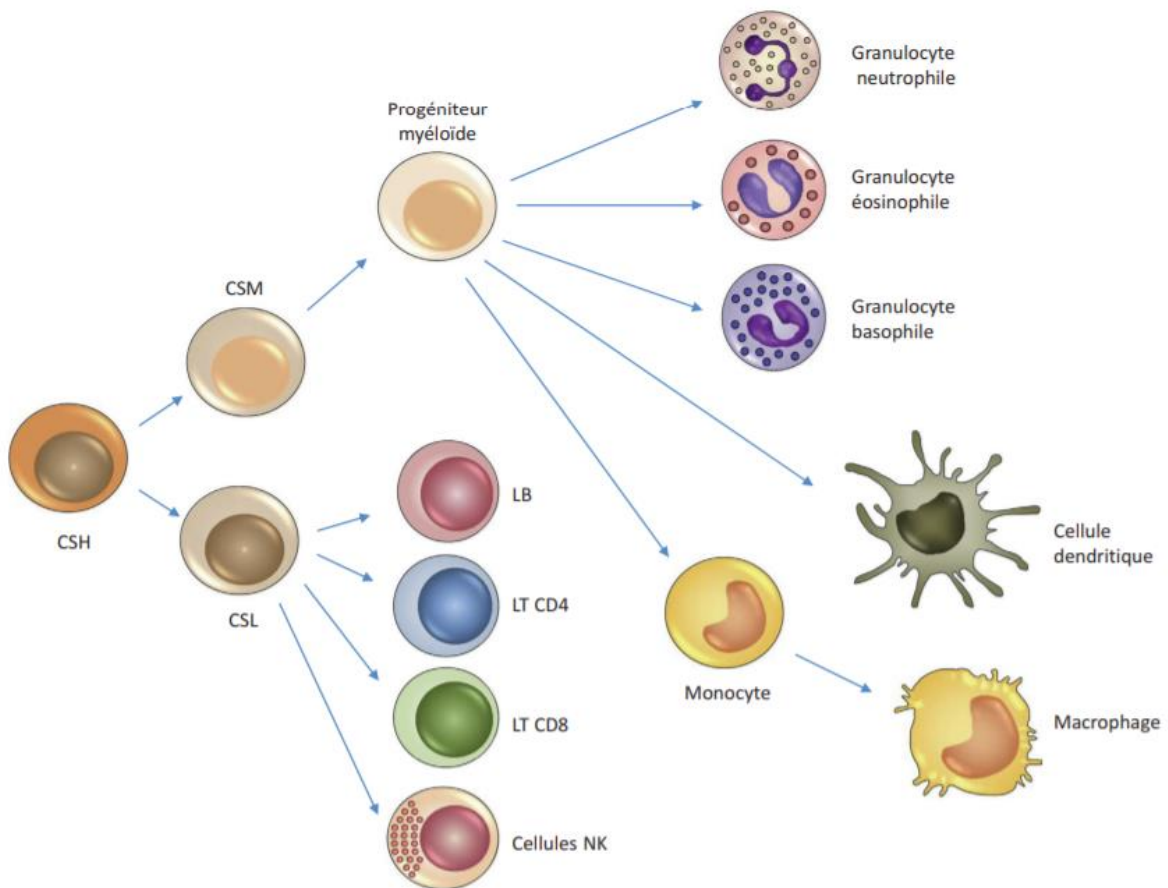


*Figure 2 : composition du ganglion lymphatique (23)*

- La **rate** est un organe volumineux et ovale localisé anatomiquement au niveau de l'hypocondre gauche. Cet organe lymphocytaire secondaire est très vascularisé, permettant ainsi un échange important avec le sang et donc sa surveillance immunitaire à l'échelle de l'organisme. La rate contient des macrophages participant à la régulation de la population d'hématies au niveau de la pulpe rouge. Dans une moindre mesure, au niveau de la pulpe blanche, se trouve des lymphocytes B en périphérie (zone B) et des lymphocytes T au centre (zone T).
- Le **Tissu Lymphoïde Associé aux Muqueuses** (MALT) représente environ 80% de la masse de tissu lymphoïde dans l'organisme. Sa structure et sa localisation sont variées, afin d'assurer un rôle de protection contre les antigènes au niveau des points d'entrée épithéliaux (interface avec environnement). Au niveau de l'intestin, il est nommé GALT pour Gut Associated Lymphoid Tissues, et BALT au niveau de l'appareil respiratoire pour Bronchus Associated Lymphoid Tissues.

b. Définitions, rôles et localisations des cellules du système immunitaire  
(2) (23) (26)

Dans la moelle osseuse, l'hématopoïèse, et plus précisément la **leucopoïèse**, est à l'origine de la différenciation et de la production des cellules du système immunitaire (Figure 3). Ces cellules immunitaires ont un rôle fondamental dans **l'allergie IgE-dépendante**, et donc dans l'allergie au **sésame** et à ses dérivés. A partir d'une cellule souche hématopoïétique dans la **moelle osseuse** des os longs comme le fémur et l'humérus, a lieu une différenciation en cellule souche myéloïde puis en cellule myéloïde progénitrice. La lignée myéloïde permet une différenciation en diverses cellules immunitaires telles que les granulocytes c'est-à-dire les polynucléaires basophiles, les polynucléaires éosinophiles et les polynucléaires neutrophiles. La lignée myéloïde permet également une différenciation en cellules dendritiques ou en monocytes puis en macrophages. De plus, à partir de la cellule souche hématopoïétique, a lieu la différenciation en cellule souche lymphoïde. La lignée lymphoïde permet une différenciation en lymphocytes B (LB), lymphocytes T (LT) et Natural Killer (NK).



*Figure 3 : la leucopoïèse (2)*

### i. Granulocytes (27) (28) (29)

Les granulocytes regroupent les polynucléaires neutrophiles, basophiles et éosinophiles.

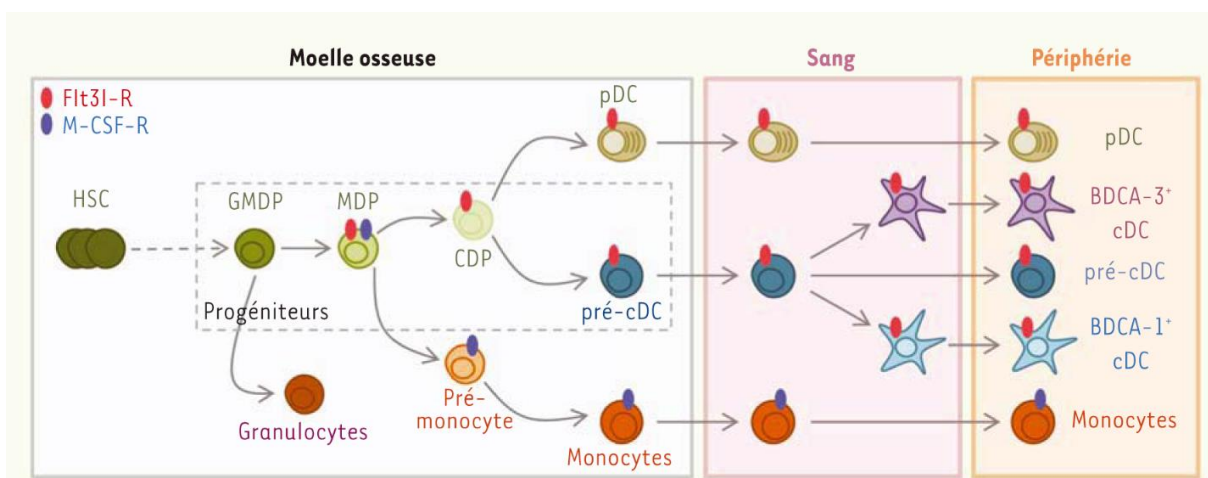
- **Polynucléaire basophile** : cette cellule possède un noyau bilobé et représente environ 2% des leucocytes sanguins. Dans son cytoplasme, elle possède de nombreuses granules contenant de l'histamine ainsi que des éléments acides cytotoxiques et des éléments pro-inflammatoires. Elle intervient dans les réactions d'hypersensibilité c'est-à-dire qu'elle joue un rôle dans **l'allergie IgE-dépendante**. En effet, ces cellules possèdent à leur surface des récepteurs aux fractions constantes des Immunoglobulines E (IgE). Le **mastocyte** est son équivalent dans les tissus et les muqueuses avec une action anti-infectieuse et intervenant également dans les réactions d'hypersensibilité.
- **Polynucléaire éosinophile** : cette cellule possède un noyau bilobé et représente environ 1% des leucocytes sanguins. Dans son cytoplasme orangé, elle possède des granules contenant des éléments cytotoxiques basiques et des éléments

pro-inflammatoires. Sa population est plus importante dans les tissus. Elle intervient dans les réactions antiparasitaires ainsi que dans les réactions d'hypersensibilité donc dans l'allergie IgE-dépendante.

- **Polynucléaire neutrophile** : cette cellule possède un noyau polylobé et est la cellule immunitaire la plus répandue dans le sang. Elle possède également des granules contenant des enzymes dans son cytoplasme ainsi que des capacités de phagocytose. En tant que cellule de l'immunité innée, elle est l'une des premières cellules à se rendre dans les tissus où ont lieu une infection ou une inflammation.

ii. Cellules dendritiques (30) (31) (32) (33) (34) (35)

Le terme de cellule « dendritique » vient du grec « dendron » qui veut dire arbre. Dans la moelle osseuse, ont lieu le développement et la différenciation des cellules dendritiques (Figure 4). A partir des cellules souches hématopoïétiques, se fait la différenciation en progéniteur des cellules myéloïdes puis en progéniteur GMDP (progéniteur des granulocytes, monocytes, cellules dendritiques) puis en progéniteur MDP (progéniteur monocyte et cellule dendritique) puis en progéniteur CDP (progéniteur commun aux différentes cellules dendritiques) puis évolue en précurseurs pre-cDC (précurseur des cellules dendritiques conventionnelles ou myéloïdes). Enfin, ces derniers migrent de la moelle osseuse vers la circulation sanguine et vers les organes lymphoïdes secondaires où se fait la maturation des **cellules dendritiques conventionnelles/myéloïdes** (celles qui ont un lien direct avec l'allergie IgE-dépendante).



*Figure 4 : différenciation et développement des cellules dendritiques humaines (35)*

- Les **cellules dendritiques immatures** ont un rôle de sentinelle au niveau de la peau (épiderme), de la muqueuse digestive et de la muqueuse respiratoire. Lorsque ces sentinelles détectent la présence d'un antigène (par exemple un allergène de **sésame**), elles exercent leur capacité d'internalisation de ces divers antigènes (immunité innée) par des mécanismes de phagocytose, pinocytose ou endocytose via leurs récepteurs. Les allergènes se retrouvent donc dans des endosomes. Les cellules dendritiques possèdent des récepteurs à leur surface appelés **Toll Like Receptor** (TLR) faisant partie de la famille des Pattern Recognition Receptor (PRRs).
- Puis, les cellules dendritiques peuvent devenir des **cellules dendritiques matures** c'est-à-dire des **cellules présentatrices d'antigènes** (CPA) intervenant dans l'immunité adaptative. C'est-à-dire que les cellules dendritiques vont subir une réorganisation de leur cytosquelette et ainsi présenter des dendrites c'est-à-dire des prolongations cytoplasmiques. Elles possèdent alors à leur surface un **complexe majeur d'histocompatibilité de classe II** (CMH II), ou système HLA (Human Leukocyte Antigen) chez l'homme, qui permet de présenter un antigène, ici le **sésame** ou ses peptides/molécules apparentées, aux **lymphocytes T CD4 + naïfs** via le **récepteur TCR** présent à leur surface (passage à l'immunité adaptative).

### iii. Monocytes/Macrophages

Les **monocytes** présentent un cytoplasme granuleux contenant des enzymes et sont peu nombreux dans le sang. Etant mobiles dans le sang et ayant un rôle de sentinelle, ils peuvent se fixer sur les parois vasculaires, et ainsi, pénétrer dans les tissus. Les monocytes deviennent alors des **macrophages**. Ces cellules possèdent des récepteurs TLRs sur leur membrane tout comme les cellules dendritiques.

Ces cellules ont pour rôle de phagocyter les antigènes, cellules ou débris. Elles peuvent également avoir un rôle de **cellules présentatrices d'antigène** (CPA) au même titre que les cellules dendritiques et font donc le lien avec l'immunité adaptative.

### iv. Cellules natural killer

Les **cellules Natural Killer** (NK), issues de la lignée lymphoïde, sont des cellules cytotoxiques présentes dans le sang et les organes lymphoïdes secondaires. Elles agissent en ciblant les cellules infectées ou endommagées, par les Immunoglobulines G (IgG) à leur surface ou par



activation/inhibition lorsque le CMH de type 1 de la cellule cible n'est plus lié au récepteur de la NK. Ensuite, les NK peuvent détruire ces cellules cibles. Les NK font partie de l'immunité innée.

#### v. Lymphocytes T (2) (23)

L'appellation **lymphocytes T** (LT) vient du **Thymus** qui est l'organe lymphoïde secondaire dans lequel a lieu leur maturation. Dans le thymus a également lieu la sélection des LT en testant leur affinité (reconnaissance) lors d'interactions avec les cellules dendritiques par exemple au niveau de leur CMH et associés à leurs peptides. Si l'affinité pour les CMH I et CMH II est trop forte ou nulle, alors les lymphocytes T seront éliminés par le biais des macrophages. En revanche, si l'affinité est importante (mais pas trop forte) pour les CMH I et CMH II associés à leurs peptides, alors les lymphocytes T seront sélectionnés et poursuivront leur maturation finale.

Les LT ont un rôle fondamental dans la réponse immunitaire adaptative spécifique et dans **l'allergie IgE-dépendante** au sésame et à ses dérivés. Le lymphocyte T contient un noyau de taille assez importante par rapport à son cytoplasme. Celui-ci ne contient pas de granulation. Les lymphocytes T possèdent à leur surface plusieurs éléments : les **récepteurs membranaires TCR** (T-Cell Receptor) qui permettent leur distinction, des immunoglobulines, des sélectines, des récepteurs pour les cytokines, des récepteurs pour les intégrines, ainsi qu'un marqueur de cluster de différenciation comme **CD 4** (cluster de différenciation 4) ou CD 8 (cluster de différenciation 8). Les TCRs sont des hétérodimères possédant une région variable et hypervariable permettant la reconnaissance de l'antigène le plus souvent sous forme de peptide présenté via le CMH de la CPA. Le CMH interagit avec le TCR-2 du LT CD4+ dans l'allergie IgE-dépendante.

Les lymphocytes T peuvent évoluer en **T helpers** (Th) c'est-à-dire en T auxiliaire (voie CD4+) ou en T cytotoxique (voie CD8+) ou en T régulateur (Treg). Les T helpers participent à la structuration de la réponse immunitaire par la sécrétion ou la réception de cytokines ou par des mécanismes intercellulaires avec notamment les lymphocytes B et les CPA. Les lymphocytes T ont la capacité de créer des cellules mémoires afin de réagir rapidement et spécifiquement lors de la prochaine rencontre avec un antigène déjà connu.

vi. Lymphocytes B / Plasmocytes (2) (23)

L'appellation **lymphocyte B** (LB) vient de la **B**ourse de Fabrice qui est l'organe de maturation des LB chez les oiseaux. Dans la moelle osseuse, à partir de la cellule souche lymphoïde, a lieu une différenciation en cellule pro-B au niveau de laquelle se produit un réarrangement des gènes codant pour la chaîne lourde (VDJ) sur les chromosomes. Puis, la cellule pro-B évolue en cellule pré-B au niveau de laquelle se produit un réarrangement des chaînes légères. La cellule pré-B évolue en cellule B immature qui pourra désormais exprimer les Immunoglobulines M (IgM). Enfin, celle-ci évolue en lymphocyte B mature qui exprime les IgM et IgD et possède à sa surface un récepteur appelé **récepteur des cellules B** (BCR). Chaque lymphocyte B exprime un type unique de BCR pouvant reconnaître un épitope d'un antigène, d'où l'importance de l'expansion clonale des lymphocytes B et leurs réarrangements géniques afin de pouvoir reconnaître un panel important d'antigènes. Cela permet d'obtenir une spécificité et une efficacité les plus fortes possibles entre l'immunoglobuline et son antigène. Il existe plusieurs isotypes d'immunoglobulines via une variation au niveau de leur fraction constante : IgM, IgD, IgG, IgA, IgG et IgE (Figure 5). Les immunoglobulines reconnaissent donc le même antigène via leur fraction variable. Les IgM sont les premières immunoglobulines à être exprimées. Cela s'explique par le positionnement de leur gène sur la fraction constante en amont des autres, le suivant est celui des IgD. Les immunoglobulines sont nommées BCR au niveau de la membrane des lymphocytes B et Anticorps dans la circulation (sous forme soluble).

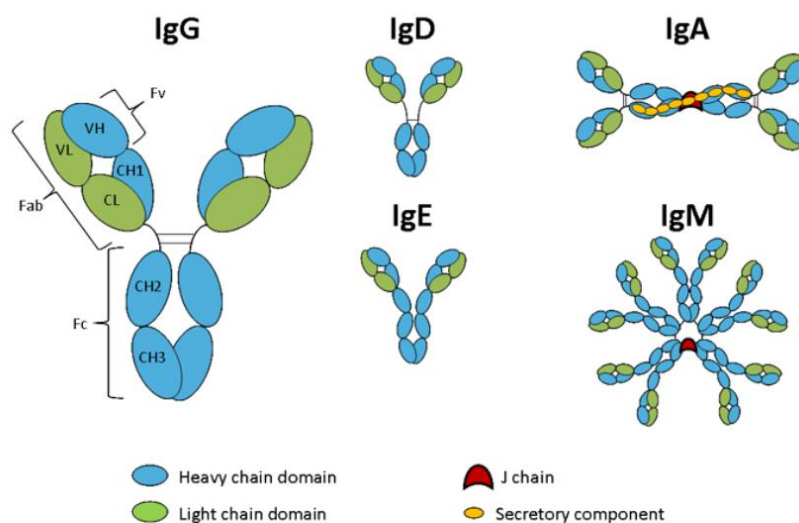


Figure. Immunoglobulin isotypes.  
Schematic representation of the five immunoglobulin classes or isotypes in mammals.

Figure 5 : les différents isotypes d'immunoglobulines (36)

Les lymphocytes B matures naïfs migrent via la circulation dans les organes lymphoïdes secondaires, c'est-à-dire les ganglions lymphatiques, au niveau desquels ils rencontrent les antigènes. Lorsque le BCR se lie à son antigène spécifique, cela engendre un signal qui active les mécanismes de modifications à l'origine de la diversité des immunoglobulines et à l'augmentation de la spécificité du BCR pour son antigène. Enfin, lorsque le lymphocyte B est différencié en **plasmocyte** lorsque les réarrangements cellulaires et géniques ont eu lieu, et il est désormais capable de produire des anticorps en grande quantité.

Afin de veiller à cette **diversité** et à cette **spécificité** au sein de la population des lymphocytes B, plusieurs mécanismes peuvent avoir lieu. Il existe le mécanisme d'**hypermutation somatique**, qui comme son nom l'indique, introduit des mutations ponctuelles dans les fractions variables du BCR. Il existe également le mécanisme de la **commutation de classe** d'une séquence codante pour l'IgM en une autre séquence codante pour un autre isotype d'immunoglobuline.

Dans l'**allergie au sésame**, la voie d'intérêt est le mécanisme permettant la synthèse et la libération d'**IgE**. Cela a lieu dans le centre germinatif des follicules secondaires des ganglions lymphatiques et dépend de l'activation des lymphocytes T. Le lymphocyte B peut avoir un rôle de CPA pour les lymphocytes T afin d'interagir et de réguler la production d'anticorps. Enfin, les lymphocytes B (tout comme les lymphocytes T) ont la capacité de créer des cellules mémoires afin de réagir rapidement et spécifiquement lors de la prochaine rencontre avec un antigène.

#### vii. **Immunoglobuline E (IgE) (2) (4)**

**L'Immunoglobuline E (IgE)** est synthétisée par les plasmocytes (lymphocytes B différenciés). Structuellement, l'IgE est un monomère possédant 2 chaînes lourdes (dont 4 domaines constants CH et 1 domaine variable VH) et 2 chaînes légères (dont 1 domaine constant CL et 1 domaine variable VL). L'IgE possède un site de liaison au récepteur (Fc ou Fragment cristallisable) mais aucun site pour le complément et elle ne traverse pas la barrière foeto-placentaire. L'IgE possède un site de fixation à l'antigène (Fab ou Fragment Antigen Binding) qui permet donc la **fixation du sésame ou de ses dérivés protéiques**. Tout comme l'IgM, l'IgE possède 2 domaines de chaînes lourdes en plus par rapport aux autres immunoglobulines.

Chez l'Homme, la concentration d'IgE (soluble/libre) est physiologiquement rare dans le sérum ( $\leq 200$ UI/mL chez l'adulte) avec une demi-vie de 2,5 jours. Les IgE sont préférentiellement fixées à la surface des basophiles et des mastocytes avec une demi-vie des IgE fixées de quelques semaines à quelques mois. Ainsi, chez les personnes ayant une **l'allergie au sésame IgE-dépendante**, la concentration d'IgE augmente dans le sang ainsi que dans les tissus. L'IgE a un rôle important dans les symptômes de l'allergie comme l'eczéma atopique ou l'asthme (rôle pathologique). L'IgE a également un rôle contre les helminthes (rôle physiologique).

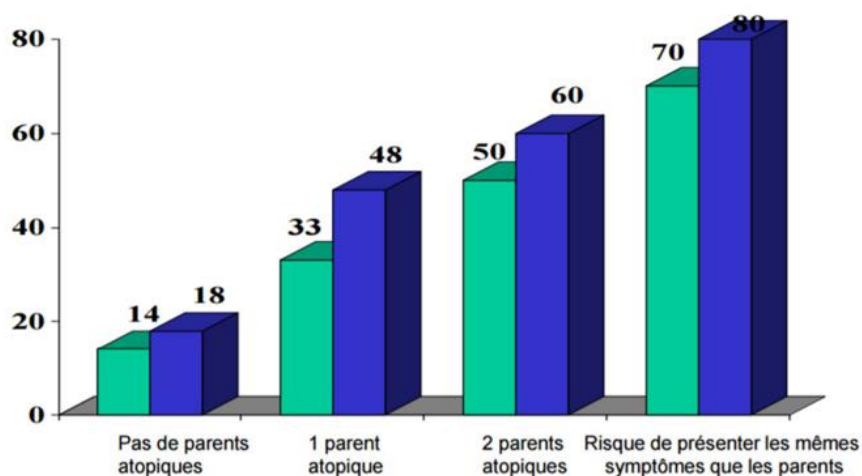
### c. Mécanisme d'action de l'allergie au sésame

#### i. Prédisposition à l'allergie : l'atopie (4) (37) (38) (39) (40)

L'**atopie** correspond à une prédisposition génétique d'un individu au développement d'une réaction d'hypersensibilité immédiate ou allergie IgE-dépendante (via la voie des Th2 et des IgE). Les pathologies telles que l'allergie alimentaire au sésame, l'asthme, la rhinite, la dermatite atopique peuvent être favorisées par l'existence d'un terrain atopique chez l'individu.

Lors des études réalisées sur les **familles**, il a été mis en évidence que (Figure 6) :

- Si aucun des deux parents ne présente d'allergie, alors l'individu a 15% de risque ou de probabilité d'être atopique. Ce qui correspond à la prévalence de l'atopie dans la population générale.
- Si 1 parent présente une allergie, alors l'individu a 25 à 30% de risque d'être atopique.
- Si les 2 parents présentent une allergie, alors l'individu a 50 à 60 % de risque d'être atopique.



*Figure 6 : le risque allergique en fonction du terrain atopique des individus* (39)

Lors des études réalisées sur les **fratries** avec parents atopiques, il a été mis en évidence que :

- 40% des enfants non-jumeaux ou jumeaux dizygotes présentent tous les deux un terrain atopique
- 70 à 90% des juments monozygotes élevés ensembles présentent un terrain atopique
- 45 à 65% des jumeaux monozygotes élevés séparément (car parents divorcés ou autre) présentent tous les deux un terrain atopique.

Le profil **généétique** du patient est donc un élément clef dans le développement de l'allergie IgE-dépendante. De plus, les résultats des études réalisées sur les fratries montrent que l'allergie peut être multifactorielle avec une influence importante de l'**environnement**. En effet, les jumeaux monozygotes élevés séparément ont été exposés différemment aux allergènes de leur environnement, à la pollution et ont des habitudes alimentaires différentes. D'un point de vue génétique, un lien a été mis en évidence entre quelques gènes et le développement de l'allergie IgE-dépendante. Au niveau chromosomique, des marqueurs ou groupe de gènes candidats ont été mis en évidence. Ces marqueurs peuvent coder pour des cytokines, des systèmes enzymatiques ou des récepteurs impliqués dans la physiopathologie de l'allergie (polymorphisme des gènes) :

- Au niveau du chromosome 5 : gènes codant pour des interleukines (IL-4, IL-5), des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques et des récepteurs aux glucocorticoïdes
- Au niveau du chromosome 6 : gènes HLA de classe II (complexe d'histocompatibilité de classe II) et gènes du Tumor Necrosis Factor (TNF)
- Au niveau du chromosome 11 : gènes codant pour la chaîne  $\beta$  du récepteur Fc $\epsilon$ RI
- Au niveau du chromosome 12 : gènes pour l'Interféron  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )
- Au niveau du chromosome 14 : gènes V $\alpha$ / $\beta$  du TCR (récepteur des lymphocytes T)
- Au niveau du chromosome 16 : gènes codant pour le récepteur à l'interleukine 4 (IL4-R)

De plus, une mutation génétique de type perte de fonction au niveau du gène codant pour la protéine filaggrine (40) peut avoir un impact sur la porosité de la barrière cutanée. Et, donc cette mutation peut être liée à l'exposition de l'organisme à l'allergène dans le cadre de l'allergie alimentaire, l'asthme et la dermatite atopique.

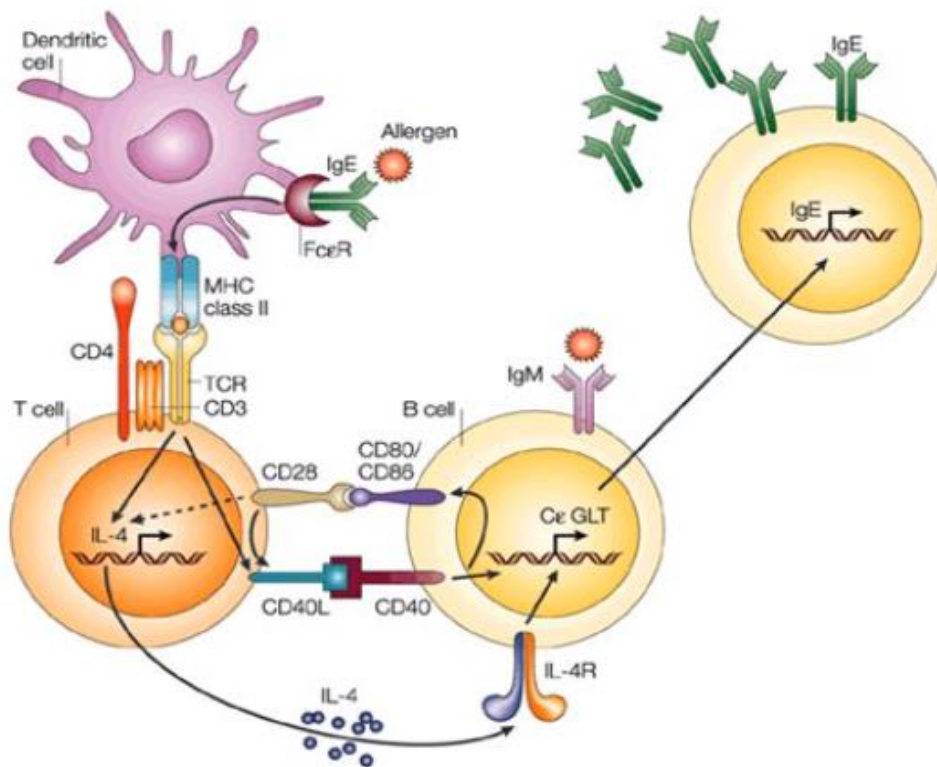
## ii. L'allergie au sésame IgE-dépendante (2) (4) (41)

L'allergie immédiate IgE-dépendante se déroule en 2 phases successives.

La première phase correspond à la **phase de sensibilisation** (asymptomatique) :

- Elle débute par un contact avec la source allergénique comme le **sésame et ses dérivés**. Ces allergènes passeront la barrière épithéliale au niveau de la muqueuse digestive dans le cadre de l'allergie alimentaire, ou la barrière cutanée ou la muqueuse respiratoire. Le sésame est une source allergénique possédant plusieurs allergènes

**majeurs** en son sein, c'est-à-dire que ces épitopes sont reconnus par les IgE par plus de 50% des patients qui sont allergiques. Parmi ces dérivés du sésame, certains allergènes/composants sont catégorisés comme **mineurs**, c'est-à-dire que leur épitope est reconnu par les IgE par moins de 50% des patients qui y sont allergiques.



*Figure 7 : les interactions entre une cellule présentatrice d'antigène, un lymphocyte T CD4+ évoluant en Th2 et un lymphocyte B évoluant en plasmocyte lors de l'allergie IgE-dépendante*

(42)

- Puis, l'allergène est pris en charge par les cellules dendritiques. La maturation des cellules dendritiques a donc lieu, elles se transforment en **cellules présentatrices d'antigène** qui présentent à leur surface le **CMH II associé à son peptide allergénique**. Les CPA migrent alors vers les ganglions lymphatiques dans le paracortex (zone T).
- Dans les ganglions lymphatiques, la cellule présentatrice d'antigène va interagir avec le **lymphocyte T CD4+ naïf** dans le but d'activer ce dernier (Figure 7). Cette activation est possible par l'existence de **3 signaux** différents. Le **premier signal** est l'interaction spécifique entre le TCR du lymphocyte T CD4+ naïf avec le complexe CMH II/peptide

allergénique de la CPA (cellule dendritique). Le **deuxième signal** (signal de co-stimulation) correspond à l'interaction entre la protéine CD 28 exprimée à la surface du lymphocyte T CD4+ avec les molécules/ligands CD80 et CD86 issus de la CPA. Le **troisième signal** correspond à un signal cytokinique permettant l'orientation de la réponse effectrice par le biais de la différenciation du lymphocyte CD4+ en lymphocytes T effecteurs tels que lymphocyte T helpers 1 (Th1), Th2, Th17 ou Lymphocyte T régulateur (Treg). Dans l'allergie IgE-dépendante, la cytokine libérée préférentiellement par la CPA est l'InterLeukine-4 (**IL-4**) orientant la différenciation en lymphocytes **Th2**. Pour réussir l'activation des LT CD4+, l'interaction entre le LT et la CPA doit être forte, prolongée et renforcée par la présence du marqueur CD4 du LT à proximité du CMH/peptide. Le LT CD4+ activé sécrète alors de l'Interleukine-2 (IL-2). Cette IL-2 a une importance majeure dans la prolifération des lymphocytes, ce qui permet de former des clones de LT CD4+ portant le même TCR spécifique de l'allergène à leur surface. Ces clones se différencient (polarisation) également en Th2. La voie de prédilection de l'allergie IgE-dépendante est la voie Th2.

- En parallèle, l'allergène rejoint les ganglions lymphatiques par la lymphe jusqu'aux macrophages situés dans le sinus. Les macrophages présentent ensuite l'allergène au **lymphocyte B** qui reconnaît son allergène spécifiquement par le biais de son BCR.
- Ensuite vient la coopération entre le lymphocyte Th2 et le lymphocyte B, qui sont tous les deux spécifiques du même allergène. L'activation du lymphocyte B pour sa différenciation en **plasmocyte** passe par le signal membranaire entre le ligand CD40 du LT et le CD40 du LB. Cette différenciation ou switch en plasmocyte passe également par le signal cytokinique via l'**IL-4**. En effet, l'IL-4 est sécrétée par le lymphocyte Th2 et pourra se fixer sur son récepteur sur le lymphocyte B. À la suite de ces 2 signaux, le lymphocyte B effectue une commutation de classe ou isotypique pour synthétiser l'IgE spécifique de l'allergène d'intérêt. Le LB se différencie donc en plasmocyte capable de sécréter des **IgE**.
- Enfin, les IgE (via leur fragment constant Fc) vont se fixer sur les récepteurs de forte affinité **FcεRI** (43) (44) situés à la surface des **mastocytes** tissulaires et des **polynucléaires basophiles** circulants. Cela permet de laisser la Fab libre pour que l'allergène spécifique puisse s'y fixer ultérieurement (Cf sous partie sur les IgE).



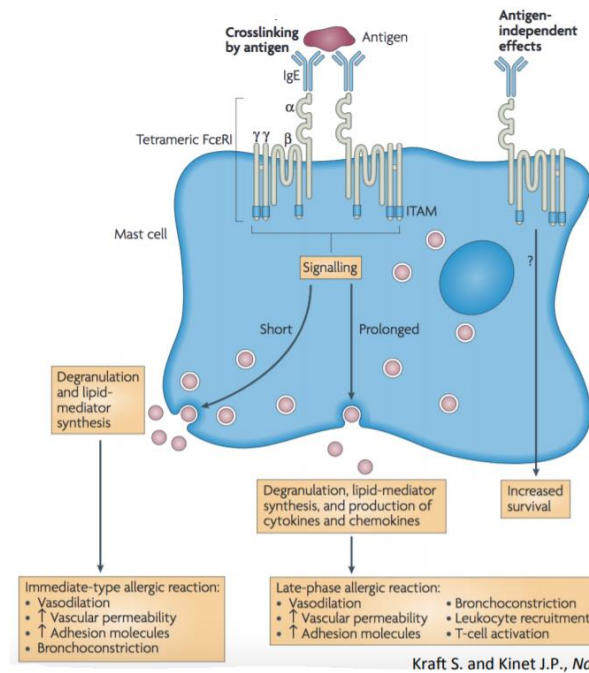
Les IgE peuvent également se fixer sur des récepteurs de plus faible affinité FcεRII (CD23). Dans ce cas, il est nécessaire que l'allergène soit lié à l'IgE. Ces récepteurs de faible affinité sont localisés à la surface des polynucléaires éosinophiles, des cellules de Langerhans, des macrophages et des lymphocytes B.

La deuxième phase de l'allergie IgE-dépendante correspond à la **phase de déclenchement** (phase effectrice). Celle-ci comprend une **phase précoce** dans laquelle les symptômes apparaissent rapidement après le nouveau contact avec l'allergène c'est-à-dire dans un délai de quelques minutes à moins d'une heure, et, une **phase tardive** qui fait suite à la phase précoce dans un délai de six à douze heures.

- La **phase précoce** (immédiate) débute lors d'un nouveau contact de l'organisme sensibilisé avec l'allergène spécifique (sésame et dérivés). Après l'ingestion de sésame et/ou un contact cutané avec le sésame où l'huile de sésame, l'allergène entre en contact avec les cellules dendritiques ainsi qu'avec les mastocytes présentant désormais à leur surface les IgE spécifiques de l'allergène. De plus, lorsque l'allergène pénètre dans le sang, il entre en contact avec les polynucléaires basophiles possédant également à leur surface les IgE spécifiques de l'allergène.

Ensuite, il y a une **reconnaissance de l'allergène multivalent par les IgE** fixées par leur fragment cristallisable Fc sur leur récepteur **FcεRI** à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles. Il est nécessaire qu'au moins deux IgE fixent le même allergène, via leur site de fixation Fab, pour déclencher un signal d'activation au niveau cellulaire. Ce mécanisme s'appelle le phénomène de **pontage**.

Le récepteur **FcεRI** (45) (44) présent à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles est un tétramère possédant un motif **ITAM** (Motif d'Activation des récepteurs Immuns basé sur la Tyrosine ou Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif) couplé à des tyrosines kinases. Une cascade de signaux cellulaires peut alors se produire. Cela entraîne la migration des granules sécrétoires vers la membrane plasmique des mastocytes (Figure 8) et des polynucléaires basophiles.



**Figure 8 : schéma récapitulatif du mécanisme d'action de l'allergie IgE-dépendante au niveau du mastocyte :** le récepteur tétramérique FcεRI de haute affinité est composé d'une chaîne α avec deux domaines extracytoplasmiques fixant les IgE (module de fixation), une chaîne β (amplification signal) et deux chaînes γ entraînant la cascade de signalisation cellulaire (module de signalisation) via son motif ITAM (44)

Cela a pour conséquence l'exocytose du contenu des granules dans la matrice extracellulaire, c'est-à-dire la **dégranulation** (Figure 9). Cette dernière entraîne la dégranulation des autres granules cytoplasmiques sans qu'il soit nécessaire de passer par le mécanisme de l'exocytose de toutes les granules.

Dans un premier temps, le contenu de ces granules sécrétoires correspond aux **médiateurs préformés** (2) (4) (46) qui sont :

- L'**histamine** (sécrétés par les mastocytes et les polynucléaires basophiles)
- La **tryptase** (uniquement sécrétée par les mastocytes)
- L'**ECF-A** (Eosinophil Chemotactic Factor of Anaphylaxis) pour facteur chimiotactique de l'Anaphylaxie des éosinophiles
- D'autres protéases (kininogénase)

Ces médiateurs préformés induisent les manifestations cliniques de l'allergie IgE-dépendante.

Le mastocyte a une capacité de régénération de son stock de granules d'environ 72h.

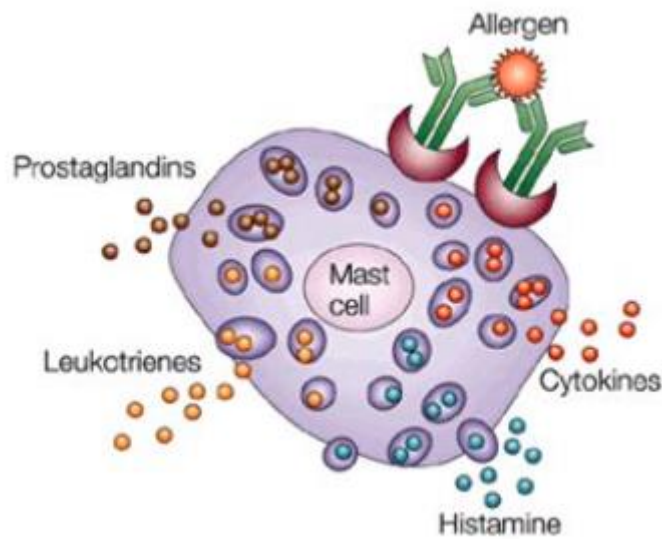


Figure 9 : mécanisme d'activation des mastocytes lors de la phase de déclenchement de l'allergie IgE-dépendante : fixation de l'allergène aux IgE par le phénomène de pontage, eux-mêmes fixés à leurs récepteurs de forte affinité  $Fc\epsilon RI$  entraînant l'activation et la dégranulation du mastocyte et donc la libération des médiateurs préformés puis de médiateurs néoformés

- La **phase tardive** de l'allergie IgE-dépendante se déroule quelques heures après la phase précoce. A la suite de la dégranulation des médiateurs préformés, se déroule la synthèse de médiateurs néoformés. En effet, la cascade de signalisation dans le mastocyte ou dans le polynucléaire basophile entraîne la synthèse d'autres médiateurs intervenant dans l'allergie. Ces **médiateurs néoformés** (2) (4) (46) sont :
  - Les eicosanoïdes (dérivés de l'acide arachidonique) comme la prostaglandine D2 (**PGD2**) issue de la voie de la cyclooxygénase et les leucotriènes C4 (**LTC4**), D4 et E4 issus de la voie de la lipoxygénase.
  - Le **PAF** (Platelet Activating Factor ou facteur d'activation plaquettaire)
  - Les cytokines pro-inflammatoires comme les Interleukines : IL-1, **IL-4**, **IL-5**, IL-6, IL-13 et TNF- $\alpha$

Ces médiateurs néoformés permettent de prolonger les effets des médiateurs libérés précédemment, et ils permettent également l'attraction d'autres cellules de l'inflammation qui infiltrent alors les tissus concernés. Ces cellules de l'inflammation

sont les polynucléaires éosinophiles en majorité, ainsi que les polynucléaires neutrophiles et les macrophages.

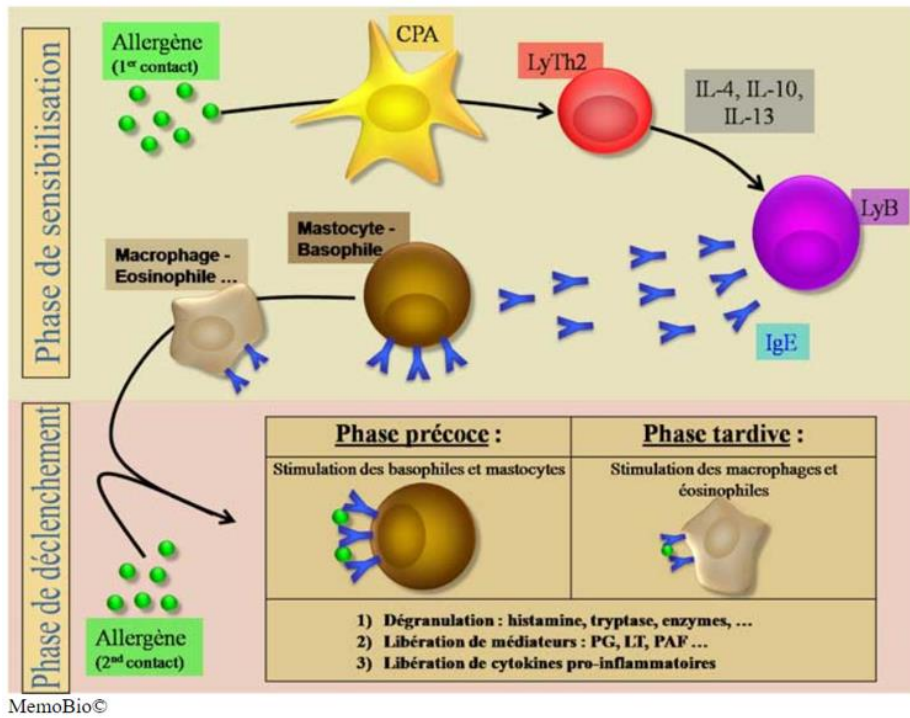
Les **polynucléaires éosinophiles** sont attirés au niveau des tissus par l'intermédiaire de l'IL-5 libérée lors de la dégranulation et également libérée par les lymphocytes Th2 (orientation en Th2 par l'IL-4). Les polynucléaires éosinophiles présentent à leur surface des récepteurs de faible affinité de type **FcεRII** (ou CD23) (47) (48). Ces récepteurs fixent les complexes immuns IgE-Ag (à la différence des récepteurs de haute affinité **FcεRI** sur les mastocytes qui fixent les IgE libres). Cela permet d'induire l'activation et la dégranulation des polynucléaires éosinophiles pouvant entraîner l'apparition de lésions tissulaires.

Les médiateurs pro-inflammatoires libérés par les polynucléaires éosinophiles (4) sont :

- La Protéine Cationique des Eosinophiles (ECP pour Eosinophil Cationic Protein)
- La Neurotoxine des éosinophiles (EDN pour Eosinophil-Derived Neurotoxin)
- La Protéine Basique Majeure (MBP ou Major Basic Protein)
- La peroxydase des éosinophiles (EPO ou Eosinophil Peroxydase)

Lors de nouvelles expositions (accidentelles) au sésame et ses dérivés, il y a de nouveau une activation des cellules dendritiques entraînant de nouveau une différenciation des lymphocytes en Th2 dont certains s'orientent en lymphocytes mémoires. De plus, les lymphocytes B se différencient de nouveau en plasmocytes augmentant la quantité d'IgE dans l'organisme. Ces IgE en plus grande quantité pourront potentiellement se fixer secondairement sur leur récepteurs **FcεRI** désormais présents à la surface des cellules dendritiques augmentant l'efficacité des cellules dendritiques dans la prise en compte de l'allergène.

Ainsi, lors des différentes étapes de l'allergie IgE-dépendante (Figure 10), une amplification des réactions du système immunitaire face à l'allergène spécifique peut avoir lieu. Cela met en évidence la difficulté et la complexité du traitement au long terme pour les patients ayant une allergie alimentaire.



*Figure 10 : schéma de synthèse des phases de sensibilisation et de déclenchement de l'allergie IgE-dépendante (52)*

d. Physiopathologie de l'allergie au sésame (12) (14) (41) (46) (49) (50) (51)

i. Effets de la libération des médiateurs au cours de la phase de déclenchement de l'allergie

Lors de la réaction allergique IgE-dépendante, différents médiateurs ont été libérés par les basophiles, mastocytes, éosinophiles et macrophages. Cette libération va induire des effets sur l'organisme, avec l'apparition de symptômes cliniquement visibles plus ou moins graves selon l'individu concerné (Figure 11).

La libération d'**histamine** dans l'organisme entraîne de nombreux effets cliniques :

- Au niveau des vaisseaux : une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire
- Au niveau des muscles lisses : une contraction des muscles, un bronchospasme, une augmentation du péristaltisme
- Au niveau des épithéliums et des muqueuses : une augmentation des sécrétions de mucus au niveau des bronches et au niveau gastrique, un prurit
- Au niveau du système immunitaire : un chimiotactisme et une activation des leucocytes
- Au niveau cardiaque : une baisse la conduction atrio-ventriculaire et une augmentation du rythme cardiaque
- Au niveau neurologique : une somnolence

L'**histamine** est un médiateur clef dans l'allergie IgE-dépendante, elle possède des récepteurs dans tout l'organisme. Les récepteurs H1 sont localisés au niveau des bronches, des vaisseaux, de la peau, de l'iléon. Les récepteurs H2 sont localisés au niveau de l'estomac et du cœur. Les récepteurs H3 sont localisés au niveau du cerveau. Les récepteurs H4 sont localisés au niveau de certaines cellules hématopoïétiques (décrit plus récemment).

Les enzymes telles que la **tryptase**, la chymase, la kininogénase entraînent une protéolyse, des effets cytotoxiques avec une altération du tissu conjonctif et de la membrane basale des vaisseaux, une augmentation de la perméabilité capillaire et un œdème.

L'**ECF-A** entraîne une attraction des polynucléaires éosinophiles et neutrophiles ainsi qu'une nécrose tissulaire.

Le **PAF** entraîne également une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire, une contraction des muscles lisses, un chimiotactisme et une activation des leucocytes ainsi qu'une arythmie cardiaque.

La **prostaglandine PGD2** entraîne une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire, une contraction des muscles lisses, un chimiotactisme et activation des leucocytes.

Les **leucotriènes LTC4 (LTD4, LTE4)** entraînent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire, une contraction des muscles lisses, un chimiotactisme et activation des leucocytes ainsi qu'une baisse de la contraction cardiaque.

Les **cytokines** et les **interleukines** permettent une communication entre les différents acteurs du système immunitaire, une vasodilatation et une cytotoxicité.

Ces différents médiateurs sont globalement libérés en quantités variables en fonction des phases de l'allergie IgE-dépendante. L'histamine et la tryptase préformées dans les mastocytes (et les basophiles uniquement pour l'histamine) sont libérées très rapidement dans l'organisme dans les minutes suivant le déclenchement de la phase précoce de l'allergie. Puis, dans la phase tardive quelques heures après le déclenchement de l'allergie, une deuxième libération d'histamine a lieu ainsi qu'une libération des médiateurs néoformés comme PGD2 et LTC4. Ces derniers permettent de prolonger l'effet de l'histamine sur l'organisme et de prolonger l'attraction des cellules du système immunitaire dans le temps. Ainsi, les effets cliniques de l'allergie IgE-dépendante s'expriment sur une période plus longue de plusieurs heures.

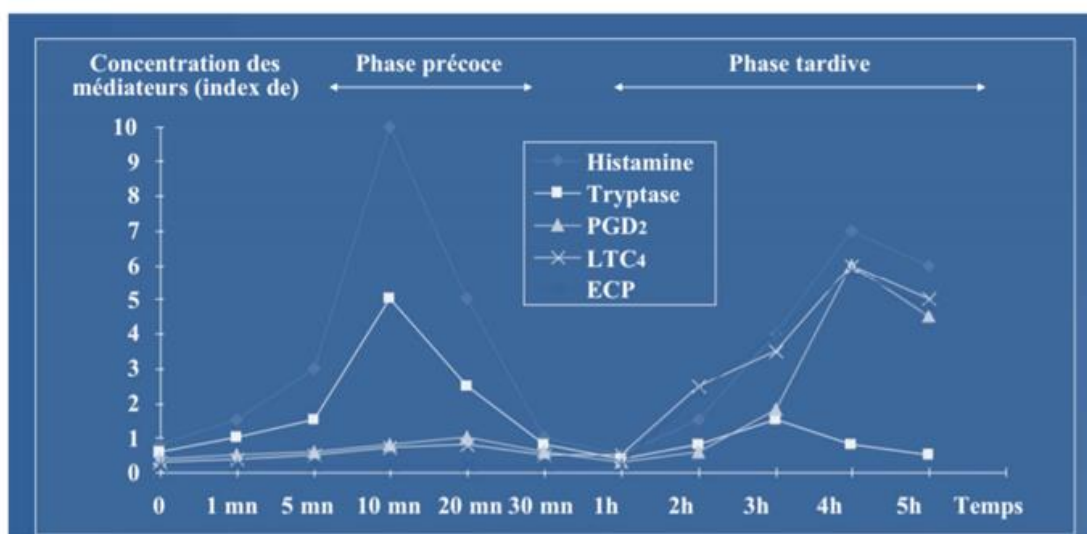


Figure 11 : graphique représentant la cinétique de médiateurs intervenants dans l'allergie IgE-dépendante (41)

ii. Symptômes et manifestations cliniques de l'allergie au sésame (12)  
(50)

L'**allergie alimentaire au sésame** entraîne des manifestations cliniques plus ou moins graves et pouvant aller de l'urticaire au choc anaphylactique en fonction de l'individu. De plus, un même individu peut présenter différents symptômes lors d'épisodes distincts de déclenchement d'allergie au sésame.

Via la libération des médiateurs de l'allergie, les différents symptômes de l'allergie au sésame IgE-dépendante qui ont été observés chez les individus allergiques au fil des années (12) sont :

- Des manifestations cliniques cutanées et au niveau de la muqueuse buccale : un érythème (rougeur), un prurit (démangeaison), une urticaire (éruption maculo-papuleuse) localisé ou sur l'ensemble du corps (Illustration 3), un gonflement des lèvres et de la langue (Illustration 4), une difficulté à avaler, une voix rauque, un picotement de la bouche ou de la gorge, une sensation de gorge serrée.



*Illustration 3 : patient présentant un urticaire (53) Illustration 4 : patient présentant un œdème labial (54)*

- Des symptômes respiratoires : une dyspnée, des bronchospasmes, une toux répétitive, une respiration sifflante, une congestion nasale, une sensation de poitrine serrée ou une sensation oppressante de la poitrine. En cas d'œdème important touchant la zone pharyngolaryngée, l'œdème de Quincke peut obstruer les voies respiratoires (Illustration 5).



*Illustration 5 : patient présentant un œdème de Quincke (55)*



- Des manifestations cliniques gastro-intestinales : des crampes épigastriques, des nausées, des vomissements, des diarrhées, des douleurs abdominales.
- Des manifestations cliniques au niveau de l'appareil cardiovasculaire : une augmentation de la fréquence cardiaque voire une tachycardie, une baisse de la pression artérielle voire une hypotension, des douleurs thoraciques, des vertiges voire des évanouissements.

**Table 3. Sesame Allergy Reaction Symptoms**

Symptom Reported	Population-Weighted Frequency, % (95% CI)		
	Convincing Allergy to Top 8 Allergens (n = 6942)	Convincing Sesame Allergy During Most Severe Reaction to Sesame (n = 251)	Physician-Confirmed, Convincing IgE-Mediated Sesame Allergy Reporting Each Symptom During Most Severe Reaction to Sesame (n = 117)
<b>Skin or oral mucosal tissue</b>			
Hives	57.9 (56.0-59.8)	71.6 (63.3-78.7)	69.5 (58.2-78.8)
Itching	59.3 (57.4-61.2)	54.9 (46.1-63.5)	57.9 (46.1-68.9)
Rash	45.0 (43.1-46.8)	30.3 (23.2-38.5)	39.1 (28.4-51.0)
Swelling	26.7 (25.1-28.4)	17.9 (11.7-26.3)	18.6 (10.9-30.0)
Lip or tongue swelling	32.7 (31.0-34.5)	26.1 (17.8-36.6)	28.6 (19.2-40.4)
Difficulty swallowing	35.5 (33.7-37.3)	20.5 (14.7-28.0)	27.5 (18.1-39.4)
Hoarse voice	17.4 (16.0-18.8)	15.5 (9.9-23.4)	18.6 (10.9-29.9)
Itchy mouth	31.7 (30.0-33.5)	19.2 (13.8-26.2)	25.8 (17.3-36.6)
Throat tightening	31.4 (29.7-33.1)	18.6 (12.6-26.6)	16.3 (9.5-26.7)
Mouth or throat tingling	21.9 (20.3-23.5)	9.7 (6.0-15.2)	13.8 (7.2-24.8)
<b>Respiratory tract</b>			
Chest tightening	22.6 (21.1-24.2)	14.1 (9.4-20.6)	15.6 (8.5-26.9)
Nasal congestion	19.5 (18.0-21.1)	13.6 (8.3-21.5)	15.8 (9.0-26.2)
Repetitive cough	15.8 (14.4-17.3)	7.1 (4.1-11.9)	8.0 (4.1-14.8)
Trouble breathing	29.0 (27.3-30.8)	22.6 (15.9-31.1)	23.1 (14.7-34.4)
Wheezing	21.8 (20.3-23.3)	7.4 (4.4-12.0)	8.5 (4.1-16.8)
<b>Gastrointestinal tract</b>			
Belly pain	36.8 (34.9-38.8)	12.8 (8.3-19.3)	18.3 (10.6-29.8)
Cramps	34.1 (32.2-36.0)	16.6 (10.7-24.9)	18.2 (10.7-29.2)
Diarrhea	35.5 (33.6-37.4)	11.2 (7.2-17.1)	13.3 (7.4-22.7)
Nausea	35.5 (33.7-37.4)	18.6 (12.3-27.1)	17.2 (10.2-27.6)
Vomiting	33.4 (31.6-35.3)	8.3 (4.8-13.9)	8.2 (3.8-17.0)
<b>Cardiovascular</b>			
Chest pain	9.7 (8.7-10.9)	11.5 (7.1-18.0)	14.6 (7.8-25.6)
Rapid heart rate	16.7 (15.4-18.1)	15.6 (9.8-23.9)	13.9 (7.4-24.5)
Fainting or dizziness	16.7 (15.3-18.2)	13.1 (8.5-19.9)	14.8 (8.0-25.7)
Low blood pressure	5.3 (4.5-6.2)	6.8 (2.9-14.8)	4.2 (1.7-10.1)

Tableau 2 : les différents symptômes possibles relevés auprès des patients allergiques au sésame ainsi que leur fréquence d'apparition (12).

Dans le Tableau 2 ci-dessus, dans la colonne de droite, il s'agit des chiffres concernant les patients allergiques au sésame avec confirmation médicale de leur allergie IgE-dépendante.

Dans la colonne du milieu ce sont les résultats concernant des patients ayant manifesté une réaction convaincante d'allergie au sésame. Ces chiffres sont comparés aux symptômes observés dans la colonne de gauche concernant les patients allergiques aux 8 principaux allergènes alimentaires reconnus aux Etats-Unis (arachide, lait, crustacés, fruits à coque, œuf, soja, poisson, blé) dont le sésame ne fait pas partie pour l'instant. Ce tableau permet d'illustrer l'étendue des symptômes de l'allergie au sésame avec une gravité des manifestations cliniques pouvant être aussi grave que celles des autres allergènes alimentaires reconnus comme majeurs aux Etats-Unis.

e. Différents stades de gravité de l'allergie au sésame IgE-dépendante  
(49) (50) (56) (57)

Les manifestations cliniques de l'allergie au sésame IgE-dépendante peuvent être plus ou moins graves en fonction de l'individu et en fonction des différents épisodes allergiques pour un même individu. Les manifestations cliniques de l'allergie au sésame sont d'apparition rapide (inférieur à 1h après le contact avec l'allergène du sésame) et peuvent aller de l'urticaire au choc anaphylactique. Le choc anaphylactique engage le pronostic vital de l'individu. L'allergie au sésame IgE-dépendante constitue donc une urgence médicale.

En cas d'anaphylaxie, il est nécessaire d'agir le plus rapidement possible en posant le diagnostic immédiatement et avec une prise en charge thérapeutique et médicale appropriée et très rapide. Il est donc fondamental de pouvoir évaluer la gravité de la réaction allergique au sésame lorsqu'elle se déclenche. Pour cela, il existe un tableau de référence comprenant 4 grades numérotés du moins grave au plus grave en fonction de la présence ou non des différents symptômes cliniques suivants (Tableau 3) :

- Le **grade I** correspond aux symptômes cutanéomuqueux comme l'urticaire avec ou sans œdème.
- Le **grade II** correspond aux symptômes cutanéomuqueux ainsi qu'aux symptômes touchant d'autres organes (urticaire avec ou sans œdème, diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, difficultés respiratoires, etc.).

- Le **grade III** correspond à une anaphylaxie avec atteinte sévère de plusieurs organes (bronchospasme, stridor, dyspnée, cyanose, trouble du rythme cardiaque, chute de la pression artérielle avec hypotension, tachycardie, etc.).
- Le **grade IV** correspond à l’anaphylaxie la plus sévère et la plus critique correspondant au choc anaphylactique avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque avec le pronostic vital du patient qui est engagé.

Grade	Symptômes
I	Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire avec ou sans œdème
II	Atteinte modérée d'au moins deux organes avec signes cutanéomuqueux, hypotension et tachycardie inhabituelles, hyperréactivité bronchique (toux, difficultés respiratoires)
III	Atteinte sévère d'au moins deux organes menaçant la vie et imposant une thérapeutique spécifique : collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme ; les signes cutanés peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle
IV	Arrêt circulatoire et/ou respiratoire

Tableau 3 : classification des manifestations anaphylactiques selon l'ANSES (agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) et selon Ring et Messmer (56) (57)

#### f. Facteurs aggravants la réaction anaphylactique (50) (58)

Les facteurs pouvant aggraver la réaction anaphylactique et présenter des difficultés de prise en charge du patient sont :

- L'âge du patient : les enfants et les adolescents ont plus de difficultés que les adultes à contrôler et à s'éduquer afin d'éviter la rencontre avec l'allergène. Les personnes âgées peuvent avoir plusieurs pathologies (cardiaques, respiratoires) aggravant les effets de la réaction anaphylactique.
- La grossesse : en cas d'anaphylaxie, le fœtus est exposé à un risque d'anoxie. La prise en charge de la femme enceinte ainsi que les traitements qui lui sont administrés doivent être adaptés. Si la grossesse a atteint le stade des 25 semaines d'aménorrhée, il peut être recommandé de réaliser une extraction fœtale par césarienne.
- Le terrain atopique du patient (prédisposition génétique à l'allergie).

- Les pathologies cardiaques telles que l'insuffisance cardiaque ou maladie coronarienne peuvent augmenter le risque d'apparition de troubles du rythme cardiaque et le risque de défaillance cardiaque.
- Les pathologies respiratoires telles que l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive. Ces pathologies présentent déjà un risque accru de bronchoconstriction/bronchospasme, de difficulté d'oxygénation de l'organisme et d'hypersécrétion bronchique.
- Les traitements de fond de l'hypertension tels que les  $\beta$ -bloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion qui peuvent avoir pour effet indésirable une bronchoconstriction.
- La mastocytose systémique : cela correspond à une population plus importante des mastocytes dans l'organisme du patient par rapport à la normale. Le risque est que ces mastocytes en grand nombre soient porteurs à leur surface des IgE spécifiques de l'allergène du sésame. Et donc ces mastocytes, par leur nombre plus important, peuvent libérer une quantité plus importante de médiateurs de l'allergie IgE-dépendante.
- La prise d'alcool par le patient peut augmenter la perméabilité de la paroi digestive et ainsi faciliter la pénétration de l'allergène du sésame dans l'organisme.
- L'effort physique.
- La pénétration de l'allergène du sésame dans l'organisme par voie intraveineuse (IV). En effet, l'huile de sésame est un excipient présent dans la composition de certains médicaments.
- Le retard d'injection d'adrénaline (l'adrénaline est le traitement d'urgence de l'anaphylaxie).

### 3. Diagnostic

Le **diagnostic de l'allergie alimentaire au sésame, IgE-dépendante** est complexe. Les résultats des différents tests de diagnostic disponibles peuvent varier d'un individu à un autre mais également pour un même individu. Cela peut entraîner des faux positifs ou des faux négatifs ayant des conséquences potentiellement graves pour le patient. C'est pourquoi il est fondamental de connaître les différentes méthodes de diagnostic afin de confronter les résultats entre eux. Ainsi, le professionnel de santé peut poser le diagnostic d'allergie au sésame, IgE-dépendante, son degré de gravité et assurer une prise en charge spécifique de chaque patient.

#### a. Historique du patient (59) (60)

La première étape du diagnostic de l'allergie alimentaire au sésame, IgE-dépendante, est un interrogatoire approfondi du patient. Le patient peut avoir des **antécédents familiaux** et un **terrain atopique** dans le cas où des membres de sa famille et/ou lui-même présentent un asthme, un eczéma ou une dermatite atopique, une rhino-conjonctivite allergique, une autre allergie alimentaire connue et diagnostiquée, une **allergie croisée** au sésame (14) (noisette, seigle, arachide, kiwi, graine de pavot).

Ensuite, les **symptômes et manifestations cliniques** du patient sont analysées : la nature et le type des symptômes (voir tableau 2), leur localisation au niveau de l'organisme, leur délai d'apparition (entre 15 minutes et 1 heure en moyenne après l'ingestion de l'aliment), leur durée, leur sévérité (voir tableau 3).

Enfin, le **contexte** d'apparition de l'allergie est étudié en évaluant les allergènes alimentaires potentiellement impliqués : les symptômes surviennent après l'ingestion de certains types d'aliments. La nature et la présentation des **aliments** ciblés sont regardés : bruts ou (ultra)transformés, consommés crus ou cuits. Le patient peut aussi présenter des **facteurs aggravants** ou non tels que la consommation d'alcool, de médicaments, ou s'il pratique un exercice physique dans un intervalle de temps proche de son repas. Il faut également contrôler si le patient s'alimente normalement ou s'il évite, de lui-même, de consommer un ou des aliments en particulier.

b. Tests cutanés allergologiques ou Skin Prick Test (14) (59) (61) (62) (63) (64) (65)

Les tests cutanés allergologiques ou **Skin Prick Test (SPT)** sont utilisés en première intention dans le diagnostic de l'allergie au sésame IgE-dépendante. Ils sont considérés comme sans risque. Des cas exceptionnels d'effets indésirables ont été observés mais sans conséquence délétère pour le patient après administration d'antihistaminique ou de corticoïde sur la zone cutanée concernée.

Les différents allergènes sont déposés sur la face antérieure de l'avant-bras ou sur le dos du patient (Illustration 6). En parallèle, un contrôle positif à l'histamine et un contrôle négatif correspondant à du sérum physiologique sont également appliqués sur la peau du patient. Chaque dépôt est identifié et espacé d'environ 3 cm des autres dépôts.

Les allergènes sont contenus dans des **extraits** industriels fabriqués en industrie pharmaceutique. Les aliments **natifs** sont également appliqués (Skin Prick Test ou SPP) comme la graine de sésame broyée (et mise en suspension), l'huile de sésame (non diluée) et le tahini (non dilué). Ensuite, la peau est très légèrement percée (sans saignement) par une lancette en plastique avec une petite aiguille en son extrémité afin de faire pénétrer l'allergène dans les couches supérieures de la peau.

La lecture est réalisée 15 à 20 minutes après l'application. Une papule (+ou- érythème) avec un diamètre  $\geq 3$  mm est considéré positif.

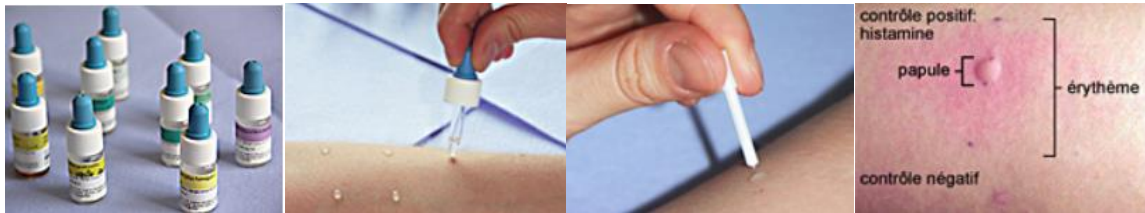
Dans le cadre de l'allergie au sésame, certaines études ont montré que la valeur prédictive positive la plus importante avec une corrélation clinique correspond à une papule de diamètre  $\geq 8$ mm. Également, le tahini peut s'avérer très utile lors de la réalisation des tests cutanés.

Selon plusieurs études, le résultat du SPT est considéré comme peu fiable pour le diagnostic d'allergie au sésame. Cela peut s'expliquer par le fait que **le sésame contient 10 allergènes potentiels** (8 identifiés dans la graine et 2 dans l'huile de sésame).

Donc, lors de la fabrication de l'**extrait** commercial, par une étape de dégraissage et un procédé en milieu aqueux, il peut y avoir une perte de certains allergènes potentiels. Ces derniers sont des protéines allergéniques du sésame et sont liposolubles (oléosines). Il s'agit de Ses i 4 et de Ses i 5. Ainsi, si le patient est allergique à ces oléosines du sésame mais qu'elles

ne sont plus présentes dans l'extrait alors le patient pourra ne pas réagir au test (risque de faux-négatif).

De plus, les aliments **natifs** peuvent être contaminés par des moisissures ou des acariens. Donc, si le patient est allergique à ces derniers alors le risque est d'avoir un faux-positif au test. Il se pourrait également que les différentes variétés du sésame (blanc, noir,...) n'aient pas une composition identique, donc une concentration différente et une variabilité de leurs allergènes potentiels.



*Illustration 6 : déroulement d'un Skin Prick Test (63)*

Enfin, lors du diagnostic d'allergie au sésame, plusieurs allergènes connus avec ou non un risque de réaction croisée sont ciblés. Ces allergènes alimentaires sont donc inclus dans les tests cutanés ou SPT (Tableau 4).

Principaux allergènes à tester lors des TCA.

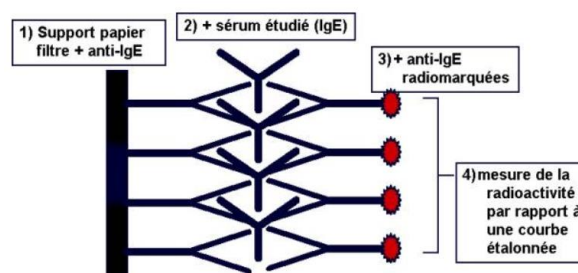
Résultats des tests cutanés allergologiques : diamètre de la papule					
Témoin positif	Lentilles	Pistache	Moutarde	Carotte	Farine de sarrasin
.....mm	.....mm	.....mm	.....mm	.....mm	.....mm
Témoin négatif	Soja	Noix de cajou	Sésame	Morue	Farine de lupin
.....mm	.....mm	.....mm	.....mm	.....mm	.....mm
Blanc d'œuf	Amande	Noix du Brésil	Pignon de pin	Crevettes	Isolats de blé
.....mm	.....mm	.....mm	.....mm	.....mm	.....mm
Arachide	Noisette	Noix de Pécan	Pomme	Farine de blé	
.....mm	.....mm	.....mm	.....mm	.....mm	
Petits pois	Noix	Macadamia	Pêche	Farine de seigle	
.....mm	.....mm	.....mm	.....mm	.....mm	

*Tableau 4 : principaux allergènes alimentaires ciblés lors des SPT et leurs résultats en mm (59)*

c. IgE spécifiques du sésame et ses composants moléculaires spécifiques  
(14) (38) (62) (64) (66) (67) (68) (69) (70) (71) (72) (73)

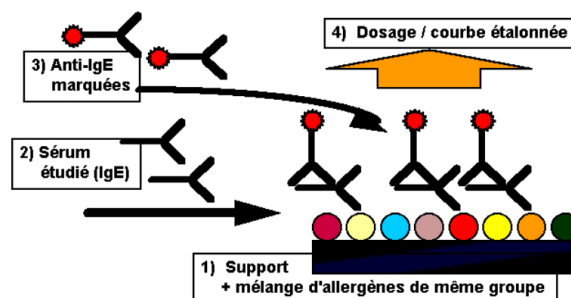
Les IgE sont impliquées dans le mécanisme de l'allergie alimentaire au sésame. Elles sont présentes à la surface des cellules immunitaires, majoritairement sur les mastocytes et les basophiles. Elles permettent la reconnaissance spécifique de l'allergène.

Le **dosage des IgE sériques totales** n'est par principe pas spécifique dans le diagnostic d'allergie au sésame car il comprend le dosage de tous les types d'IgE présents dans l'organisme du patient (potentiellement liés à d'autres pathologies immunitaires), mais c'est un indicateur sur l'existence d'un **terrain atopique** chez le patient. Chez le patient atopique, il permet une mise en évidence de la présence d'une quantité élevée d'IgE. Le dosage des IgE sériques totales peut se faire selon la méthode PRIST (Paper Radio-Immuno-Sorbent Test) (Figure 12). Les IgE du patient sont en sandwich entre les anti-IgE sur support papier et les anti-IgE radiomarquées. La mesure de la radioactivité par rapport à une courbe d'étalonnage permet d'évaluer la quantité d'IgE totales chez le patient.



*Figure 12 : Principe du PRIST (38)*

Lors de la survenue d'une allergie alimentaire, l'interrogatoire du patient ainsi que les tests cutanés sont complétés par la recherche d'IgE spécifiques d'allergènes. Afin de cibler les allergènes potentiels lors d'une allergie IgE-dépendante, l'examen biologique peut consister en la recherche d'allergènes par groupes, il s'agit du **test multi allergénique** de dépistage (Figure 13). Chez l'enfant, il s'agit de la réalisation du trophatop (ImmunoCAP®) fx28 qui permet de chercher les IgE spécifiques du kiwi, du bœuf, des graines de sésame et des crevettes. Chez l'adulte, l'immunoCAP® fx25 permet la recherche des IgE spécifiques de l'ail, de la levure de bière, des graines de sésame et du céleri.



*Figure 13 : principe du test d'orientation par groupes d'allergènes (test multi allergénique)*

(38)



Ensuite, lorsque la suspicion d'allergie au sésame IgE-dépendante est forte, la recherche et le **dosage des IgE spécifiques** du sésame sont réalisés (Figure 14). Il s'agit du test f10 de Phadia (ThermoFischer Scientific®) préparé à partir de la graine ou de l'huile de sésame. Le résultat est considéré positif (patient sensibilisé) lorsque le résultat du dosage des IgE spécifiques du sésame est **> 0,35 kU/L**.

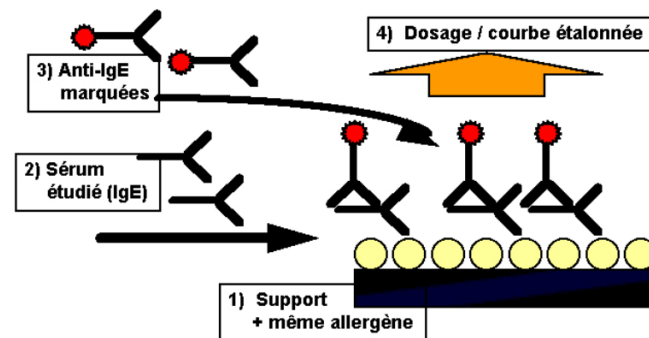


Figure 14 : principe du RAST (Radio Allergo Sorbent Test) permettant de quantifier les IgE spécifique d'un allergène (38)

Afin d'interpréter au mieux le résultat du test, il est important de connaître la classification des niveaux d'IgE spécifiques. C'est à partir de cela qu'on considère que le patient est sensible aux IgE spécifiques du sésame (>0,35 kU/L) (Tableau 5).

class	specific IgE (kU/L)	specific IgE ( $\mu\text{g/L}$ ) <sup>a</sup>	level of specific IgE <sup>b</sup>
0	<0.35	<0.84	absent or undetectable
1	0.35–0.70	0.84–1.68	low
2	0.70–3.5	1.68–8.4	moderate
3	3.5–17.5	8.4–42	high
4	17.5–50	42–120	very high
5	50–100	120–240	very high
6	>100	>240	very high

<sup>a</sup> 1 kU equals 2.4  $\mu\text{g}$  of IgE. <sup>b</sup> Tentative assignment of clinical relevance.

Tableau 5 : classification des niveaux d'IgE spécifiques (73)

Cependant, les **IgE spécifiques du sésame peuvent ne pas suffire pour détecter l'allergie aux différents allergènes du sésame chez le patient**. En effet, le risque de faux négatif est important dans l'allergie au sésame. Un nombre non négligeable de patients est négatif au test de dosage des IgE spécifiques du sésame mais positif au test de provocation oral au sésame (référence diagnostic) et donc allergique au sésame. Cela s'explique par le fait que la

**source allergénique** (ou l'extrait) est hétérogène et composée de différents composants allergéniques (différentes protéines). Afin d'affiner et d'améliorer la fiabilité du diagnostic d'allergie au sésame, la recherche d'**allergène natif** est intéressante. L'allergène natif est obtenu à partir de la source allergénique naturelle (la graine de sésame) dont les différentes protéines ont été séparées et purifiées.

La recherche de **composants allergéniques spécifiques** (protéines) permet de cibler les protéines pour lesquelles le patient est allergique. Cela peut donner une **information sur le risque clinique** pour le patient car certaines protéines sont plus à risque de déclencher une anaphylaxie par rapport à d'autres. Cela permet aussi d'identifier certaines **réactions croisées** car les protéines composant le sésame peuvent avoir une homologie de structure avec les protéines de l'arachide par exemple. Des patients allergiques à l'arachide ont présenté une sensibilité pour le sésame sans manifestations clinique. Cela s'explique par la similitude entre la protéine Ses i3 et la protéine Ara h 1.

Dans la **graine de sésame**, 8 protéines allergéniques ont été identifiées (Tableau 6): 2 protéines de type albumine 2S (prolamine), 2 oléosines, 2 globulines 11S (légumine), 1 profiline et 1 viciline globuline 7S (cupine). Dans l'**huile de sésame** : sesamine et sesamol ont été identifiés.

Seed	Nomenclature	Molecular weight (kDA)	Biochemical type	References
Sesame	Ses i 1	9	2S Albumin	(68)
	Ses i 2	7	2S Albumin	(69)
	Ses i 3	45	7S Vicilin-like globulin	(69)
	Ses i 4	17	Oleosin	(71)
	Ses i 5	15	Oleosin	(71)
	Ses i 6	52	11S globulin	(72)
	Ses i 7	57	11S globulin	(72)
	Ses i 8	14	Profilin	(67, 73)
Sesame oil	*	*	Sesamin, sesamol	(1)
Sunflower	Hel a 2S albumin	12	2S Albumin	(19, 20)
	Hel a 3	9	Lipid transfer protein	(21, 22)
Poppy	*	45	Possible PR-10 (Bet v 1) and profilin (Bet v 2) homologue	(25)
Flaxseed	*	56	Possible malate dehydrogenase (MDH-1)	(33)
Pumpkin	*	14	Possible profilin homologue	(36)
		12	Possible lipid transfer protein	(37)

\*Data are not available.

*Tableau 6 : identification des allergènes potentiels dans la graine de sésame et l'huile de sésame ainsi que dans d'autres graines (14)*

Ainsi, les nouvelles pistes d'optimisation du dépistage d'allergie alimentaire au sésame fait intervenir les IgE spécifiques des composants allergéniques.

De plus, les **composants allergéniques** peuvent être issus du génie génétique : il s'agit des **recombinants**. Leur obtention passe par l'extraction d'ARN issue de la graine de sésame qui est amplifiée par fragments (ex : Ses i 1), puis associée à un vecteur permettant la production d'ADNc (clonée) via l'utilisation de plasmide d'expression avec une région codante de la protéine d'intérêt (ex : Ses i1). Ces protéines recombinantes sont exprimées dans les cellules bactériennes puis sélectionnées (centrifugation et récupération du surnageant), séparées et purifiées (ex : r Ses i 1). Afin de vérifier l'identification de ces protéines, l'électrophorèse et la spectrométrie de masse peuvent être utilisées. La nomenclature des composants allergéniques spécifiques suit une codification particulière (Figure 15).

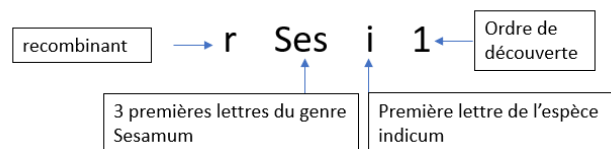


Figure 15 : nomenclature de l'allergène recombinant r Ses i 1

Actuellement, les tests biologiques impliquant le dosage des IgE spécifiques ont une faible performance diagnostique ou prédictive de la gravité des manifestations cliniques concernant le sésame. Cela n'est pas le cas d'autres aliments pour lesquels le diagnostic par le dosage des IgE spécifique est relativement fiable. En effet, les procédés de fabrication en milieu aqueux peuvent ne pas préserver certains allergènes lipidiques comme les oléosines Ses i 4 et Ses i 5.

Cependant, plusieurs études scientifiques ont montré que le dosage des IgE spécifiques de Ses i 1 permet d'obtenir un meilleur résultat en terme de valeur prédictive positive d'allergie au sésame (confirmation de ces études par le Test de Provocation par voie Orale) en comparaison de ceux impliquant la source allergénique (graine de sésame) (67) (70).

#### d. Test d'Activation des Basophiles (62) (74) (75) (76)

Le Test d'Activation des Basophiles (BAT) consiste en une reproduction *in vitro* d'un mécanisme d'action clef se déroulant *in vivo* dans l'allergie alimentaire au sésame IgE-dépendante. Les basophiles possèdent des récepteurs FcεRI ayant une forte affinité pour le fragment constant des IgE.

Le BAT se déroule en trois grandes étapes (Figure 16):

La préparation contient du sang, des allergènes (sésame) et des anticorps marqués (A). Ensuite, se déroule l'activation des basophiles dans un bain marie à 37°C pendant 15 minutes (B). Enfin, le résultat est donné par la cytométrie en flux (C). En effet, lors de la mise en contact de l'allergène (sésame) avec les basophiles, si le patient est sensibilisé, alors le phénomène de pontage a lieu ainsi que l'activation des basophiles. Cela entraîne la dégranulation des médiateurs de l'allergie telle que l'histamine.

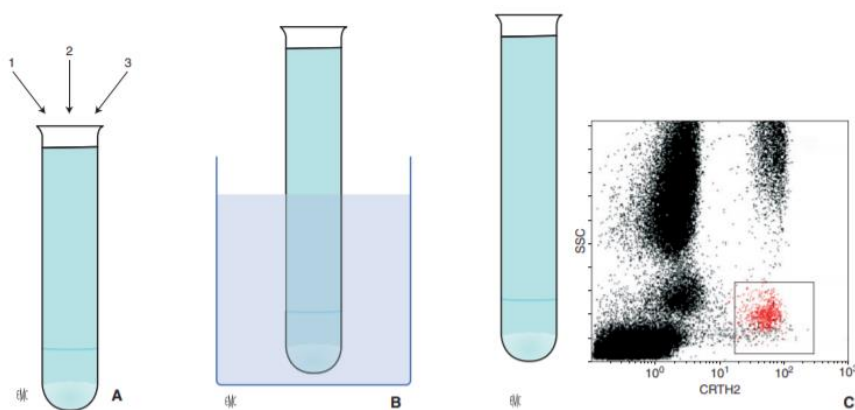


Figure 16 : principe du Test d'Activation des Basophiles (77)

L'activation des basophiles et la dégranulation entraînent alors l'expression de CD63 (lysosome-associated membrane proteins) et la surexpression de CD203c (ectonucléotide pyrophosphatase/phosphodiesterase). Les marqueurs CD63 et CD203c via la cytométrie en flux permettent de suivre l'activation des basophiles et leur dégranulation à la suite de la mise en contact entre l'IgE et l'allergène (sésame) à leur surface.

Dans le basophile quiescent, CD63 est exprimé sur la membrane des granules intracytoplasmiques. Puis, lorsque les basophiles sont activés, la membrane des granules fusionne avec la membrane plasmique. Cela entraîne l'expression transitoire de CD63 à la surface des basophiles. Le CD203c est toujours présent à la surface des basophiles, mais l'activation des basophiles entraîne une surexpression de ce marqueur (Figure 17).

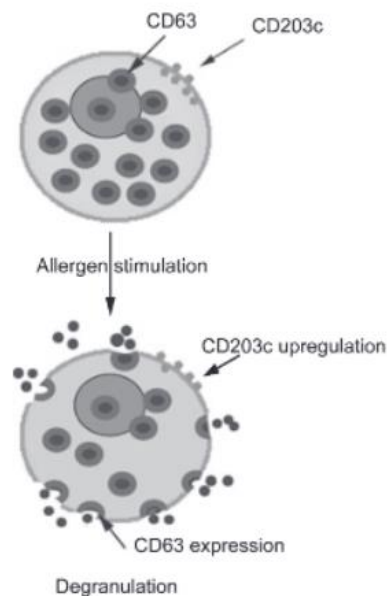


Figure 17 : localisation de CD63 et CD203c en fonction de l'activation et de la dégranulation du basophile (78)

Ainsi, le test d'activation des basophiles constitue un test complémentaire prometteur pour le diagnostic de l'allergie au sésame. Sa sensibilité est faible mais sa spécificité est excellente.

#### e. Test de provocation par voie orale (14) (62) (69) (79)

Le Test de Provocation par voie Orale (TPO) ou Oral Food Challenge (OFC) est le test de référence du diagnostic de l'allergie alimentaire au sésame mais il comporte des risques importants comme l'anaphylaxie. Il se pratique uniquement dans certaines situations telles que le **doute diagnostique persistant d'allergie au sésame** ou dans le cas d'une mise en évidence de sensibilisation au sésame sans manifestations cliniques. Il peut aussi se pratiquer pour affirmer une guérison ou une tolérance, mais uniquement si les tests cutanés et le dosage

des IgE sont devenus négatifs dans le temps et que le patient n'a pas eu de manifestations cliniques de l'allergie sur une période d'un an précédent la mise en place du TPO.

Le TPO se déroule en **hospitalisation de jour** et est encadré par des professionnels de santé pour une prise en charge rapide en cas de réaction cliniquement grave comme l'anaphylaxie. Le TPO correspond à l'introduction par voie orale de l'aliment suspecté par dose croissante tout en observation les éventuelles manifestations cliniques (signes cutanés, atteinte cardiovasculaire, atteinte respiratoire, atteinte digestive,...). La dose administrée de sésame la plus basse ayant causé des manifestations cliniques est d'environ 1 mg et concerne environ 5% des patients allergiques au sésame. Une étude (79) propose un protocole d'administration de doses croissantes suivant le modèle : 0,3mg, 3mg, 30mg, 100mg, 300mg, 1000mg, 3000mg de protéine de sésame.

Concernant la composition de l'aliment à introduire par voie orale, le **tahini** (pâte de sésame) pourrait être intéressante par rapport à l'**huile de sésame**, les **graines de sésame** et la farine de sésame. En effet, le procédé de production de l'huile peut entraîner une dénaturation de certaines protéines et donc de certains allergènes. Et les graines, si elles ne sont pas broyées, peuvent ne pas être suffisamment désagrégées lors de leur passage dans le système digestif et au niveau intestinal. De plus, il existe plusieurs variétés de sésame donc si l'introduction de graines est sélectionnée alors il peut être intéressant d'utiliser une préparation contenant un mélange de différentes graines de sésame.

À la suite du TPO, le patient est gardé en observation durant 6 à 8 heures afin de surveiller la possible apparition d'effets retardés de l'allergie.

Le TPO est indiqué si l'histoire du patient et ses antécédents cliniques sont peu convaincants, et/ou si ses résultats aux tests cutanés (SPT) et ses résultats biologiques du dosage des IgE spécifiques du sésame sont négatifs ou inférieurs au seuil retenu mais que le doute diagnostique persiste (Figure 18).

Il se peut également que l'histoire du patient soit convaincante mais que les résultats des tests cutanés (SPT) et du dosage des IgE soient négatifs, et donc que le doute diagnostique d'allergie au sésame persiste pour les professionnels de santé.

Ainsi, lorsque le TPO est pratiqué, le diagnostic d'allergie au sésame est confirmé ou infirmé de façon certaine. Ce qui entraîne l'éviction du sésame dans l'alimentation du patient dans le cas d'un TPO positif. Ou, cela permet la réintroduction de sésame dans l'alimentation du patient dans le cas d'un TPO négatif.

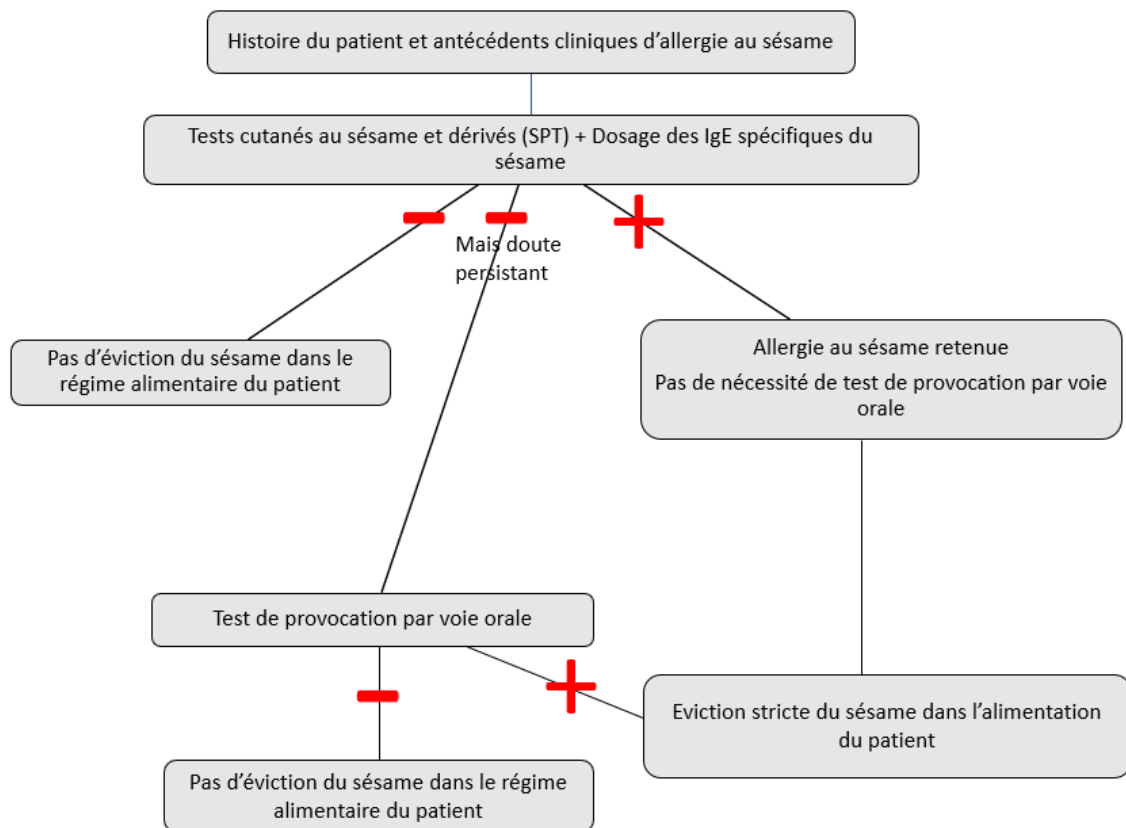


Figure 18 : arbre décisionnel permettant l'orientation thérapeutique en fonction des résultats du diagnostic d'allergie alimentaire au sésame

#### 4. Traitements de l'allergie alimentaire au sésame IgE-dépendante (49) (50) (58) (80) (81) (82) (83) (84) (85) (86) (87) (88) (89) (90) (91) (92) (93) (94) (95) (96) (97) (98)

##### a. Traitements de l'allergie à court et moyen terme

##### i. Adrénaline (épinéphrine) (81) (84) (85) (87) (88) (89) :

L'adrénaline (Figure 19) est le **traitement d'urgence de référence de l'anaphylaxie** (grades III et IV). Il est donc indiqué lors du déclenchement de **l'allergie alimentaire au sésame IgE-dépendante**. Il n'y a pas de contre-indication à son utilisation en cas d'urgence.

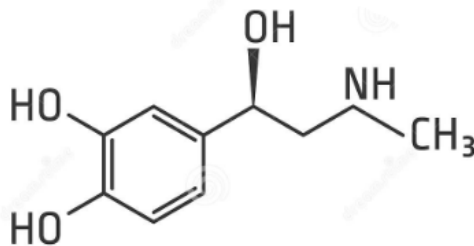


Figure 19 : structure chimique de l'adrénaline (99)

Les patients allergiques au sésame peuvent posséder une trousse d'urgence contenant 2 stylos pré-remplis contenant une solution d'adrénaline injectable par voie IM (Tableau 7). Dès l'apparition des symptômes de l'anaphylaxie, le patient ou une personne de son entourage peut réaliser une 1<sup>ère</sup> injection d'adrénaline. S'il y a une absence d'amélioration de l'état du patient ou si les symptômes s'aggravent, alors il faut réaliser une 2<sup>ème</sup> injection d'adrénaline environ 5 à 15 minutes après la 1<sup>ère</sup> injection (la demi-vie de l'adrénaline est de quelques minutes).

La **posologie** d'administration de l'adrénaline est de **0,01mg/Kg** soit **10µg/Kg** donc :

- Pour un enfant de 15 Kg à 30Kg, la dose usuelle est de 150µg.
- Pour un enfant ou un adolescent de plus de 30Kg, la dose usuelle est de 300µg.
- Pour un adulte de plus de 30Kg, la dose usuelle est de 300µg.



- Pour un adulte de plus de 60 Kg, il peut être utile d'utiliser le stylo pré-rempli de 500µg ou sinon il est possible d'utiliser le stylo pré-rempli de 300µg.
- Particularité : pour un enfant de moins de 15Kg, il n'y a pas de stylo pré-rempli avec une dose inférieure à 150µg. Ainsi, l'administration de la dose à 150µg peut être réalisée sur décision du médecin en cas d'urgence vitale.

	Stylo pré-rempli à 0,15mg/3ml (soit 150µg/3ml)	Stylo pré-rempli à 0,30mg/3ml (soit 300µg/3ml)	Stylo pré-rempli à 0,50mg/3ml (soit 500µg/3ml)
Epipen®	+	+	NA
Jext®	+	+	NA
Anapen®	+	+	NA
Emerade®	+	+	+

Tableau 7 : récapitulatif des différents stylos préremplis existants contenant une solution d'adrénaline injectable par voie IM en fonction des dosages disponibles sur le marché du médicament

Le **mécanisme d'action** de l'adrénaline fait intervenir les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques et  $\beta$ -adrénergiques présents dans l'organisme. L'adrénaline a une action de stimulation directe sur le système sympathomimétique. Les effets recherchés de l'adrénaline en thérapeutique sont opposés aux effets des médiateurs libérés lors de l'allergie. Ainsi, les effets recherchés de l'adrénaline en thérapeutique lors de la réaction allergique sont :

- La **vasoconstriction périphérique** via les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques.
- L'effet **inotrope positif** (contractilité myocardique) et **bathmotrope positif** (excitabilité du myocarde) via les récepteurs  $\beta$ 1-adrénergiques.
- La **bronchodilatation** via les récepteurs  $\beta$ 2-adrénergiques.

Les effets ci-dessus sur le système cardiovasculaire permettent une augmentation la pression artérielle, une augmentation de la perfusion coronaire et cérébrale, une diminution du passage des liquides des vaisseaux vers les tissus (diminution de l'extravasation) et donc de l'œdème. Les effets sur les muscles lisses bronchiques permettent de diminuer la dyspnée et

les sifflements respiratoires. En cas d'œdème de Quincke, l'adrénaline permet d'améliorer indirectement l'oxygénation de l'organisme en agissant sur la diminution de l'extravasation et par la bronchodilatation.

Les **effets indésirables** potentiels de l'adrénaline peuvent être : l'arythmie cardiaque, l'hypertension, l'ischémie périphérique, les céphalées, l'hyperglycémie, l'hypokaliémie (Tableau 8).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Réactions indésirables
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	
Fréquence indéterminée	Hyperglycémie, hypokaliémie, acidose
<i>Affections psychiatriques</i>	
Fréquence indéterminée	Anxiété, hallucinations
<i>Affections du système nerveux central</i>	
Fréquence indéterminée	Céphalées, sensations vertigineuses, tremblements, syncope
<i>Affections cardiaques</i>	
Fréquence indéterminée	Tachycardie, arythmie, palpitations, angine de poitrine, cardiomyopathie de stress
<i>Affections vasculaires</i>	
Fréquence indéterminée	Hypertension, vasoconstriction, ischémie périphérique
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>	
Fréquence indéterminée	Bronchospasme
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Fréquence indéterminée	Nausées, vomissements
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Fréquence indéterminée	Hyperhidrose, asthénie

Tableau 8 : effets indésirables observés suite à l'administration d'adrénaline en stylo pré-rempli par voie IM (86)

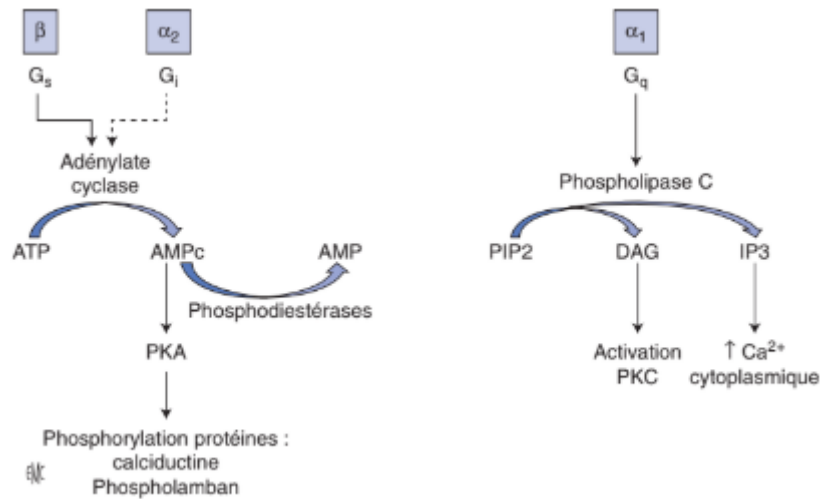


Figure 20 : schéma récapitulatif des voies de signalisation intervenant au niveau des différents récepteurs adrénergiques (100)

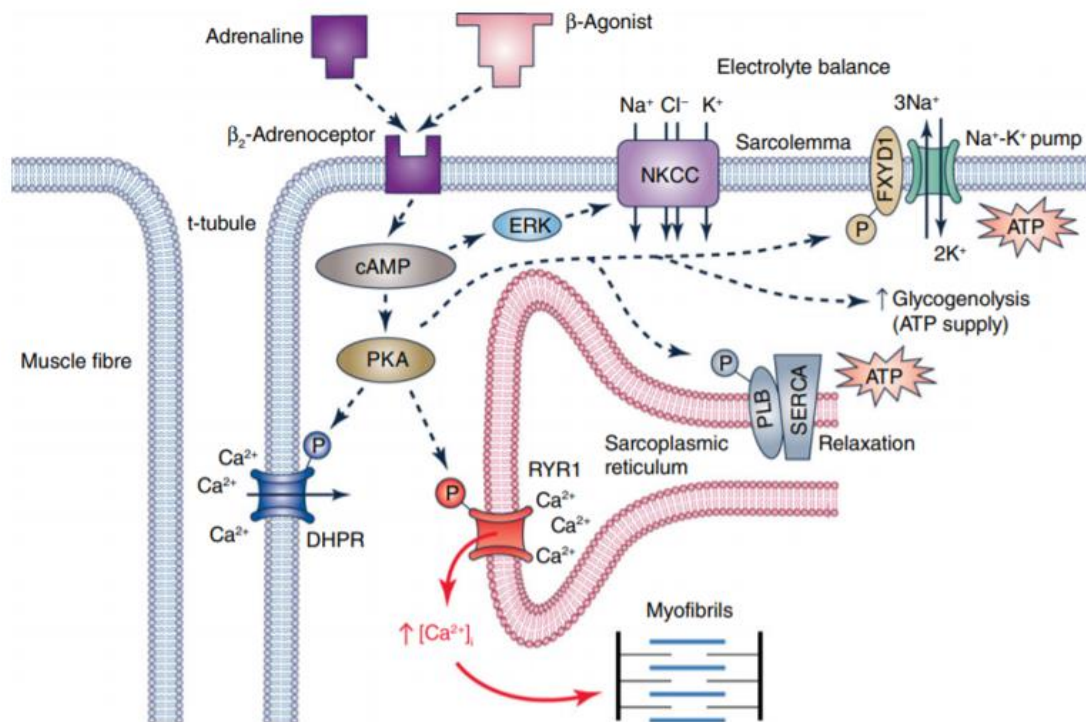
La stimulation des **récepteurs α1-adrénergiques périphériques** entraîne l'activation de la phospholipase C qui permet la production d'IP3 (inositol triphosphate) augmentant la concentration en calcium dans le cytosol qui agit sur la calmoduline, puis sur les kinases de myosines (Figure 20). Ces dernières peuvent phosphoryler la myosine qui interagit avec l'actine et donc cette voie de signalisation entraîne une contraction des fibres lisses vasculaires périphériques (**augmentation de la pression artérielle** et augmentation des résistances donc une **vasoconstriction**), une mydriase, une augmentation de la miction. Au niveau cardiaque, elle augmente la force de contraction. Au niveau du métabolisme, elle augmente la glycémie par une glycogénolyse hépatique. Et, elle diminue le péristaltisme au niveau intestinal.

La stimulation des récepteurs α2-adrénergiques périphériques (non recherché lors du traitement par l'adrénaline) entraîne l'inhibition de l'adénylate cyclase (Figure 20) et une contraction de certaines fibres lisses vasculaires non innervées, une inhibition de la lipolyse, une relaxation musculaire au niveau intestinal (par diminution de la libération d'acétylcholine), une diminution de la sécrétion en eau et en sel, une baisse de la sécrétion d'insuline.

La stimulation des récepteurs α2-adrénergiques centraux entraîne une sédation, une baisse du tonus sympathique et une baisse de sécrétion par certaines glandes exocrines (sécheresse buccale).

La stimulation des **récepteurs  $\beta_1$ -adrénergiques** permet l'activation de l'adénylate cyclase qui entraîne une augmentation de l'AMPc (Adénosine MonoPhosphate cyclique) et une activation de la protéine kinase A qui peut alors phosphoryler différentes protéines (Figure 20). Au niveau des cardiomyocytes, cela permet d'activer le canal calcique augmentant la concentration de calcium intracellulaire qui agit sur l'interaction actine-myosine et donc sur la contraction au niveau cardiaque. L'effet de la stimulation des récepteurs  $\beta_1$ -adrénergiques au niveau **cardiaque** entraîne donc un effet **inotrope** (contractilité) **positif**, chronotrope (fréquence) positif, **bathmotrope** (excitabilité) **positif** et dromotrope (conduction) positif. Elle augmente aussi la lipolyse et la sécrétion de rénine.

La stimulation des **récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques** permet l'activation de l'adénylate cyclase qui entraîne une augmentation d'AMPc et une activation de la protéine kinase (Figure 20). Cette dernière peut phosphoryler la kinase des chaînes légères de myosine afin de l'inactiver. Cela permet la relaxation des fibres musculaires. Les effets sont une **bronchodilatation**, une vasodilatation et une hypokaliémie (par la stimulation de la pompe sodium  $\text{Na}^+$ /potassium  $\text{K}^+$ ) (Figure 21).



*Figure 21 : Effets de la stimulation d'un récepteur  $\beta_2$ -adrénergique (101)*

ii. Antihistaminiques (49) (50) (82) (91) (92) (96) (97) (98) :

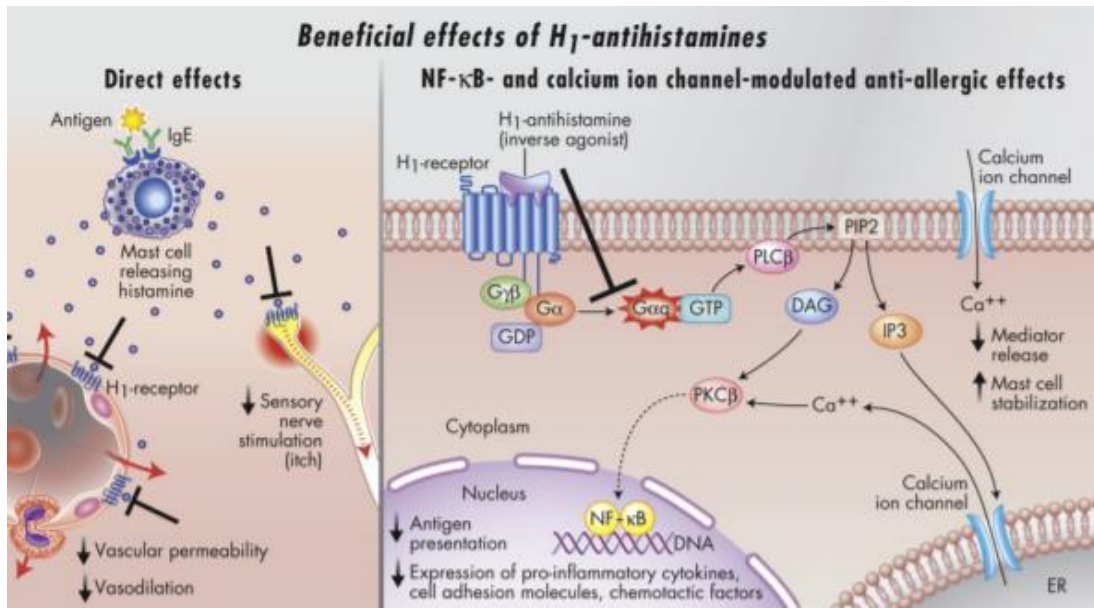
Dans l'allergie alimentaire au sésame IgE-dépendante, les **antihistaminiques H1 de 2<sup>ème</sup> génération** (faible voir pas de passage de la barrière hémato-encéphalique) peuvent être indiqués dans le traitement de l'urticaire aiguë et de la triade de Lewis (papule de l'urticaire : prurit, érythème et œdème). Les antihistaminiques sont utilisés en complément du traitement de référence qu'est l'adrénaline, et en complément des glucocorticoïdes.

A l'hôpital, la **dexchlorphéniramine** (antihistaminique visant les récepteurs H1) peut être administrée en IV à une **posologie** de 5 mg chez l'adulte. Ce médicament est indiqué dans le traitement symptomatique de l'urticaire aiguë (96). D'autres antihistaminiques H1 comme la **desloratadine** (97) peuvent être utilisés par voie orale (si la situation le permet) dans le traitement de l'urticaire à raison de 1 comprimé de 5mg de desloratadine par jour.

L'**histamine** est un médiateur essentiel dans l'allergie au sésame IgE-dépendante. Il est libéré par les mastocytes, les basophiles et par d'autres cellules immunitaires. Lors des manifestations allergiques au niveau des muqueuses et au niveau cutanée ce sont principalement les récepteurs H1 périphériques qui sont impliqués au niveau de la peau (urticaire), des bronches (bronchoconstriction), de l'endothélium des vaisseaux (perméabilité capillaire augmentée) et de l'intestin.

Le **récepteur H1** est un récepteur à 7 domaines transmembranaires couplé à une protéine G. Lorsque l'histamine se fixe sur son récepteur H1, la protéine Gq va permettre l'activation de la phospholipase C qui permettra le clivage de PIP2 (Phosphatidyl Inositol biPhosphate) en IP3 (Inositol triPhosphate) et en DAG (DiAcylGlycérol). Ces derniers vont avoir différentes actions au niveau cellulaire.

Les **antihistaminiques H1** sont des **antagonistes et des agonistes inverses du récepteur H1**. Ce sont des ligands non compétitifs et leur fixation sur le récepteur H1 est lentement réversible. Ainsi, l'histamine ne peut plus se fixer sur son récepteur H1 (Figure 22). Donc, les antihistaminiques inhibent les effets périphériques de l'histamine en limitant l'augmentation de la perméabilité capillaire, en limitant la vasodilatation et en limitant la synthèse de protéines pro-inflammatoires. Pour limiter davantage les effets de l'histamine sur l'hypotension, il peut être utile d'associer les antihistaminiques H1 avec les antihistaminiques H2 (voie adénylate cyclase et AMPc).



*Figure 22 : les effets bénéfiques des antihistaminiques H1 (92) : la partie gauche du schéma concerne les effets directs des antihistaminiques H1 sur les vaisseaux sanguins en bloquant la fixation de l'histamine sur les récepteurs H1. La partie droite du schéma montre que l'utilisation des antihistaminiques H1 évite l'activation des voies de signalisation cellulaire pro-inflammatoires impliquant le facteur de transcription Nuclear Factor-κB et les canaux calciques.*

Les **effets indésirables** potentiels (non exhaustifs) des antihistaminiques ciblant les récepteurs H1 sont : la sédation, la somnolence, la constipation, la baisse du nombre de cellules immunitaires, les palpitations cardiaques.

### iii. Corticoïdes (49) (50) (83) (90) (93) (94) (95) : glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont des médicaments qui dérivent d'une hormone naturelle, le cortisol. Ils possèdent des propriétés anti-inflammatoires, antiallergiques et immunosuppressives. Ils permettent donc d'atténuer les symptômes de l'allergie avec une action de vasoconstriction, antiœdémateuse (perméabilité vasculaire) et une action antiprurigineuse. Dans le cadre de l'allergie alimentaire au sésame, ils peuvent être administrés par voie orale ou parentérale (IV ou IM) en complément du traitement de référence qu'est l'adrénaline.

Si le traitement par voie orale est possible (absence de vomissements ou d'obstruction des voies respiratoires), la **prednisone** ou la **prednisolone** peuvent être utilisées à une posologie

de 1mg/kg (Figure 23). Ces glucocorticoïdes sont indiqués dans le traitement de l'urticaire aiguë (conséquence de la réaction allergique au sésame) (94) (95). Leur délai d'action efficace est de quelques heures donc ils ont une utilité dans la prévention des rechutes de l'allergie IgE-dépendante au sésame (phase tardive de la phase de déclenchement de l'allergie).

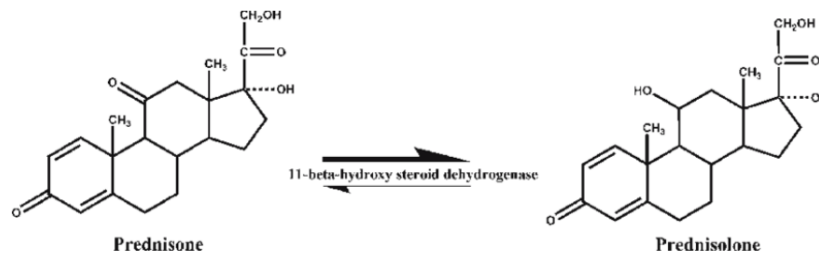


Figure 23 : structure chimique de la prednisone et de la prednisolone (ces deux molécules diffèrent par leur groupement hydroxyl au niveau du carbone n°11) (102)

A l'hôpital, la **méthylprednisolone** peut être administrée en IV avec une **posologie de 1mg/Kg** (49) (Figure 24). Elle est indiquée dans le traitement de l'allergie nécessitant une action thérapeutique rapide chez le patient allergique présentant un œdème de Quincke sévère (en complément des antihistaminiques) ou présentant un choc anaphylactique (en complément de l'adrénaline) (93).

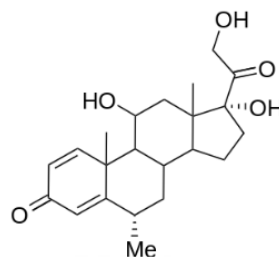


Figure 24 : structure chimique de la Methylprednisolone (103)

Le **mécanisme d'action** des glucocorticoïdes dans l'allergie alimentaire au sésame IgE-dépendante est multiple : Le récepteur aux glucocorticoïdes (GR) est ubiquitaire et fait partie de la superfamille des récepteurs nucléaires en doigt de zinc. Il possède trois domaines fonctionnels c'est-à-dire un domaine d'activation du gène (ou régulation transcriptionnelle), un domaine de liaison à l'ADN (acide désoxyribonucléique) et un domaine de liaison au ligand. A l'état inactif dans le cytosol, le récepteur aux glucocorticoïdes est lié à l'HSP90 (heat shock protein/protéine du choc thermique) et à l'IP (immunophiline). Lors de l'administration d'un glucocorticoïde, celui-ci passe la membrane cellulaire par diffusion passive et se fixe sur la partie Gc de son récepteur (Figure 25). La stimulation de ce récepteur par les glucocorticoïdes entraîne la dissociation du complexe protéique au niveau du récepteur. Ensuite, il y a une

translocation du récepteur avec le glucocorticoïde (ligand) du cytosol vers le noyau de la cellule. Le récepteur aux glucocorticoïdes agit alors comme facteur de transcription, par fixation sur des séquences spécifiques de l'ADN. Cela peut induire ou inhiber la transcription de certains gènes.

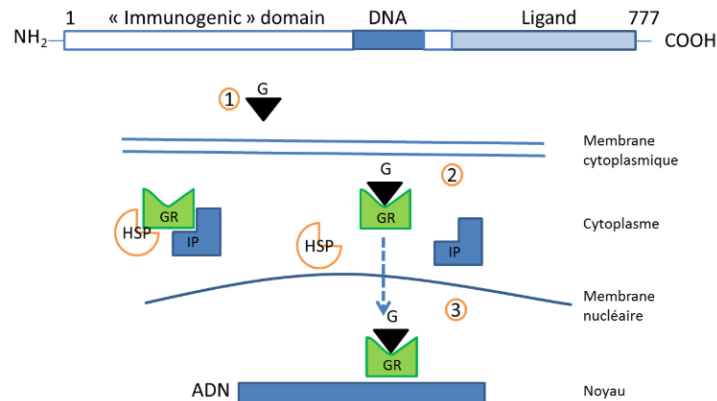


Figure 25 : interaction du ligand G (glucocorticoïde) avec son récepteur (GR) ainsi que leur translocation vers le noyau de la cellule (83)

Ainsi, le glucocorticoïde lié à son récepteur peut exercer une **action directe sur la transcription** en interagissant avec le site GRE (Glucocorticoid-Responsive-Element) pour son activation ou nGRE pour son inhibition au niveau de l'ADN.

L'interaction avec le site GRE permet l'induction de la transcription et la production notamment de la lipocortine (protéine anti-inflammatoire) (Figure 26). Cette lipocortine a la propriété d'inhiber la phospholipase A2 bloquant ainsi la formation d'acide arachidonique et donc bloquant la voie de synthèse des prostaglandines et des leucotriènes. Cela permet de limiter les effets néfastes des prostaglandines et des leucotriènes dans l'allergie alimentaire au sésame.

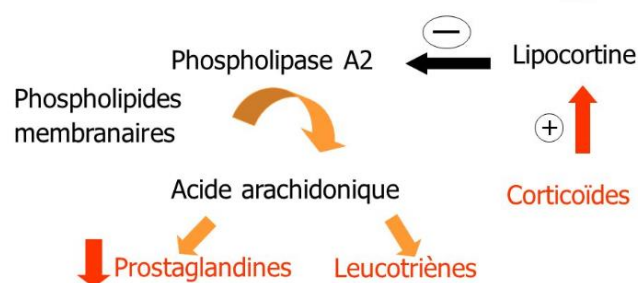


Figure 26 : le blocage de la voie de synthèse des prostaglandines et des leucotriènes par les corticoïdes (104)



De plus, le glucocorticoïde lié à son récepteur permet l'activation de la synthèse de la protéine I $\kappa$ B (inhibitor- $\kappa$ B). L'augmentation d'I $\kappa$ B dans l'organisme permet de bloquer le facteur de transcription NF $\kappa$ B (Nuclear Factor- $\kappa$ B). Lorsque le NF $\kappa$ B est lié à l'I $\kappa$ B, il est inhibé et donc il ne pourra plus induire la transcription de gènes pro-inflammatoires au niveau du noyau. L'inhibition du facteur de transcription NF $\kappa$ B permet de limiter la synthèse de cytokines pro-inflammatoires dont IL-2, IL-4 (rôle dans l'activation des LB et dans l'orientation des LT en Th2), IL-5 (rôle dans l'activation des polynucléaires éosinophiles). Cela a son utilité dans l'allergie IgE-dépendante au sésame (Cf Partie1,2.c.ii).

En parallèle, le glucocorticoïde lié à son récepteur peut exercer une **action indirecte sur la transcription** en interagissant avec une sous-unité du facteur de transcription NF $\kappa$ B ou avec une sous-unité du facteur de transcription AP1 (protéine activatrice-1). Cela permet d'inhiber l'action de transcription de NF $\kappa$ B et de AP1, permettant également de limiter la synthèse de cytokines pro-inflammatoires.

Enfin, les glucocorticoïdes peuvent exercer une action sur la **structure de la chromatine** des chromosomes par la dé-acétylation des histones. Cela induit un changement conformationnel au niveau de l'ADN qui est donc d'avantage enroulé et limitant l'accès des facteurs de transcription à leurs sites de fixation entraînant alors possiblement l'inhibition de la synthèse de protéines pro-inflammatoires.

Les **effets indésirables** potentiels des glucocorticoïdes sont multiples étant donné la présence de leurs récepteurs dans tout l'organisme : syndrome cushingoïde, hypertension artérielle, hypokaliémie, rétention hydrosodée, ostéoporose (augmentation du catabolisme osseux et baisse du transport de calcium au niveau intestinal), diabète (augmentation de la glycémie et de la production de glucose au niveau hépatique), acné, atrophie cutanée, baisse de la masse musculaire (augmentation du catabolisme protéique), baisse de la masse de tissu lymphoïde et du nombre de cellules immunitaires, et altération de la localisation du stockage de tissu adipeux.

#### iv. Autres médicaments complémentaires

En médecine d'urgence, la prise en charge de l'anaphylaxie (Figure 27) peut également impliquer l'utilisation des **B2-mimétiques** comme le salbutamol en aérosol ou en IV si le

bronchospasme est résistant à l'adrénaline. Il peut être nécessaire de réaliser un remplissage vasculaire par un **sérum salé isotonique**/cristalloïde afin de stabiliser la pression artérielle avec une posologie de 30ml/kg. Le patient peut être placé sous **oxygène** si nécessaire. Il peut être nécessaire d'administrer des **bolus d'adrénaline en IV** à l'hôpital en fonction de la gravité de l'anaphylaxie. L'utilisation de **glucagon** peut être utile si une personne traitée sous  $\beta$ -bloquants ne réagit pas à l'adrénaline même à forte dose.

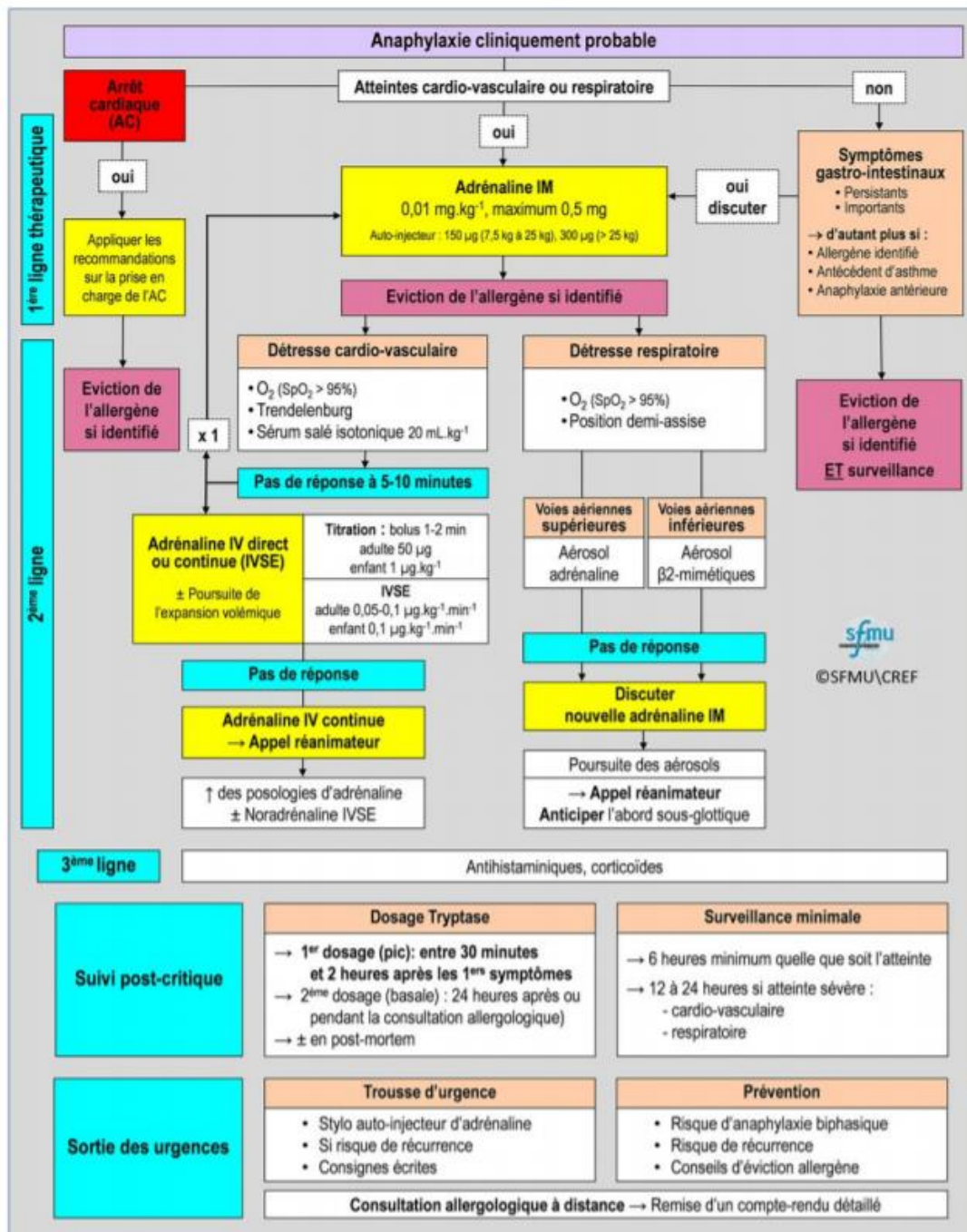


Figure 27 : arbre décisionnel de prise en charge de l'anaphylaxie aux urgences (58)

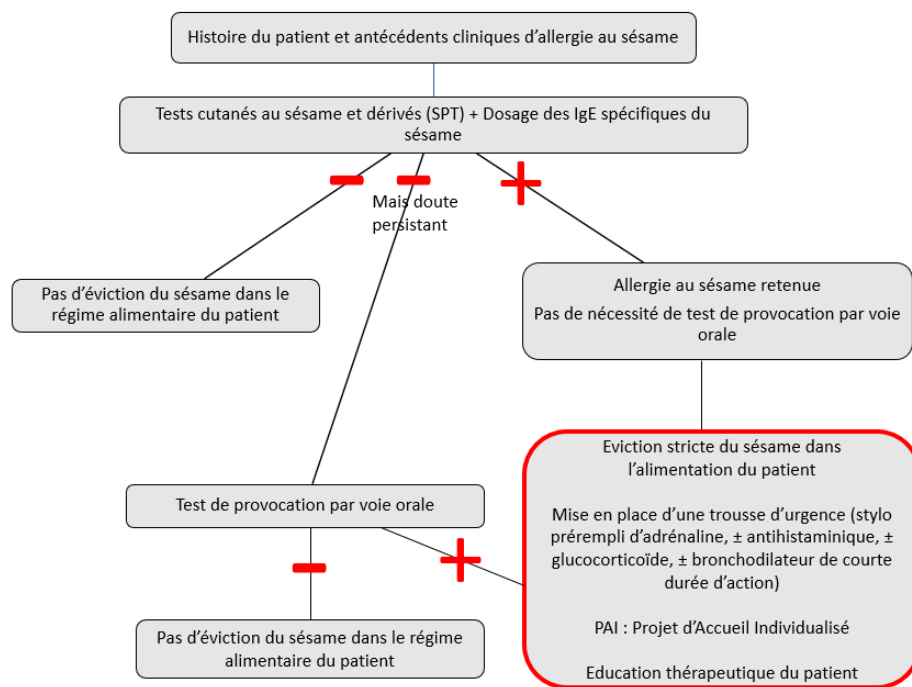
## b. Traitement de l'allergie à long terme (66) (105)

En 2019/2020, les recommandations françaises consistent en **l'éviction totale du sésame** et ses dérivés dans l'alimentation, dans les produits cosmétiques et dans les médicaments (66) (105). Avec la mondialisation et l'évolution des pratiques culinaires en Europe de l'Ouest et en Amérique, la présence du sésame dans l'alimentation générale (ou traces éventuelles) ainsi que dans les produits cosmétiques devient très importante.

Ainsi, le risque d'une exposition ou d'un contact accidentel avec le sésame augmente c'est-à-dire que le risque d'accident anaphylactique devient également plus important. D'où l'importance d'aborder de nouvelles pistes en recherche afin de limiter la possibilité d'allergie alimentaire au sésame à la suite d'une exposition accidentelle (voir partie 2).

## 5. Moyens de prévention actuels ou en cas d'exposition accidentelle au sésame (49) (59) (106)

En complément de la mise en place de **l'éviction stricte du sésame** dans l'alimentation du patient, la prise en charge du patient comprend **son éducation thérapeutique** ainsi que celle de son entourage proche (Figure 28). Elle consiste à établir la liste des aliments à risque de contenir du sésame, la lecture systématique des étiquettes concernant la composition des aliments vendus dans le commerce et la formation à l'utilisation pratique du stylo pré-rempli d'adrénaline.



*Figure 28 : arbre décisionnel permettant l'orientation thérapeutique en fonction des résultats du diagnostic d'allergie alimentaire au sésame*

Une **trousse d'urgence** est prescrite au patient. Cette trousse doit toujours être à proximité immédiate du patient afin de pouvoir réagir le plus rapidement possible en cas d'anaphylaxie à la suite d'une exposition accidentelle au sésame. Le patient (et son entourage en fonction de son âge) doit apprendre à utiliser sa trousse, vérifier son stock, vérifier l'aspect du stylo pré-rempli d'adrénaline (incolore, limpide) et son stockage à des températures inférieures à 25°C, la date de péremption du ou des médicaments présents dans la trousse. En fonction de

l'âge du patient et à la demande de son entourage proche, le **projet d'accueil individualisé** (PAI) peut être rédigé par le médecin suivant le patient. Ce document est coordonné par le médecin scolaire pour les enfants et les adolescents. Il contient la conduite à tenir en **prévention** de la survenue de l'allergie au sésame (régime alimentaire strict, aménagements spécifiques) et le **protocole** à appliquer en cas d'urgence anaphylactique (Figure 29).



Figure 29 : guide d'utilisation des stylos auto injecteurs d'adrénaline par voie intramusculaire

(49)

Concernant l'aspect législatif du PAI, La **circulaire 2003-135 du 8-9-2003**, parue au Bulletin Officiel de l'Education nationale n° 34 du 18 septembre 2003, relative à l'accueil des enfants et adolescents atteints de troubles de la santé évoluant sur une longue période, précise le cadre et les modalités de l'accueil des enfants souffrants notamment d'allergie (106).

**PARTIE 2 :**  
**ETUDE DE CAS ET EVOLUTION DE LA RECHERCHE**

## 1. Recueil de données historiques et étude de cas

### a. Recueil de données historiques (107) (108) (109) (110) (111) (112) (113)

- Dans la littérature scientifique, le premier cas avéré d'allergie alimentaire au sésame a été publié en 1950 par L. Rubenstein (107). Il s'agissait d'un homme de 40 ans ayant eu un angioœdème et des symptômes respiratoires quelques minutes après avoir mangé du halva contenant des graines et de l'huile de sésame. Les tests cutanés et de provocation orale avaient confirmé le diagnostic d'allergie alimentaire au sésame et un régime d'éviction lui avait été recommandé. Ce cas a mis en évidence la potentielle gravité des manifestations cliniques liées à l'allergie au sésame.
- Un article scientifique démontre les difficultés diagnostiques dans un cas d'anaphylaxies répétées au sésame car impliquant les oléosines. Il s'agit d'un patient de 36 ans ayant fait deux réactions anaphylactiques sévères lors de deux repas différents contenant du sésame. Les tests cutanés aux graines et à l'huile de sésame (extraits commerciaux et natifs) se sont révélés négatifs. Le dosage des IgE spécifiques est également négatif. Une analyse par électrophorèse et immunoempreinte a mis en évidence l'implication des oléosines dans l'allergie au sésame de ce patient malgré des tests cutanés et biologiques négatifs. Par la suite, un régime d'éviction du sésame lui a été recommandé (108).
- Un article scientifique aborde la problématique de l'allergie de contact au sésame dans les cosmétiques. En effet, une patiente de 36 ans avec un terrain atopique a présenté une urticaire de contact lors de l'application d'un fond de teint contenant de l'huile de sésame sur sa peau. Les tests cutanés ont confirmé sa sensibilisation au sésame. Ainsi, la vigilance des patients allergiques ou ayant une dermatite atopique doit être importante lors de l'utilisation de produits contenant des allergènes potentiels (d'origine végétale) (109).

- Un article concernant 4 patients ayant eu une réaction anaphylactique après ingestion de graines de sésame pose la problématique concernant les mécanismes cellulaires et immunitaires intervenant dans l'anaphylaxie au sésame (112).
- Un article concerne un patient ayant une rhinite, des démangeaisons oculaires et une dyspnée qui se manifestent sur son lieu de travail. Après évitement de la zone où le sésame est utilisé, ce patient a pu reprendre le travail sans symptômes. Ce cas met en évidence l'existence d'une hypersensibilité professionnelle au sésame (113).

### b. Présentation d'un cas de patient allergique au sésame en 2020

Le cas sélectionné dans cette thèse est celui de Mme A. âgée de 28 ans, professionnelle de santé, en couple et sans enfants.

- Anamnèse :

Depuis l'âge de 18 ans, la patiente a eu des épisodes répétés d'allergie alimentaire pour lesquels le **sésame** a été suspecté. En effet, brutalement, à l'âge de 18 ans, 30 minutes après un repas au Mac Donalds®, elle a manifesté les signes d'une allergie alimentaire avec l'apparition de douleurs abdominales, de diarrhées, d'urticaire généralisé, d'un œdème, d'un angioœdème muqueux modéré avec un potentiel trouble hémodynamique. A l'époque, elle habitait une autre région et le diagnostic d'allergie au sésame (graines et huile de sésame) avait été confirmé par les tests. Elle possède depuis une trousse d'urgence contenant deux stylo pré-remplis d'adrénaline, une boîte de comprimés de prednisolone et de desloratadine. Elle observe depuis très scrupuleusement **l'éviction du sésame** dans son alimentation mais plusieurs autres épisodes de réaction évoquant une allergie alimentaire ont été observés généralement lors de repas en extérieur, au restaurant ou chez un traiteur et une seule fois à domicile. Elle suspecte également le seigle, l'orge, l'ananas, le kiwi, la banane.

Par ailleurs, elle a un terrain atopique probable avec notion de rhino-conjonctivite allergique saisonnière parfois avec une hyperréactivité bronchique mais également des réactions avec certains chats et pour la poussière. Elle n'a jamais eu de lésions cutanées d'urticaire pigmentaire ou de mastocytose, la tryptase est normale avant les tests allergologiques.



- Antécédents :

Elle présente un **terrain atopique** avec une rhino-conjonctivite allergique saisonnière parfois avec une hyperréactivité bronchique. Elle a des antécédents avérés d'**anaphylaxie** sévère avec une prise en charge aux urgences à 6 reprises en 10 ans. Elle a une rupture partielle du ligament croisé antérieur ainsi qu'une dyshidrose palmo-plantaire.

- Antécédents familiaux :

Par sa mère : hypothyroïdie et eczéma

Par sa grand-mère maternelle : psoriasis et sarcoïdose

Par son grand-père maternel : polyarthrite rhumatoïde

- Illustration d'un épisode allergique en avril 2019 :

En avril 2019, au restaurant en Belgique (voyage à l'étranger), la patiente a eu une réaction allergique violente alors qu'elle avait spécifié au restaurateur avant sa commande être allergique au sésame. Au cours de son repas, la patiente a manifesté une urticaire généralisée, des vomissements et des épisodes de diarrhée importants, de fortes douleurs abdominales ainsi qu'une gêne respiratoire sans obstruction des voies aériennes. La patiente a spontanément pris sa prednisolone et sa desloratadine par voie orale (pas son anapen car pas d'œdème de Quincke lors de cet épisode allergique) mais a vomi peu de temps après. Les secours l'ont transporté aux urgences de la clinique Saint Jean à Bruxelles. L'équipe médicale l'a prise en charge pour une anaphylaxie de grade 2B avec injection de solumedrol, de paracétamol et de buscopan.

Puis, le médecin lui a diagnostiqué une hypokaliémie avec QT limite (examen cardiaque) faisant suite à sa réaction anaphylactique. Le médecin lui a alors administré du potassium en intraveineux et per os. L'évolution clinique étant bonne, la patiente a été autorisée à sortir de l'hôpital plusieurs heures après son épisode allergique.

Après investigation auprès du restaurant, il s'avère qu'il n'y avait effectivement pas de sésame dans la recette de son plat mais il s'agit en fait d'une contamination croisée par une graine de sésame dans les cuisines car le restaurateur préparait des plats contenant des graines de sésame à proximité de la préparation du plat de la patiente. Cet épisode allergique met en

évidence la difficulté qu'ont les patients allergiques dans leur quotidien à éviter les allergènes identifiés à risque pour leur santé.

- Prise en charge par un médecin allergologue au Centre Hospitalier Universitaire de Reims :

À la suite de cet épisode allergique avec anaphylaxie en Belgique, cette patiente a été prise en charge par le Centre Hospitalier Universitaire de Reims en 2019 afin de faire le point sur son allergie au sésame ainsi que pour investiguer si d'autres aliments ou allergènes déclenchent une réaction chez elle. Cela afin d'améliorer son quotidien et de cibler davantage les évictions nécessaires dans son régime alimentaire ainsi que pour en apprendre davantage sur son allergie alimentaire. Concernant les tests réalisés chez l'allergologue, les tests cutanés (Skin Prick Tests) sont positifs pour quelques pneumoallergènes : les acariens, le chat, le chien, les graminées, fléole et plantain. Ce qui corrobore les manifestations cliniques de rhino conjonctivite et parfois d'asthme pour cette patiente.

Concernant les trophoallergènes, **les tests cutanés (SPT) avec le sésame sont très nettement positifs aussi bien pour l'huile que pour la graine (papule >>8mm de diamètre). Le seigle est également nettement positif** et de manière modérément positif la bière (malt d'orge, et autres céréales dont seigle).

La recherche d'IgE spécifiques a été utilisée pour étayer le diagnostic d'allergie au seigle et pour lever le doute concernant l'orge, le sarrasin, la levure de bière et le houblon. Les résultats sont : **IgE seigle (g12) à 6,57UA/mL** et pour f90 (malt), f11 (sarrasin) et f45 (levure de bière) <0,10UA/mL. Donc, le diagnostic d'allergie au seigle est également avéré.

Pour ce qui est **des IgE du sésame**, le résultat de la patiente aux IgE spécifiques des graines de sésame **(f10) est négatif à <0,10UA/mL**. Ce résultat corrobore le fait que le dosage des IgE dans l'allergie au sésame n'est pas fiable pour cet allergène car contenant de nombreuses protéines et oléosines pouvant être dénaturées lors de la préparation de ce test biologique ce qui engendre des faux négatifs.

Concernant les aliments pour lequel un doute persiste, l'allergologue et la patiente ont décidé de réaliser un test de provocation orale en hospitalisation de jour, réparti sur deux jours pour l'ananas, le kiwi, la faine de millet, la levure de bière, la farine de sarrasin, le curry madras, les graines de pavot et les graines de lin. Ces réintroductions sous surveillance hospitalières ont

mis en évidence l'absence de réaction pour ces aliments permettant leur réintroduction dans l'alimentation de la patiente.

- En conclusion :

La patiente est allergique au **sésame**, au seigle, aux pollens, aux poils de chats, de chiens et aux acariens. Sur les conseils de l'allergologue, elle observe donc un régime d'éviction du sésame et du seigle dans son alimentation et conserve sa trousse d'urgence en permanence. Cependant, avec l'expansion de l'utilisation du sésame au niveau mondial, il devient difficile pour cette patiente de respecter un régime d'éviction strict au quotidien.

## 2. Cadre législatif des allergènes alimentaires (114) (115) (116) (117) (118) (57)

### a. Législation en vigueur concernant les allergènes alimentaires

Le **sésame** fait partie de la liste des allergènes à déclaration obligatoire en France. Cette liste regroupe 14 allergènes décrits dans **l'annexe II du règlement européen n°1169/2011**(114) (115) (Tableau 9). En effet, tout produit contenant un ou plusieurs de ces 14 allergènes doit obligatoirement comporter un étiquetage indiquant leur présence dans leur composition (ingrédients) de façon claire et non ambiguë. Par exemple, si un produit contient des graines de sésame alors son étiquetage doit mentionner la présence de « graines de sésame » et non uniquement de « graines ». La liste des ingrédients doit être explicite et complète. De la même manière, si un produit contient de l'huile de sésame, alors son étiquetage doit contenir en toute lettre « huile de sésame » et pas seulement le mot « huile ».

<b>Liste des 14 allergènes à déclaration obligatoire</b>	<b>Céréales contenant du gluten</b> (blé, seigle, orge, avoine, épeautre, kamut ou leurs souches hybrides) et produits à base de ces céréales
	<b>Crustacés</b> et produits à base de crustacés
	<b>Œufs</b> et produits à base d'œufs
	<b>Poissons</b> et produits à base de poissons
	<b>Arachides</b> et produits à base d'arachides
	<b>Soja</b> et produits à base de soja
	<b>Lait</b> et produits à base de lait (dont lactose)
	<b>Fruits à coques</b> (amandames, noisettes, noix, noix de cajou, noix de pécan, noix de macadamia, noix du Brésil, noix du Queensland, pistaches) et produits à base de ces fruits
	<b>Céleri</b> et produits à base de céleri
	<b>Moutarde</b> et produits à base de moutarde
	<b>Graines de sésame</b> et produits à base de graines de sésame
	<b>Anhydride sulfureux et sulfites en concentration</b> >10mg/kg ou 10mg/l (exprimés en SO <sub>2</sub> )
	<b>Lupin</b> et produits à base de lupin
	<b>Mollusques</b> et produits à base de mollusques

Tableau 9 : liste des 14 allergènes à déclaration obligatoire mentionnés dans l'annexe II du règlement européen n°1169/2011 (114) (116)

Concernant les denrées alimentaires non pré-emballées, le **décret n°2015-447** (115) ainsi que le **décret n° 2016-884** (117) stipulent que la présence de ces allergènes doit être tracée obligatoirement par écrit et cela à proximité des aliments concernés afin qu'il n'y ait pas de doute possible pour le consommateur. La totalité des métiers de bouche est tenue d'appliquer cette réglementation depuis 2015.

Cette liste est susceptible d'évoluer en fonction des évaluations scientifiques, de l'importance grandissante des allergènes émergents et du nombre de cas d'anaphylaxie causés par ces allergènes ainsi que leur gravité.

En 2018, l'agence nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a publié un avis (57) (118) concernant la mise à jour des données du rapport : « allergies alimentaires : état des lieux et propositions d'orientations ». Cet avis comporte des données recueillies par le **Réseau d'Allergovigilance (RAV)** sur une période allant de 2002 à 2017. Le RAV est constitué de médecins allergologues français et le recueil de données est basé sur le volontariat de ces médecins. Cette étude peut comporter un biais en termes de prévalence en fonction des populations étudiées, des questionnaires, des éléments diagnostics (dosage des IgE, tests cutanés, TPO), de l'insuffisance de la prise en charge de l'allergie alimentaire (données PAI) et de la remontée des données basées sur le volontariat et non en systématique.

Ainsi, sur la période de 01/2002 à 12/2017, le RAV a recensé **164 allergènes alimentaires différents** pour 1951 cas d'anaphylaxie sévère (enfants et adultes) (Tableau 10). Les 2/3 des cas d'anaphylaxie sévères concernent les 14 allergènes à déclaration obligatoire soit 66% des cas. Le **sésame correspond à 2,6% des cas d'anaphylaxie sévère recensés en France par le RAV**. Les autres cas recensés d'anaphylaxie sévère ne sont pas dus aux 14 allergènes de l'annexe II du règlement 1169/2011. Ils concernent les allergènes présents dans l'alimentation courante ainsi que les allergènes émergents (>1% des cas) en lien avec l'évolution de l'alimentation et une offre diversifiée au niveau mondial.

Allergène	Nombre de cas signalés	Pourcentage des cas totaux d'anaphylaxie alimentaire sévère
Fruits à coque	289	14,8 %
Arachide	260	13,3 %
Céréales contenant du gluten	138	7,1 %
Crustacés	135	6,9 %
Lait de vache	82	4,2 %
Céleri	72	3,7 %
Mollusques	57	2,9 %
Soja	56	2,9 %
Farine de lupin	51	2,6 %
Sésame	51	2,6 %
Œuf de poule	48	2,5 %
Poisson	34	1,7 %
Moutarde	5	0,3 %
Sulfites - métabisulfites	5	0,3 %

Tableau 10 : Nombre de cas signalés ainsi que le pourcentage des cas totaux d'anaphylaxie alimentaire sévère recensés par le RAV entre 2002 et 2017 concernant les 14 allergènes à déclaration obligatoire (57)

Au niveau mondial, le sésame figure sur la liste des allergènes à déclaration obligatoire pour l'union européenne, le Canada et l'Australie (14). Cependant, le sésame ne figure pas dans la liste des allergènes à déclaration obligatoire pour les Etats-Unis. La Food and Drug Administration (FDA) est en train d'étudier le statut de l'allergène sésame afin de le passer en 9<sup>ème</sup> allergène à déclaration obligatoire (13). En effet, la FDA avait rendu obligatoire l'étiquetage de seulement 8 allergènes (arachide, lait, crustacés, fruits à coque, œuf, soja, poisson et blé). Cette décision avait été prise car ces 8 allergènes étaient impliqués dans environ 90% des allergies alimentaires. Donc, aux Etats-Unis, il se peut qu'un étiquetage contenant le mot « arômes » sous-entende la présence de sésame, ce qui n'est pas clair pour le consommateur et représente donc un risque.

b. Complexité de l'application de la réglementation et impact sur la vie sociale (57) (119)

L'accident allergique c'est-à-dire l'exposition accidentelle à un allergène entraînant une anaphylaxie peut survenir à tout moment de la vie du patient et dans diverses situations (Illustration 7).

Au domicile, les patients contrôlent ce qu'ils consomment notamment en lisant de façon systématique les ingrédients entrant dans la composition des denrées alimentaires présentes dans leur cuisine et en amont lorsqu'ils réalisent leurs courses alimentaires.

Cependant, l'accident allergique peut survenir hors du domicile. Selon le RAV, en 2016, **8% des cas d'anaphylaxie se sont déroulés en milieu scolaire et 8% au restaurant** (57). En effet, selon le règlement européen n°1169/2011, les 14 allergènes de l'annexe II doivent être mentionnés pour les denrées alimentaires non préemballées (dans les restaurants par exemple), préemballées sur place (traiteur, vente à emporter) et préemballées dans le but d'une vente immédiate. Ces mentions doivent être présentes sur les denrées ou à proximité de ces dernières. Lorsque les denrées/repas sont consommés sur place notamment pour les cantines scolaires, hospitalières, restaurants d'entreprise, alors cette information doit être accessible au consommateur sous forme écrite.

Or, les restaurateurs, les traiteurs, les boulangers et autres métiers de bouche n'ont pas encore suffisamment connaissance de la gravité de l'allergie alimentaire et de la réglementation concernant l'obligation d'étiquetage des allergènes alimentaires (57).

De plus, lorsque les patients allergiques voyagent à l'étranger, la barrière de la langue ainsi que la différence de réglementation sur les allergènes et le changement des habitudes alimentaires peuvent faciliter la survenue d'un accident anaphylactique. Ainsi, 14% des patients allergiques à un ou plusieurs aliments évitent de voyager à l'étranger ou hors de l'Union Européenne. Concernant les patients qui voyagent, 46% ont peur et 49% sont anxieux (119).

Le voyage en avion peut engendrer un risque pour les patients allergiques car il s'agit d'un milieu clos à distance des hôpitaux et dont le personnel et les voyageurs autour à proximité des patients consomment des aliments contenant des allergènes pouvant se mettre en suspension dans l'air de l'avion (inhalation allergène), contaminer les sièges et les plateaux par le biais des mains. Aux Etats-Unis, une enquête réalisée en 2009 a mis en évidence 285

réactions en avion (surtout concernant les arachides et les fruits à coque). En France, le RAV a réalisé une enquête en 2015 indiquant que 12 patients ont eu un accident allergique en avion. Enfin, l'ANSES « rappelle l'importance de la mise à disposition aux consommateurs allergiques d'une information adaptée, y compris en restauration collective ou commerciale, comme cela est prévu à l'article R112-12 du code de la consommation » (57).



Illustration 7 : chiffres illustrant le manque de connaissance de l'importance des allergies en France (120)



c. Illustration avec une enquête réalisée dans différents circuits de commercialisations de denrées non emballées (121)

L'**Union Fédérale des Consommateurs-Que Choisir** (UFC-Que Choisir) a réalisé une enquête (121) sur les allergènes en juin 2016 soit environ un an après le décret n°2015-447 d'avril 2015, c'est-à-dire environ un an après la mise en application de l'information écrite obligatoire sur la présence d'allergènes dans les denrées non emballées.

Concernant les fabricants de **denrées alimentaires emballées**, l'obligation d'information écrite des allergènes présents ainsi que la vérification de la composition de chaque recette a prouvé son efficacité.

Cependant, pour les **denrées alimentaires non emballées**, cette obligation n'est pas encore systématiquement appliquée et respectée notamment concernant les allergènes masqués, ce qui représente un risque élevé pour les consommateurs ayant des allergies alimentaires.

Pour cette enquête, l'UFC-Que Choisir a utilisé un questionnaire formalisé (121) portant sur les modalités d'information des consommateurs. Ainsi, leurs enquêteurs spécialisés et bénévoles se sont rendus dans 375 commerces dans 81 départements français en ciblant les denrées non emballées. Dans ce questionnaire est recherché la présence avérée d'information écrite sur la présence des allergènes. Ou si cela n'est pas le cas, il est vérifié si le commerçant a connaissance de l'obligation réglementaire. De plus, les modalités d'information auprès des consommateurs sont regardées (type de support écrit) ainsi que les informations de précaution sur la présence éventuelle des allergènes dans les denrées non emballées. Enfin, la mise à disposition spontanée des informations écrites sur les allergènes ou seulement après questionnement a été étudiée.

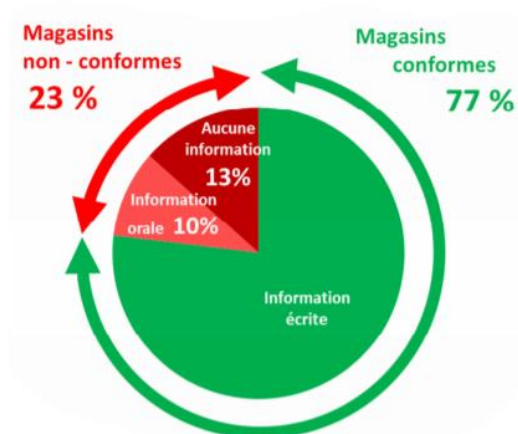
Cette enquête (121) porte sur 5 circuits de distributions de denrées alimentaires non emballées :

- La grande distribution : le choix s'est orienté sur les rayons traiteurs car présentant un choix diversifié d'aliments et donc une diversité d'allergènes sur 134 magasins de 9 chaînes de distribution.
- Les petits commerces : le choix s'est orienté sur les boulangeries-pâtisseries et les traiteurs pour leur nombre important de recettes complexes et donc d'allergènes en grande quantité sur 112 boulangeries-pâtisseries et 49 traiteurs.

- La restauration hors foyer : sur la restauration rapide avec 9 restaurants de 3 chaînes différentes ainsi que sur la restauration traditionnelle avec 71 restaurants de quartier.

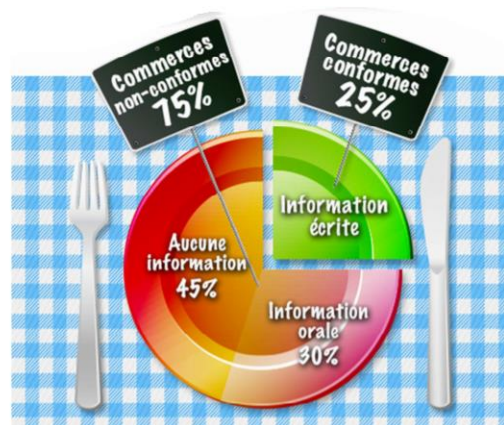
Concernant la **restauration rapide** (fast food), il a été observé un respect strict de la réglementation en lien avec le fait que ces grandes chaînes possèdent des services juridiques et réglementaires avec des affiches écrites à disposition des consommateurs. Également, sur les sites internet de ces grandes chaînes sont disponibles les listes complètes d'allergènes par aliment (122) (123). Cependant, l'enquête ne présente pas de données pour ce qui est des kebabs et autres fast food ne faisant pas partie d'une grande chaîne connue.

Concernant la **grande distribution**, malgré des services juridiques et réglementaires, environ **¼ des magasins sont non conformes** par rapport à l'obligation d'information écrite portée à la connaissance du consommateur (Figure 30).



*Figure 30 : affichage des allergènes en grande surface (121)*

Concernant le **commerce artisanal** c'est-à-dire les boulangeries-pâtisseries, les traiteurs et les restaurateurs, environ les **¾ de ces établissements sont non-conformes** (sur 232 artisans présents dans 64 départements) donc n'appliquent pas la réglementation en vigueur sur l'obligation d'information écrite des allergènes portée à la connaissance des consommateurs sur les aliments non emballés. Pour 45% de ces établissements, aucune information n'est disponible et pour 30%, il s'agit d'une information orale, ce qui n'est pas suffisamment fiable.



*Figure 31 : affichage des allergènes concernant le commerce artisanal (121)*

Enfin, les syndicats représentant les différentes professions étudiées dans cette enquête ont des difficultés à faire passer l'information à leurs adhérents car 80% des commerces non-conformes ne se sentent pas concernés par cette obligation réglementaire ou disent ne pas en avoir connaissance. Ainsi, cette enquête met en évidence les difficultés rencontrées au quotidien par les patients allergiques dans leur consommation de denrées alimentaires. Actuellement, davantage d'efforts sont donc à fournir afin d'étendre la mise en application effective de la réglementation sur l'obligation d'information écrite portant sur les allergènes auprès des consommateurs concernant les denrées alimentaires non emballées.

### 3. Evolution de la recherche

#### a. De la rupture de la tolérance orale à l'allergie alimentaire au sésame: nouvelles perspectives (4) (124) (125) (126) (127) (128) (129) (130)

##### i. La prédisposition génétique (4) (37) (38) (39) (40)

La prédisposition génétique c'est-à-dire l'existence d'un terrain atopique peut faciliter la sensibilisation aux allergènes comme le polymorphisme génétique (voir Partie 1.2.c.i.). Un lien a été mis en évidence entre quelques gènes et le développement de l'allergie IgE-dépendante. Au niveau chromosomique, des marqueurs ou groupe de gènes candidats ont été mis en évidence. Ces marqueurs peuvent coder pour des cytokines, des systèmes enzymatiques ou des récepteurs impliqués dans la physiopathologie de l'allergie.

Cette prédisposition génétique peut favoriser la production d'IgE en excès par un déséquilibre de la balance Th1/Th2 par un excès de différenciation des lymphocytes CD4+ en Th2 et par la synthèse d'IL-4.

De plus, une modification de type perte de fonction du gène codant pour la filaggrine FLG sur le chromosome 1q21 entraîne une insuffisance de la synthèse de filaggrine. La filaggrine participe à l'élaboration de la barrière cutanée, donc si cette protéine est en quantité insuffisante dans la peau, alors la perméabilité de la peau peut être augmentée. Les allergènes peuvent donc pénétrer plus facilement la barrière cutanée et entrer en contact avec les cellules sentinelles du système immunitaire. Ainsi, les conséquences cliniques peuvent être une dermatite atopique, un asthme et/ou une allergie alimentaire.

##### ii. L'épigénétique (130)

L'épigénétique correspond aux modifications de l'expression de certains gènes (transcription) sans modification de la séquence de l'acide désoxyribonucléique (ADN).

Le mécanisme le plus étudié pouvant avoir un rôle dans la survenue d'allergies est la variation du taux de **méthylation de l'ADN** au niveau des séquences nucléotidiques CpG en région promotrice des gènes. Cela peut avoir pour conséquence l'inhibition de la transcription de gènes ayant un rôle dans la régulation du système immunitaire.

L'**acétylation des histones**, c'est-à-dire l'ajout d'un groupe acétyle au niveau des résidus de lysine à l'extrémité N-terminale des histones, entraîne également un changement conformationnel limitant l'interaction entre les histones et l'ADN. Ainsi, certaines régions promotrices de gènes sont plus accessibles, ce qui peut avoir pour conséquence l'augmentation de la transcription pour certains gènes ayant un rôle sur la voie Th2 par exemple.

Les **microARNs** non codants peuvent se fixer au niveau de l'extrémité 3' de l'ARN messager et bloquer (ou réguler) la transcription de certains gènes ayant un rôle dans les allergies.

Chez l'Homme, **l'exposition environnementale et l'épigénétique sont liées**. En effet, un régime alimentaire faible en antioxydants et riche en acide gras saturés, l'exposition à des produits chimiques, la pollution atmosphérique et la consommation de tabac durant la grossesse, peuvent avoir des conséquences sur l'expression de certains gènes. Par exemple, la méthylation de l'ADN du fœtus ou de l'enfant peut favoriser l'activation ou l'inhibition de gènes clefs du système immunitaire. Ces altérations de l'expression de certains gènes peuvent donc être acquises ou transmises à la génération suivante dans certains cas, et donc être réversibles ou non.

Actuellement, le rôle de l'épigénétique fait l'objet de nombreuses études afin de mieux comprendre les mécanismes de l'allergie alimentaire, de mieux cibler la prévention de la survenue et du traitement des allergies.

### iii. La théorie de l'hygiène (4) (124)

La théorie de l'hygiène fait suite au constat de l'augmentation du nombre d'individus allergiques en particulier dans les pays riches et industrialisés. En effet, l'hygiène corporelle excessive, l'hygiène excessive des surfaces et des habitations, la consommation importante d'antibiotiques, le régime alimentaire occidental et la décontamination de l'eau potable ont une influence sur la composition des microbiotes et sur la diminution de l'exposition de l'organisme aux microorganismes présents dans la terre. Cela peut donc entraîner une perte de diversité de la flore commensale. Les enfants à risque allergique peuvent avoir une augmentation de la population de *Bacteroides*, d'*Escherichia coli* et de champignons et

l'inverse avoir une diminution de la population de *Bifidobacterium*, *Akkermansia muciniphila* et *Faecalibacterium prausnitzii* au niveau de leur microbiote intestinal.

Cette dysbiose peut entraîner un problème de maturation du système immunitaire avec un défaut d'efficacité des lymphocytes T régulateurs et une augmentation de la réponse Th2. La tolérance des cellules dendritiques peut être également moins efficace suite aux modifications des signaux de dangers cellulaires passant par leurs récepteurs de reconnaissances des pathogènes (PRRs). Les cellules dendritiques pourraient donc détecter et percevoir les allergènes (dont le sésame) comme des pathogènes et orienter le signal cytokinique vers la voie Th2 et la sécrétion d'IL-4.

Cette théorie montre que la maturation et la modulation du système immunitaire passe par l'interaction des cellules immunitaires avec les microbes.

#### iv. La théorie duale aux allergènes (4) (126) (127) (128) (129)

La théorie duale aux allergènes met en évidence que la sensibilisation aux allergènes peut se produire tôt chez le nourrisson ou l'enfant **via la voie cutanée** (Figure 32). En effet, l'exposition cutanée aux allergènes (dont le sésame et les protéines entrant dans sa composition) peut avoir pour conséquence la **sensibilisation** de l'organisme par la voie Th2 et l'implication des IgE. Cette sensibilisation par la voie cutanée est favorisée par l'augmentation de la perméabilité de la peau, par la production de cytokines par les kératinocytes chez certains patients atopiques et par les propriétés physico-chimiques des allergènes en contact avec la peau.

La théorie duale met également en évidence que la consommation précoce de protéines alimentaires et donc de potentiels allergènes **par voie orale** entre le 4<sup>ème</sup> mois et le 6<sup>ème</sup> mois du nourrisson favoriserait l'induction de la **tolérance orale** aux allergènes.

La théorie duale est complémentaire de la théorie de l'hygiène car la modification du microbiote cutané chez le nourrisson, lié au mode de vie, favorise l'exposition précoce aux allergènes par la voie cutanée.

La **vitamine D** peut également avoir une influence sur la régulation des cellules immunitaires (cellules dendritiques, LT, LB, cellules épithéliales, monocytes). En effet, la synthèse de vitamine D est localisée dans la peau en présence d'ultra-violets (soleil). En cas de carence en vitamine D, il y a une augmentation du risque d'allergie, d'infection gastro-intestinale et de

perméabilité des muqueuses (jonction entre les cellules). Ainsi, la vitamine D a un rôle dans le métabolisme osseux calcique mais aussi un rôle dans la diminution de l'inflammation et du maintien de l'intégrité de l'épithélium intestinal.

L'influence de la vitamine D dans l'allergie alimentaire (dont le sésame) reste à approfondir concernant l'orientation des lymphocytes vers la voie Th2 et aussi concernant les effets d'une insuffisance ou d'un excès de vitamine D dans l'organisme car certaines études sont en contradiction sur ce sujet en 2020.

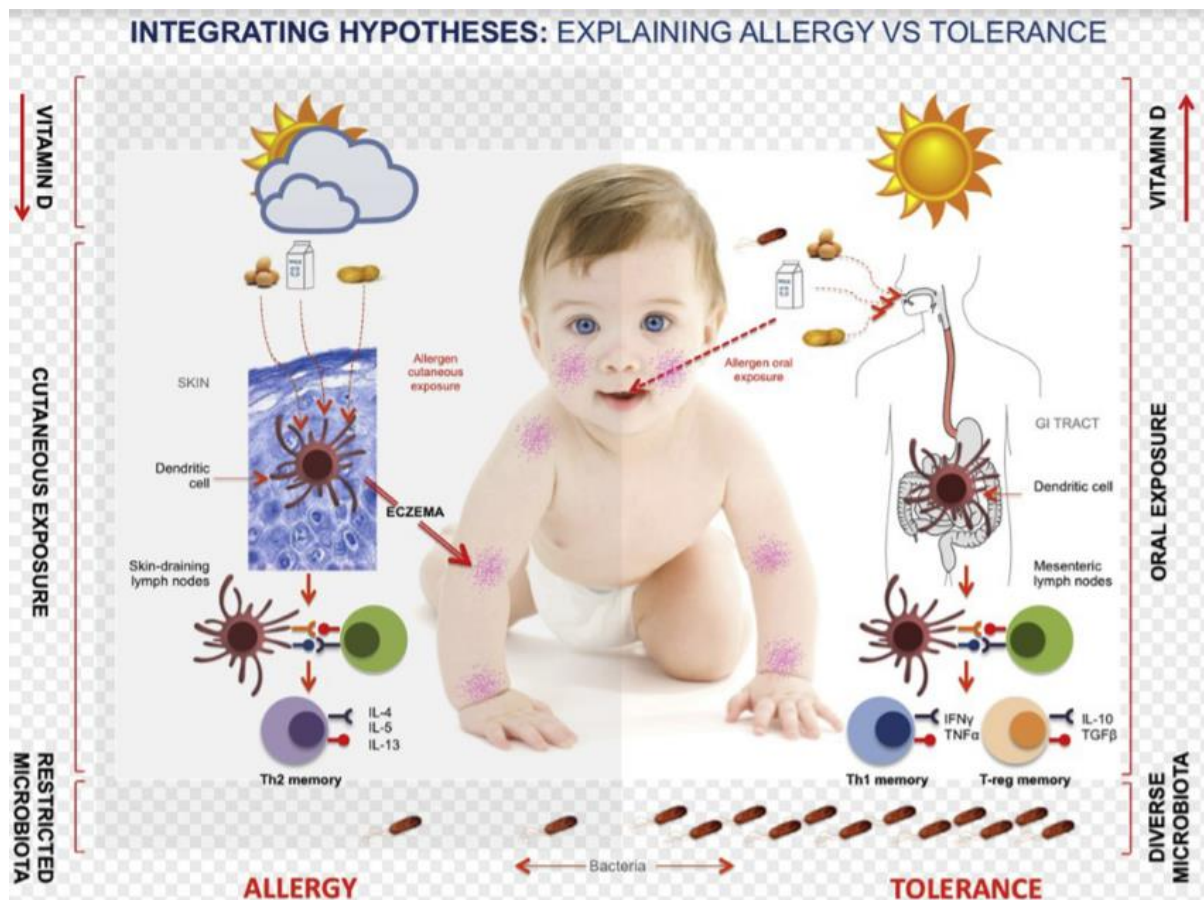


Figure 32 : les différents facteurs intervenant dans la théorie duale (127)

b. Nouvelles pistes de prévention et de désensibilisation : de la diversification alimentaire à l'immunothérapie orale alimentaire (131) (132) (133) (134) (135) (136)

i. La diversification alimentaire (131) (133)

La diversification alimentaire chez les nourrissons pourrait être conseillée voir recommandée dans les années futures en prévention primaire de la survenue d'allergie (en complément de certaines mesures concernant les enfants ayant une forte probabilité de terrain atopique).

Jusqu'à récemment, la prévention de l'allergie avant même qu'elle ne survienne, consistait à retarder au maximum l'introduction d'aliments à haut potentiel allergisant (arachides, œuf, poisson, sésame,...) voir à l'éviction de ces aliments.

Actuellement, les progrès scientifiques ont mis en évidence qu'il serait plus avisé de prévenir la rupture de la tolérance orale aux allergènes plutôt que l'éviction ou le retard d'introduction des allergènes.

La fenêtre de tolérance pour mettre l'enfant en contact par voie orale avec les allergènes alimentaires serait entre l'âge de 4 à 6 mois. En complément de la diversification alimentaire, un microbiote diversifié, une concentration de vitamine D suffisante (sans excès) et des soins de peau (aidant à maintenir la barrière cutanée) permettraient de maintenir une tolérance de l'organisme envers les allergènes alimentaires. Concernant le sésame, il serait intéressant d'approfondir ces recherches sur l'optimisation et l'efficacité de la fenêtre de tolérance à un certain âge de la vie.

ii. La piste des biothérapies (132)

Actuellement, plusieurs cibles thérapeutiques sont étudiées dans la prévention et le traitement de l'allergie alimentaire, notamment les lymphocytes T régulateurs et l'interleukine-2 (IL-2).

En effet, une insuffisance de lymphocytes T régulateurs (Treg) pourrait avoir une influence sur la survenue d'une allergie alimentaire. Les Treg ont un rôle dans la tolérance immunitaire et le contrôle des manifestations allergiques en limitant la présentation des allergènes aux lymphocytes Th2 et aux lymphocytes B via CTLA-4 (cytotoxique T lymphocyte antigen 4 protein) exprimé à leur surface. Les Treg orientent également la production d'IgE spécifiques



vers la production d'IgG4 protectrices, limitent le recrutement des cellules immunitaires sur les sites inflammatoires et limitent la dégranulation des mastocytes et l'expression de leur récepteur de haute affinité.

Ainsi, l'IL-2 administrée à faible dose pourrait présenter un intérêt pour son action immunosuppressive en favorisant le recrutement et l'activation des Treg.

Le rôle des Treg et l'efficacité de l'administration à faible dose d'IL-2 dans l'allergie alimentaire et plus particulièrement l'allergie au sésame restent à prouver dans l'avenir.

### iii. L'immunothérapie orale alimentaire (134) (135) (136)

L'immunothérapie orale alimentaire (dont le sésame) se déroule en plusieurs étapes : la recherche du seuil réactogène, l'établissement du protocole avec des doses croissantes d'allergène à administrer par voie orale sur plusieurs semaines en partant d'une dilution de la dose déclenchant des manifestations cliniques (en fonction du patient et de la sévérité de l'allergie) et enfin, la phase d'entretien permettant de maintenir la tolérance acquise dans le temps.

Le but de l'immunothérapie orale est de limiter les manifestations cliniques de l'anaphylaxie sévère, d'augmenter le seuil de tolérance au sésame à l'état de traces et d'atteindre une désensibilisation et un maintien de cette tolérance au sésame dans le temps (Figure 33).

Actuellement, quelques équipes en France et dans le monde travaillent sur l'immunothérapie orale alimentaire concernant le sésame, le blé, les diverses variétés de noix, le lait, les œufs, l'arachide, ... L'inconvénient de ces protocoles est la difficulté d'observance sur la durée et les effets indésirables pouvant survenir.

- Exemple de protocole d'immunothérapie orale alimentaire au sésame ayant abouti à une désensibilisation réussie :

La patiente sélectionnée pour ce protocole est une brésilienne de 48 ans présentant un diagnostic d'allergie alimentaire au sésame avec un historique clinique d'anaphylaxie sévère au sésame depuis l'âge de 27 ans. Ses tests cutanés aux graines de sésame (blanc et noir) sous forme brutes et grillées et au tahini se sont révélés positifs. Cependant, le dosage des IgE spécifiques du sésame dans le sang de la patiente s'est révélé négatif (ce résultat corrobore

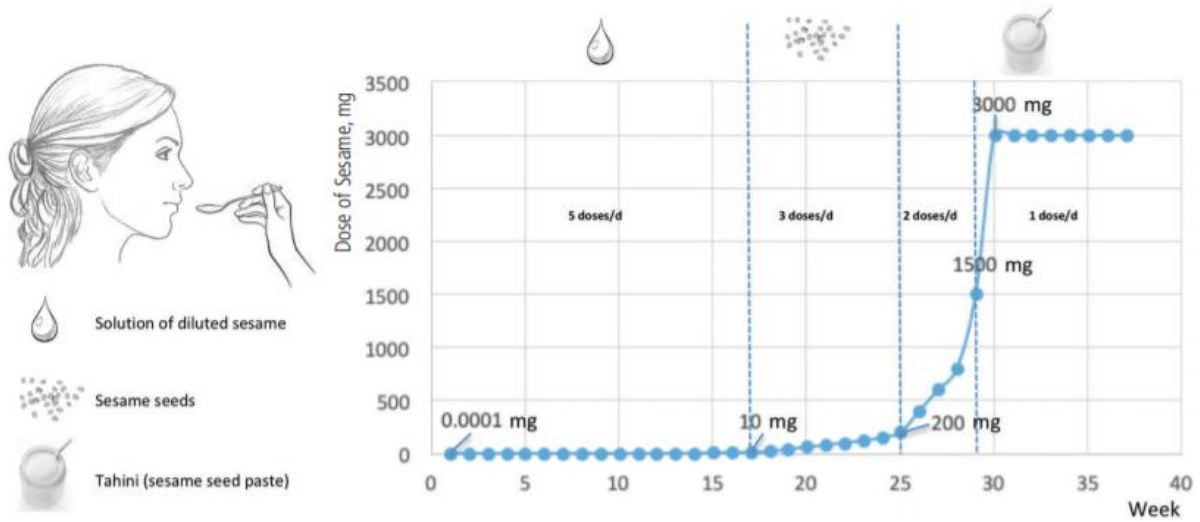
les études antérieures selon lesquelles le dosage des IgE spécifiques du sésame n'est pas suffisamment fiable dans le diagnostic de l'allergie au sésame).

Ce protocole d'immunothérapie orale au sésame s'est déroulé en plusieurs étapes :

- 1<sup>ère</sup> phase, du jour 0 à la 16<sup>ème</sup> semaine : il a été administré à la patiente de l'extrait de sésame blanc brut et dilué en doses croissantes de 0,0001mg à 10 mg à raison de 5 doses par jour toutes les 4 heures (durant la journée car cela nécessite que la patiente soit réveillée et consciente). Durant cette phase, les doses ont été augmentées 1 fois par semaine durant les 16 semaines sous surveillance médicale.
- 2<sup>ème</sup> phase, de la 17<sup>ème</sup> semaine à la 24<sup>ème</sup> semaine : durant ces 8 semaines, il a été administré à la patiente 3 doses par jour de graines de sésame blanc brut en doses croissantes de 10 mg à 150mg. Durant cette phase, les doses ont été augmentées 1 fois par semaine durant les 8 semaines sous surveillance médicale.
- 3<sup>ème</sup> phase, de la 25<sup>ème</sup> semaine à la 28<sup>ème</sup> semaine : durant 4 semaines, il a été administré à la patiente 2 doses par jour de tahini en doses croissantes de 200mg à 800mg. Durant cette phase, les doses ont été augmentées 2 fois par semaine durant les 4 semaines sous surveillance médicale.
- 4<sup>ème</sup> phase, de la 29<sup>ème</sup> semaine à la 33<sup>ème</sup> semaine : durant 5 semaines, il a été administré à la patiente 1 dose par jour de 1500 mg de tahini pendant 1 semaine. Puis 1 dose par jour de 3000mg de tahini pendant 4 semaines.
- Ensuite, un défi alimentaire avec des aliments riches en sésame a été proposé à la patiente. Il s'est révélé négatif.
- 5<sup>ème</sup> phase : elle correspond à la phase d'entretien durant laquelle la patiente est tenue de consommer 3000mg de tahini en 1 dose par jour en continu.

Ce protocole ainsi que d'autres protocoles développés dans quelques pays du monde ont présenté des résultats très encourageants en termes de diminution du risque de survenue d'une anaphylaxie sévère voire en termes de désensibilisation des patients au sésame.

Cependant, dans les recherches en cours et futures, il serait intéressant de développer un protocole homogène et d'améliorer son déroulement car il est difficile pour une personne dans la vie active de pouvoir suivre un protocole aussi contraignant.



*Figure 33 : exemple de protocole d'immunothérapie orale alimentaire au sésame (135)*

## CONCLUSION GENERALE

L'allergie alimentaire au sésame concerne un nombre croissant de personnes au niveau mondial. Ses manifestations cliniques peuvent aller de l'urticaire à l'anaphylaxie. Il s'agit d'une allergie IgE-dépendante impliquant les lymphocytes Th2 et entraînant une dégranulation des mastocytes et faisant intervenir différentes cellules immunitaires et différentes cytokines pro-inflammatoires.

Actuellement, les recommandations scientifiques concernant la prévention et le traitement d'urgence de cette allergie sont l'éviction et la constitution d'une trousse d'urgence en cas d'anaphylaxie (stylo pré-rempli d'adrénaline, antihistaminique, corticoïde et  $\beta$ 2-mimétique). Cependant, l'éviction du sésame dans l'alimentation des personnes allergiques est devenue insuffisante. En effet, avec l'expansion de l'utilisation du sésame dans les cuisines au niveau mondial, le risque d'exposition accidentelle et d'anaphylaxie sévère devient de plus en plus important.

En France, la réglementation prévoit un étiquetage obligatoire et une information écrite sur la composition des denrées destinées aux consommateurs. Cela concerne une liste de 14 allergènes à déclaration obligatoire dont le sésame. Cependant, les enquêtes réalisées en France, auprès des consommateurs, des restaurants, des traiteurs, des boulangeries-pâtisseries et des grandes surfaces, ont mis en évidence un défaut d'application de la réglementation à plus ou moins grande échelle en fonction des établissements.

L'impact sur la vie sociale des patients allergiques au sésame est important. Le retard au diagnostic, le risque d'anaphylaxie par une exposition accidentelle à l'allergène, la persistance de cette allergie à l'âge adulte, la stratégie d'éviction sans solution durable, sont des sujets clés du quotidien de ces patients et de leur entourage.

Les progrès scientifiques au cours de ces dernières années et la meilleure compréhension des mécanismes de l'allergie alimentaire orientent la recherche vers de nouvelles pistes très prometteuses. En effet, la mise à jour des mécanismes entraînant une rupture de tolérance orale aux allergènes dont le sésame concerne plusieurs domaines. Il s'agit de la prédisposition génétique, l'épigénétique, la théorie de l'hygiène et la théorie duale aux allergènes.

Enfin, le développement de la recherche concernant la diversification alimentaire avec une notion de fenêtre de tolérance ainsi que les biothérapies et l'immunothérapie orale alimentaire constituent un espoir pour l'avenir des patients allergiques.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Intolérance alimentaire : définition, symptômes, traitements [Internet]. Sciences et Avenir. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.sciencesetavenir.fr/sante-maladie/intolerance-alimentaire-definition-symptomes-traitements\\_104581](https://www.sciencesetavenir.fr/sante-maladie/intolerance-alimentaire-definition-symptomes-traitements_104581)
2. Chevailler A, Fournel S, Gubler B, Lelièvre J-D, Seillès E, Vitte J, et al. Immunologie fondamentale et immunopathologie: enseignements thématique et intégré : tissu lymphoïde et sanguin, immunopathologie et immuno-intervention. 2018.
3. Jean-François P. HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS. LA REVUE DU PRATICIEN. 2015;65:5.
4. Evrard B. Physiopathologie de l'allergie IgE-dépendante. Revue Francophone des Laboratoires. 1 avr 2020;2020(521):20-31.
5. Comprendre les allergies [Internet]. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/allergies/comprendre-allergies>
6. Allergies [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/allergies>
7. Allergie alimentaire | ameli.fr | Assuré [Internet]. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/allergie-alimentaire>
8. Pollens - À quel moment de l'année ? [Internet]. Figaro Santé. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/mieux-etre/environnement/pollens/quel-moment-lannee>
9. Informations. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 1 avr 2019;54(2):71-9.
10. Protudjer JLP, Abrams EM. Sesame: The New Priority Allergen? JAMA Netw Open. 2 août 2019;2(8):e199149-e199149.
11. Sokol K, Rasooly M, Dempsey C, Lassiter S, Gu W, Lombard K, et al. Prevalence and diagnosis of sesame allergy in children with IgE-mediated food allergy. Pediatr Allergy Immunol. 28 oct 2019;
12. Warren CM, Chadha AS, Sicherer SH, Jiang J, Gupta RS. Prevalence and Severity of Sesame Allergy in the United States. JAMA Netw Open. 2 août 2019;2(8):e199144.
13. Rubin R. Antibody Testing Accurately Identifies Children With Sesame Allergy. JAMA. 24 déc 2019;322(24):2374.
14. Patel A, Bahna SL. Hypersensitivities to sesame and other common edible seeds. Allergy. 2016;71(10):1405-13.
15. Sésame (*Sesamum indicum*), des graines oléagineuses : plantation, culture [Internet]. Binette & Jardin. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: <https://jardinage.lemonde.fr/dossier-3356-sesame.html>

16. Sésame. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=S%C3%A9same&oldid=167726872>
17. Sene B, Sarr F, Diouf D, Kane A, Traore D. Étude de la composition minérale et des teneurs en protéines et en matières grasses de huit variétés de sésame (*Sesamum indicum* L.) introduites au Sénégal pour un criblage variétal. OCL. 1 nov 2018;25(6):A601.
18. Sésame noir, sésame blanc, tahini, huile... Tout ce qu'il faut savoir sur ce super-aliment [Internet]. LExpress.fr. 2017 [cité 13 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.lexpress.fr/styles/saveurs/tout-ce-qu-il-faut-savoir-sur-le-sesame-ce-super-aliment\\_1917420.html](https://www.lexpress.fr/styles/saveurs/tout-ce-qu-il-faut-savoir-sur-le-sesame-ce-super-aliment_1917420.html)
19. Lamblin F, Hano C, Fliniaux O, Mesnard F, Fliniaux M-A, Lainé É. Intérêt des lignanes dans la prévention et le traitement de cancers. Med Sci (Paris). mai 2008;24(5):511-20.
20. Les excipients à effet notoire - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 13 juin 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/prendre-traitement/excipients-effet-notoire.html>
21. Recherche : sesame - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 13 juin 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/recherche/index/q:sesame/>
22. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0256333.htm>
23. SIMON M. Les cellules immunitaires et les organes lymphoïdes [Internet]. Cours Pharmacie. 2009 [cité 14 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-cellules-immunitaires-et-les-organes-lymphoïdes.html>
24. 1 - Organes — Site des ressources d'ACCES pour enseigner la Science de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/cellules-immunes-et-organes-lymphoïdes/1-organes>
25. immuno27-organes\_lymphoïdes.pdf [Internet]. [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: [http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/immuno27-organes\\_lymphoïdes.pdf](http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/immuno27-organes_lymphoïdes.pdf)
26. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [Internet]. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/leucocytes-et-leur-pathologie>
27. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [Internet]. [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/leucocytes-et-leur-pathologie/95-basophiles-et-mastocytes>
28. Immunité innée — Site des ressources d'ACCES pour enseigner la Science de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/immunité-innée-barrières-naturelles-et-réaction-inflammatoire>

29. Immunité adaptative — Site des ressources d'ACCES pour enseigner la Science de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunite-et-vaccination/thematiques/limmunite-adaptative-prolongement-de-limmunite-innee>
30. Biologie des cellules dendritiques | CIML [Internet]. [cité 14 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.ciml.univ-mrs.fr/fr/science/lab-philippe-pierre/biologie-des-cellules-dendritiques>
31. Cellules dendritiques - ressource — Site des ressources d'ACCES pour enseigner la Science de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 14 juin 2020]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunite-et-vaccination/thematiques/cellules-immunes-et-organes-lymphoides/fiches-cellules-immunitaires/cellules-dendritiques-ressource>
32. Le Borgne M, Dubois B, Kaiserlian D. Cellules dendritiques des muqueuses et de la peau: « Recruter pour vacciner ». *Med Sci (Paris)*. oct 2007;23(10):819-25.
33. Tsicopoulos A, Azzaoui I, Duez C. Immunité innée et allergie : les cellules dendritiques. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 1 avr 2008;48(3):150-4.
34. Les fonctions des cellules dendritiques: de la réponse innée à la réponse adaptative — Site des ressources d'ACCES pour enseigner la Science de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 14 juin 2020]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunite-et-vaccination/thematiques/reponse-immunitaire/comprendre/immuniteinnee/les-cellules-dendritiques-quoi-de-neuf-page-2>
35. Breton G. Origine et développement des cellules dendritiques humaines. *Med Sci (Paris)*. 1 août 2015;31(8-9):725-7.
36. Antibody Isotypes & Subtypes [Internet]. Absolute Antibody. [cité 21 juin 2020]. Disponible sur: <https://absoluteantibody.com/antibody-resources/antibody-overview/antibody-isotypes-subtypes/>
37. Génétique de l'asthme et de l'atopie : combien de gènes identifiés ? – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/genetique-de-lasthme-et-de-latopie-combien-de-genes-identifies/>
38. Chapitre 16 [Internet]. [cité 28 juin 2020]. Disponible sur: [http://lvts.fr/Pages\\_html/Encyclopedies/Cours%20Immuno/chapitre16.htm](http://lvts.fr/Pages_html/Encyclopedies/Cours%20Immuno/chapitre16.htm)
39. DESC\_16-12-16\_igE.pdf [Internet]. [cité 14 juin 2020]. Disponible sur: [http://allergo.lyon.inserm.fr/colloques/2017\\_PRESENTATIONS/DESC\\_16-12-16\\_igE.pdf](http://allergo.lyon.inserm.fr/colloques/2017_PRESENTATIONS/DESC_16-12-16_igE.pdf)
40. van Ginkel CD, Flokstra-de Blok BMJ, Kollen BJ, Kukler J, Koppelman GH, Dubois AEJ. Loss-of-function variants of the filaggrin gene are associated with clinical reactivity to foods. *Allergy*. avr 2015;70(4):461-4.
41. AllergoLyon - DESC Allergologie et Immunologie Clinique. [Internet]. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: [http://mouvhandi.lyon.inserm.fr/DESC\\_2016-2017.htm](http://mouvhandi.lyon.inserm.fr/DESC_2016-2017.htm)

42. Polynucléaire C IgE, Mastocytes, Eosinophiles. Allergies alimentaires - ppt video online télécharger [Internet]. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/7387032/>
43. Blank U, Jouvin M-H, Guérin-Marchand C, Kinet J-P. Le récepteur de forte affinité pour l'IgE : leçons d'une analyse structurale. *Med Sci (Paris)*. janv 2003;19(1):63-9.
44. Kraft S, Kinet J-P. New developments in FcεRI regulation, function and inhibition. *Nature Reviews Immunology*. mai 2007;7(5):365-78.
45. Blank U, Jouvin M-H, Guérin-Marchand C, Kinet J-P. Le récepteur de forte affinité pour l'IgE : leçons d'une analyse structurale. *Med Sci (Paris)*. janv 2003;19(1):63-9.
46. REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE [Internet]. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.microbiologybook.org/French-immuno/immchapter17.htm>
47. Engeroff P, Vogel M. Le rôle des récepteurs de l'IgE dans le contrôle de la réaction allergique. *Revue Française d'Allergologie*. 1 avr 2019;59(3):204-6.
48. Kolb J, Génot E, Lagente V, Dugas B. CD23, une molécule plurifonctionnelle. *Med Sci (Paris)*. 1991;7(5):486.
49. Beltramini A. Diagnostic et prise en charge des accidents anaphylactiques chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 1 oct 2019;32(5):217-31.
50. Masson E. Accidents anaphylactiques [Internet]. EM-Consulte. [cité 9 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1255303/accidents-anaphylactiques>
51. Jamet A, Botturi K, Diquet B, Mollimard M. Histamine : le rôle du médiateur. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 1 sept 2006;46(5):474-9.
52. Physiologie de l'hypersensibilité de type I [Internet]. [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.memobio.fr/html/immu/im\\_al\\_ph.html](https://www.memobio.fr/html/immu/im_al_ph.html)
53. 10 symptômes révélateurs d'une allergie [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2019 [cité 13 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/DossierComplexe.aspx?doc=symptomes-revelateurs-allergie>
54. Loscheider A. Les Allergies alimentaires. 2010;64.
55. Œdème de Quincke. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 13 juill 2020]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=%C5%92d%C3%A8me\\_de\\_Quincke&oldid=168432704](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=%C5%92d%C3%A8me_de_Quincke&oldid=168432704)
56. Ring J, Messmer K. INCIDENCE AND SEVERITY OF ANAPHYLACTOID REACTIONS TO COLLOID VOLUME SUBSTITUTES. *The Lancet*. 26 févr 1977;309(8009):466-9.
57. NUT2015SA0257.pdf [Internet]. [cité 21 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/en/system/files/NUT2015SA0257.pdf>



58. 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, et al. 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 Med Urgence*. sept 2016;6(5):342-64.
59. Nemni A, Tome P, Billard-Larue C, Guiddir T. Questionnaire d'aide au diagnostic des allergies alimentaires IgE-médiées de l'enfant. [//www.em-premium.com/data/revues/18770320/v60i3/S1877032020303079/](http://www.em-premium.com/data/revues/18770320/v60i3/S1877032020303079/) [Internet]. 11 mai 2020 [cité 19 juill 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.docelec.u-bordeaux.fr/article/1364190/resultatrecherche/3>
60. Histoire clinique | Diagnostic Allergie [Internet]. [cité 19 juill 2020]. Disponible sur: [http://www.diagnosticallergie.fr/Diagnostic\\_pas\\_a\\_pas/Histoire\\_clinique/](http://www.diagnosticallergie.fr/Diagnostic_pas_a_pas/Histoire_clinique/)
61. Test immédiat: prick test - Atlas de dermatologie professionnelle [Internet]. [cité 20 juill 2020]. Disponible sur: [http://www.atlasdedermatologieprofessionnelle.com/index.php/Test\\_imm%C3%A9diat:\\_prick\\_test](http://www.atlasdedermatologieprofessionnelle.com/index.php/Test_imm%C3%A9diat:_prick_test)
62. Adatia A, Clarke AE, Yanishevsky Y, Ben-Shoshan M. Sesame allergy: current perspectives. *J Asthma Allergy*. 2017;10:141-51.
63. Tests cutanés en allergologie [Internet]. CHUV. [cité 20 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/ial/ial-home/professionnels-de-la-sante/maladies-allergiques/prick-tests-et-intradermoreactions-idr/>
64. Saf S, Sifers TM, Baker MG, Kattan JD, Sampson HA, Nowak-Wegrzyn A. Diagnostic de l'allergie au sésame en pédiatrie : analyse des tests diagnostiques actuels et exploration du recombinant Ses i 1. *Revue Française d'Allergologie*. 1 avr 2019;59(3):242.
65. Codreanu F, Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Guénard L, Rancé F, Kanny G, et al. The risk of systemic reactions to skin prick-tests using food allergens: CICBAA data and literature review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. févr 2006;38(2):52-4.
66. Sésame : une seule solution, l'éviction [Internet]. *Le Quotidien du médecin*. [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites/allergologie/sesame-une-seule-solution-leviction>
67. Saf S, Sifers TM, Baker MG, Warren CM, Knight C, Bakhl K, et al. Diagnosis of Sesame Allergy: Analysis of Current Practice and Exploration of Sesame Component Ses i 1. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 28 nov 2019;
68. Bienvenu J, Rouzair P, Bienvenu F. Les allergènes moléculaires : évolution ou révolution dans le diagnostic de l'allergie. *Revue Française d'Allergologie*. avr 2011;51(3):186-91.

69. Masson E. Test de provocation par voie orale aux aliments chez l'enfant. Quand, pour qui et comment? Sélection des patients [Internet]. EM-Consulte. [cité 20 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/54416/figures/test-de-provocation-par-voie-orale-aux-aliments-ch>
70. Maruyama N, Nakagawa T, Ito K, Cabanos C, Borres MP, Movérare R, et al. Measurement of specific IgE antibodies to Ses i 1 improves the diagnosis of sesame allergy. *Clinical & Experimental Allergy*. 2016;46(1):163-71.
71. Spécifiques IgE [Internet]. [cité 22 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.immunocapexplorer.com/de-CH/tests-testsysteme/spezifisches-ige>
72. ImmunoCAP™ Allergen Components [Internet]. Thermo Fisher Scientific. [cité 22 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.thermofisher.com/phadia/wo/en/our-solutions/immunocap-allergy-solutions/specific-ige-single-allergens/allergen-components.html>
73. Fall BI, Eberlein-König B, Behrendt H, Niessner R, Ring J, Weller MG. Microarrays for the Screening of Allergen-Specific IgE in Human Serum. *Anal Chem*. 1 févr 2003;75(3):556-62.
74. Rouzair P, Denis L, Gutowski M-C, Cozon G, Bienvenu J. TEST D'ACTIVATION DES BASOPHILES DANS L'ALLERGIE AUX MEDICAMENTS INTERETS ET LIMITES. :21.
75. Beauvillain C, Drouet M, Renier G. Le test d'activation des basophiles. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 août 2008;2008(404, Part 1):67-77.
76. Rouzair P, Denis L, Gutowski M-C, Cozon G, Bienvenu J. TEST D'ACTIVATION DES BASOPHILES DANS L'ALLERGIE AUX MEDICAMENTS INTERETS ET LIMITES. :21.
77. Masson E. Basophiles : tests d'activation [Internet]. EM-Consulte. [cité 18 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/824310/basophiles-tests-d-activation>
78. Ebo DG, Sainte-Laudy J, Bridts CH, Mertens CH, Hagendorens MM, Schuerwegh AJ, et al. Flow-assisted allergy diagnosis: current applications and future perspectives. *Allergy*. sept 2006;61(9):1028-39.
79. Dano D, Remington BC, Astier C, Baumert JL, Kruizinga AG, Bihain BE, et al. Sesame allergy threshold dose distribution. *Food Chem Toxicol*. sept 2015;83:48-53.
80. \*Allergie, médicaments du choc : Les points essentiels [Internet]. [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/allergie-medicaments-du-choc-les-points-essentiels>
81. Adrénaline, inotropes positifs et catécholamines [Internet]. [cité 12 juill 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/adrenaline-inotropes-positifs-et-catecholamines>
82. Anti-histaminiques H1 (sauf comme anxiolytiques ou comme hypnotiques) [Internet]. [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-histaminiques-h1-sauf-comme-anxiolytiques-ou-comme-hypnotiques>

83. \*Corticoides : Les points essentiels [Internet]. [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-les-points-essentiels>
84. FMPMC-PS - Pharmacologie - Niveau DCEM1 [Internet]. [cité 13 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.10.1.3.html>
85. FMPMC-PS - Pharmacologie - Niveau DCEM1 [Internet]. [cité 13 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.10.1.3.2.html>
86. EMERADE 300 µg sol inj en stylo prérempli - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 13 juill 2020]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/emerade\\_300\\_g\\_sol\\_inj\\_en\\_stylo\\_prerempli-171230.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/emerade_300_g_sol_inj_en_stylo_prerempli-171230.html)
87. Recherche : ANAPEN 300 µG/0,3 ML SOL INJ EN SERINGUE PREREMPLIE - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 13 juill 2020]. Disponible sur: <https://evidal.vidal.fr/recherche.html?q=ANAPEN%20300%20%C2%B5G/0,3%20ML%20SOL%20INJ%20EN%20SERINGUE%20PR%C3%89REMPLE>
88. Recherche : EPIPEN 0,30 MG/0,3 ML SOL INJ EN STYLO PREREMPLI - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 13 juill 2020]. Disponible sur: <https://evidal.vidal.fr/recherche.html?q=EPIPEN%200,30%20MG/0,3%20ML%20SOL%20INJ%20EN%20STYLO%20PR%C3%89REMPLE>
89. Recherche : JEXT 300 µG SOL INJ EN STYLO PREREMPLI - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 13 juill 2020]. Disponible sur: <https://evidal.vidal.fr/recherche.html?q=JEXT%20300%20%C2%B5G%20SOL%20INJ%20EN%20STYLO%20PR%C3%89REMPLE>
90. FMPMC-PS - Pharmacologie - Niveau DCEM1 [Internet]. [cité 13 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.14.2.html>
91. Présentation « Les antihistaminiques » de A.Nosbaum [Internet]. studylibfr.com. [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/3376211/pr%C3%A9sentation--les-antihistaminiques--de-a.nosbaum>
92. Simons FER, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: Celebrating a century of progress. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. déc 2011;128(6):1139-1150.e4.
93. METHYLPREDNISOLONE MYLAN 40 mg pdre p sol inj IM/IV - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/methylprednisolone\\_mylan\\_40\\_mg\\_pdre\\_p\\_sol\\_inj\\_im\\_iv-10884.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/methylprednisolone_mylan_40_mg_pdre_p_sol_inj_im_iv-10884.html)
94. PREDNISONE ARROW 20 mg cp séc - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/prednisone\\_arrow\\_20\\_mg\\_cp\\_sec-66190.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/prednisone_arrow_20_mg_cp_sec-66190.html)

95. SOLUPRED 20 mg cp orodispers - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/solupred\\_20\\_mg\\_cp\\_orodispers-15221.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/solupred_20_mg_cp_orodispers-15221.html)
96. POLARAMINE 5 mg/1 ml sol inj - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/polaramine\\_5\\_mg\\_1\\_ml\\_sol\\_inj-13475.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/polaramine_5_mg_1_ml_sol_inj-13475.html)
97. DESLORATADINE TEVA SANTE 5 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/desloratadine\\_teva\\_sante\\_5\\_mg\\_cp\\_pellic-111833.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/desloratadine_teva_sante_5_mg_cp_pellic-111833.html)
98. Masson E. Physiopathologie de l'urticaire et approches thérapeutiques [Internet]. EM-Consulte. [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/252791/physiopathologie-de-lurticaire-et-approches-therap>
99. Adrénaline. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 13 juill 2020]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Adr%C3%A9naline&oldid=167187140>
100. Masson E. Catécholamines et autres sympathomimétiques directs [Internet]. EM-Consulte. [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1201265/catecholamines-et-autres-sympathomimetiques-direct>
101. Cairns SP, Borrani F.  $\beta$ -Adrenergic modulation of skeletal muscle contraction: key role of excitation–contraction coupling. *The Journal of Physiology*. 2015;593(21):4713-27.
102. Xu J, Winkler J, Derendorf H. A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Approach to Predict Total Prednisolone Concentrations in Human Plasma. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 1 juin 2007;34(3):355-72.
103. Méthylprednisolone. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=M%C3%A9thylprednisolone&oldid=168265486>
104. La fonction corticosurrénalienne - ppt video online télécharger [Internet]. [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/1302555/>
105. Vivre avec une allergie [Internet]. [cité 20 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/allergies/vivre-allergique>
106. PAI - AFPRAL [Internet]. [cité 19 juill 2020]. Disponible sur: <https://allergies.afpral.fr/allergie/reglementation/pai>
107. Uvitsky IH. Sensitivity to sesame seed. *Journal of Allergy*. 1 juill 1951;22(4):377-8.
108. Legallais-Teboul D, Lallemand K, Leduc V. Difficultés diagnostiques dans un cas d'anaphylaxies répétées au sésame, implication des oléosines. *Revue Française d'Allergologie*. 1 avr 2016;56(3):274.
109. Dézfoulian B, de la Brassinne M. Urticaire de contact suite à l'application d'un fond de teint contenant de l'huile de sésame. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 1 sept 2003;43(5):338-41.

110. Eberleinkonig B, Rueff F, Przybilla B. Generalized urticaria caused by sesame seeds with negative prick test results and without demonstrable specific IgE antibodies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. oct 1995;96(4):560-1.
111. Chiu JT, Haydik IB. Sesame seed oil anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. sept 1991;88(3):414-5.
112. Malish D, Glovsky MM, Hoffman DR, Ghekiere L, Hawkins JM. Anaphylaxis after sesame seed ingestion. *J Allergy Clin Immunol*. janv 1981;67(1):35-8.
113. Alday E, Curiel G, Lopez-Gil MJ, Carreño D, Moneo DI. Occupational hypersensitivity to sesame seeds. *Allergy*. 1996;51(1):69-70.
114. Règlement (UE) no 1169/2011 du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires, modifiant les règlements (CE) no 1924/2006 et (CE) no 1925/2006 du Parlement européen et du Conseil et abrogeant la directive 87/250/CEE de la Commission, la directive 90/496/CEE du Conseil, la directive 1999/10/CE de la Commission, la directive 2000/13/CE du Parlement européen et du Conseil, les directives 2002/67/CE et 2008/5/CE de la Commission et le règlement (CE) no 608/2004 de la Commission Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. :46.
115. Allergènes alimentaires [Internet]. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Allergene-alimentaire>
116. Quels allergènes doivent obligatoirement être mentionnés sur un produit alimentaire ? - professionnels | service-public.fr [Internet]. [cité 22 août 2020]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/professionnels-entreprises/vosdroits/F32192>
117. Décret n° 2016-884 du 29 juin 2016 relatif à la partie réglementaire du code de la consommation. 2016-884 juin 29, 2016.
118. Allergies alimentaires : améliorer l'information pour prévenir les risques | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/allergies-alimentaires-am%C3%A9liorer-l%E2%80%99information-pour-pr%C3%A9venir-les-risques>
119. Dano D. *Global Journal of Allergy*. Impact of Food Allergies on the Allergic Person's Travel Decision, Trip Organization and Stay Abroad [Internet]. [cité 23 août 2020]; Disponible sur: [https://www.academia.edu/40323958/Global\\_Journal\\_of\\_Allergy](https://www.academia.edu/40323958/Global_Journal_of_Allergy)
120. Admin P. Des Faits et chiffres pour comprendre l'allergie [Internet]. Asthme et Allergies et Urticaire. 2017 [cité 23 août 2020]. Disponible sur: <https://asthme-allergies.org/faits-chiffres-comprendre-lallergie/>
121. Enquête sur les allergènes – Les professionnels allergiques à la bonne... [Internet]. [cité 23 août 2020]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/action-ufc-que-choisir-enquete-sur-les-allergenes-les-professionnels-allergiques-a-la-bonne-information-des-consommateurs-n21579/>

122. Informations sur les Allergènes [Internet]. KFC. [cité 23 août 2020]. Disponible sur: <https://www.kfc.fr/informations-sur-les-allergenes/>
123. LES ALLERGÈNES [Internet]. McDonald's France. [cité 23 août 2020]. Disponible sur: <https://www.mcdonalds.fr%2Fentreprise%2Fallergenes>
124. Evrard B. Rôle des cellules dendritiques de la muqueuse digestive dans la tolérance orale. *Revue française d'allergologie*. 2017;57(3):123-4.
125. Rôle de l'épigénétique dans les maladies allergiques | e-Allergo - Votre site de formation en allergologie [Internet]. [cité 27 août 2020]. Disponible sur: <https://fr.eallergo-refonte.elsevier.cc/allergologie-generale/depistage-et-prevention-du-risque-allergique/role-de-lepigenetique-dans-les>
126. Suaini NHA, Zhang Y, Vuillermin PJ, Allen KJ, Harrison LC. Immune Modulation by Vitamin D and Its Relevance to Food Allergy. *Nutrients*. 27 juill 2015;7(8):6088-108.
127. Toit GD, Sampson HA, Plaut M, Burks AW, Akdis CA, Lack G. Food allergy: Update on prevention and tolerance. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 janv 2018;141(1):30-40.
128. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 mai 2012;129(5):1187-97.
129. Liu I-L, Wang L-F. Epicutaneous sensitization with protein antigen. *Dermatologica Sinica*. 1 déc 2012;30(4):154-9.
130. Masson E. L'épigénétique aux sources de l'allergie [Internet]. EM-Consulte. [cité 28 août 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1044371/l-epigenetique-aux-sources-de-l-allergie>
131. Bidat E, Benoist G. Prévention des allergies alimentaires : la diversification en 2019. *Revue Française d'Allergologie*. 1 juin 2019;59(4):341-5.
132. Bonnet B, Vinot PA, Bellier B. Cibles et immunothérapies innovantes dans le traitement de l'allergie alimentaire. *Revue Française d'Allergologie*. 1 juin 2017;57(4):327-36.
133. Sabouraud-Leclerc D. Immunothérapie préventive en allergie alimentaire : où en est-on en 2019 ? *Revue Française d'Allergologie*. 1 avr 2019;59(3):118-20.
134. Sabouraud-Leclerc D. Immunothérapie orale alimentaire : l'expérience française. *Revue Française d'Allergologie*. 1 juin 2020;60(4):309-11.
135. Costa Paschoalini M, Bernardes AF, Buzolin M, Zollner RL, Mansour E, Velloso LA, et al. Successful Oral Desensitization in Sesame Allergy in an Adult Woman. *J Investig Allergol Clin Immunol*. déc 2019;29(6):463-5.
136. Nachshon L, Goldberg MR, Levy MB, Appel MY, Epstein-Rigbi N, Lidholm J, et al. Efficacy and Safety of Sesame Oral Immunotherapy—A Real-World, Single-Center Study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 1 nov 2019;7(8):2775-2781.e2.

137. Costa Paschoalini M, Bernardes AF, Buzolin M, Zollner RL, Mansour E, Velloso LA, et al. Successful Oral Desensitization in Sesame Allergy in an Adult Woman. *J Investig Allergol Clin Immunol*. déc 2019;29(6):463-5.

## Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.





**Titre : L'ALLERGIE AU SESAME, définition de l'allergie, les moyens de prévention, les conséquences sur la vie sociale, analyses statistiques associées et étude de cas**

**Résumé :** L'allergie alimentaire aux graines et à l'huile de sésame concerne un nombre croissant de personnes. Ses manifestations cliniques peuvent aller de l'urticaire à l'anaphylaxie sévère. Avec la mondialisation, le sésame est un allergène majeur de plus en plus présent dans les cuisines. L'objectif de cette thèse est de montrer les mécanismes d'actions intervenant dans cette allergie IgE-dépendante, les traitements d'urgence, ainsi que la problématique liée à la stratégie de prévention qu'est l'éviction stricte du sésame dans l'alimentation des personnes allergiques. De plus, l'objectif de cette thèse est de montrer le cadre juridique en vigueur concernant cet allergène ainsi que la problématique de son application ayant un impact sur la vie sociale des personnes concernées. Enfin, cette thèse aborde la rupture de tolérance entraînant une sensibilisation de l'organisme envers cet allergène, ainsi que les nouvelles pistes étudiées actuellement comme la diversification alimentaire chez le nourrisson et l'immunothérapie orale.

**Mots clés :** allergie alimentaire, sésame, allergie IgE-dépendante, anaphylaxie, éviction, législation sur les allergènes, rupture de tolérance, diversification alimentaire, immunothérapie orale.

---

**Title : SESAME ALLERGY, definition, means of prevention, consequences on social life, associated statistical analyzes and case study**

**Abstract :** Food allergy to sesame seeds and oil affects an increasing number of people. Its clinical effects can range from urticaria to severe anaphylaxis. With globalization, sesame is a major allergen more and more present in food. This thesis aims at showing the mechanisms of action involved in this IgE-dependent allergy, emergency treatments, as well as the problem linked to the prevention strategy of the strict elimination of sesame in the diet. Also, this thesis aims at showing the effective legal framework about this allergen as well as the problem of its application on social life. Finally, failed oral tolerance to this allergen is discussed, as well as new studies about dietary diversification in infants and specific oral immunotherapy.

**Keywords :** food allergy, sesame, IgE-dependent allergy, anaphylaxis, eviction, legislation on allergens, failed oral tolerance, food diversification, oral immunotherapy

---

Discipline : Sciences Pharmaceutiques  
Université de Bordeaux  
U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques  
146 rue Léo Saignat  
33076 Bordeaux CEDEX