

JPIAI 2002

Allergie au blé

Wheat Flour Allergy

C. Saadoun-Cousin, E. Paty *, P. Scheinmann

Service de pneumologie et d'allergologie pédiatriques, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres 75743 Paris cedex 15, France

Reçu le 15 juillet 2002 ; accepté le 25 juillet 2002

Résumé

L'allergie alimentaire à la farine de blé est rare surtout chez l'enfant. Les manifestations cliniques varient de la dermatite atopique à l'urticaire et aux réactions anaphylactiques suite à l'ingestion de farine de blé ou de pain, ou induite par l'ingestion de blé et l'exercice physique. Parmi les céréales, les réactions croisées concernent surtout le blé, le seigle, l'orge et à moindre degré l'avoine. Les allergènes en cause sont nombreux, mais les gliadines (composants du gluten insolubles dans l'eau) semblent être un allergène majeur. La caractérisation de ces allergènes permettra une exploration plus fiable des allergies alimentaires à la farine de blé. L'identification des épitopes les plus allergéniques et la réduction de leur expression permettront de produire des blés hypoallergéniques. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Wheat flour allergy is infrequent, especially in children. Its clinical manifestations are multiple, including atopic dermatitis, urticaria, and anaphylaxis due to ingestion of wheat or bread, which can also be induced by ingestion of wheat together with physical exercise. Among cereals, cross-reactions occur mainly between wheat, rye, barley and, to a lesser degree, oat. Many allergens are involved, but gliadins [water-insoluble components of gluten] are likely to be the major allergenic fraction. Characterization of these allergens should improve the assessment of wheat allergy, and identification of the most allergenic epitopes and the reduction of their expression could lead to the production of hypoallergenic wheat. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. All rights reserved.

Mots clés : Allergie alimentaire ; Farine de blé ; Allergènes ; Réaction croisée

Keywords: Food allergy; Flour; Allergen; Crossreactions

1. Introduction

Graminées cultivées, les céréales apparaissent à l'origine même de l'agriculture, plusieurs millénaires avant notre ère. Actuellement dans le monde, le blé est la céréale la plus cultivée et la plus consommée. En 1960, les pays industria-

lisés consommaient 63 % du blé produit dans le monde ; on prévoyait pour l'année 2000, que 60 % de cette production soient consommés par l'Afrique et l'Asie [1].

La prévalence des allergies alimentaires a augmenté au cours des dernières années comme l'attestent les études épidémiologiques récentes [2,2bis]. En France, la prévalence de l'allergie alimentaire a récemment été évaluée à 3,24 % par un questionnaire [3]. L'allergie alimentaire est plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte. Chez le jeune enfant, sa prévalence est estimée entre 6 et 8 % [4] et le blé arrive en 8^e position.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pneumo.allergo@nck.ap-hop-paris.fr (E. Paty).

La farine de blé ou la poussière de grains inhalées sont responsables de rhinites ou d'asthmes allergiques. Le contact avec les céréales peut provoquer des urticaires, des eczémas et des dermites de contact aux protéines [5]. Les céréales ingérées peuvent provoquer une maladie cœliaque, une dermatite herpétiforme ou aggraver une dermatite atopique [6,7]. La farine de blé est du reste un des allergènes les plus fréquemment impliqués dans l'anaphylaxie alimentaire induite par l'effort [8,9,10,11]. Les manifestations aiguës ou anaphylactiques d'allergie alimentaire à la farine de blé, en dehors du syndrome particulier d'anaphylaxie induite par l'exercice et l'ingestion alimentaire, sont beaucoup plus rares comme en témoignent le peu de publications dans la littérature.

Des allergènes majeurs du blé ont été identifiés dans le cadre des allergies respiratoires telles que l'asthme du boulanger. Par contre, peu d'études ont porté sur l'allergie alimentaire à la farine de blé et sur les différents allergènes en cause.

2. Présentation

Les céréales appartiennent à la famille des Poacées (Graminées). Elles comprennent l'avoine, le blé, le maïs, le millet, l'orge, le riz, le seigle et le sorgho. Le malt est de l'orge germé artificiellement, puis séché et transformé en farine ; il peut aussi être produit à partir du sorgho [10]. Bien que le terme « blé noir » s'applique au sarrasin, dont les grains sont très riches en amidon, celui-ci n'est pas une céréale : il fait partie de la famille des Polygonacées. Les Triticées regroupent le blé (*Triticum aestivum*), le blé dur (*Triticum durum*), le seigle (*Secale cereale*) et l'orge (*Hordeum leporinum*). Les Avénées comprennent entre autre l'avoine (*Avena sativa*). Le riz (*Oryza sativa*) représente la sous-famille des Oryzoïdées. Enfin le maïs (*Zea mays*) fait partie des Tripsacées de la sous-famille des Panicoidées [11].

Les céréales sont des protéines végétales alimentaires. Les graines représentent la source essentielle des protéines de la farine de blé [12].

2.1. Protéines du blé

Le blé est une des principales céréales appartenant à la famille des Poacées (Graminées) du genre *Triticum* qui produit un grain à partir duquel on prépare la farine qui servira à la fabrication du pain et des pâtes alimentaires. Les céréales sont des mélanges de peptides et de saccharides contenant 10 à 13 % de composants protéiques variés, allergisants ou potentiellement toxiques [10bis]. Les protéines de céréales sont extraites et classées en fonction de leur solubilité dans différents solvants (eau, solution saline,

acide acétique, alcool). Quatre groupes de protéines sont ainsi identifiés dans le blé. Les fractions antigéniques majeures du blé sont les gliadines (solubles dans l'éthanol), les gluténines (solubles dans l'acide acétique), les albumines (solubles dans l'eau) et les globulines (solubles dans les solutions salines) ; les gliadines et gluténines, insolubles dans l'eau ou les solutions salines, sont regroupées sous le terme de prolamines [13]. Le gluten des blés, complexe protéinique formé de gliadine et de gluténine (glutéline), est responsable des qualités boulangères des farines [1]. Il possède des propriétés qui lui permettent de jouer un rôle essentiel dans le gonflement de la pâte lors de la confection du pain. La gliadine (PM = 50 000 daltons), riche en acide glutamique et en proline, contient des liaisons disulfures intramoléculaires dont la présence est essentielle pour l'antigénicité. Elle contient les fractions alpha, bêta, gamma et oméga. Les constituants de la gluténine obtenus après réduction des ponts disulfures sont classés en 2 groupes : les sous-unités de faible poids moléculaire (LMW : *low molecular weight*) et celles de haut poids moléculaire (HMW : *high*). La classification actuelle des protéines du gluten du blé, selon leur structure primaire distingue ainsi 3 groupes de protéines :

- les protéines de haut poids moléculaire (HMW) : elles comprennent les sous-unités HMW de la gluténine ;
- le groupe MMW (*medium*), pauvre en cystéine et méthionine (acides aminés sulfurés), réunit les fractions oméga de la gliadine ;
- le 3^e groupe, LMW (*low*), riche en acides aminés sulfurés, est constitué des fractions alpha et gamma de la gliadine ainsi que des sous-unités LMW de la gluténine.

Les albumines représentent approximativement 15 % du total des protéines, les globulines 5 %, les gliadines et les gluténines représentent chacune 40 %.

Il existe des épitopes communs entre protéines solubles et insolubles ; la production d'IgE spécifiques de l'alpha-gliadine (insoluble) est contemporaine de la présence d'anticorps en réaction croisée, dirigés contre des allergènes solubles [13].

2.2. Importance du blé dans l'alimentation

La farine de blé fait partie des nourritures de base. Leurs grains entiers (riz) ou après mouture (blé, maïs, millet) constituent la base alimentaire des pays en voie de développement. Elles occupent une place primordiale dans l'alimentation humaine par les très nombreux produits qu'on tire principalement du blé (pain, pâtes alimentaires, pâtisseries, biscuits). Leur place est aussi très importante dans l'alimentation animale, surtout pour la production des volailles et des porcs (blé, avoine, orge, maïs, sorgho), ou encore dans l'industrie (bière, alcool, amidon). Le blé entre

dans la composition de nombreux aliments sous forme masquée ou méconnue ce qui rend son éviction délicate. Ainsi, par exemple, les bières dites « spéciales » peuvent contenir du blé ou d'autres céréales (maïs, riz). La bière plus traditionnelle est une boisson fermentée légèrement alcoolisée préparée à partir de céréales germées, principalement de l'orge, du houblon et du malt. Plusieurs cas d'allergie médiée par les IgE sont rapportés [10].

En dehors de l'alimentation, de nombreux excipients médicamenteux contiennent du gluten ou des amidons de blé (Annexe 1). Cela rend le régime d'éviction strict d'autant plus difficile à réaliser quotidiennement.

2.3. Prévalence de l'allergie alimentaire à la farine de blé

La répartition des aliments responsables d'allergie est très variable selon les pays, probablement parce que les traditions alimentaires sont différentes et que les modes d'alimentation évoluent [2]. L'allergie aux céréales paraît plus fréquente en Europe du Nord [8]. En France, le blé arrive au 8^e rang dans l'allergie alimentaire de l'enfant et au 12^e rang chez l'adulte pour Rancé et al. [14]. L'allergie au blé ne représente que 2,5 % des cas d'allergie alimentaire (6 cas sur 245) dans une importante série américaine d'enfants (suspects d'allergie alimentaire) qui ont tous subi un test de provocation orale contre placebo [15].

L'allergie alimentaire à la farine de blé est notamment incriminée dans l'entretien ou l'aggravation de dermatites atopiques de l'enfant [6,16,17]. Quelques rares cas d'anaphylaxie ont été rapportés [18,19,20]. Chez l'adulte, cette allergie alimentaire est rare : dans la série du CICBAA portant sur 272 allergies alimentaires de l'adulte, elle représente 2,2 % des étiologies [21]. Le caractère très allergisant de la farine de blé est surtout connu lorsqu'elle est inhalée : elle est responsable de la majorité des asthmes professionnels.

3. Manifestations cliniques

3.1. Spécificité clinique des allergènes de la farine de blé

Il existe une certaine spécificité clinique des allergènes de la farine de blé. L'allergie alimentaire se distingue des autres réactions adverses dues aux protéines de blé.

L'asthme du boulanger est une manifestation IgE dépendante où la farine de blé est un pneumallergène, les IgE spécifiques sont dirigées contre les protéines solubles dans l'eau et les solutions salines : les albumines ou les globulines [22,23]. Des études récentes impliquent des allergènes des fractions des protéines insolubles [13,24].

La maladie cœliaque est une entéropathie non IgE médiée, due à la gliadine. Le mécanisme principal est une hypersensibilité de type III et IV aux peptides de la gliadine, chez des sujets génétiquement prédisposés, porteurs des spécificités HLA de classe II-B8, DR3 et DR7. Il existe des marqueurs immunologiques, témoins du conflit immunitaire (anticorps de type IgA ou IgG antigliadine, antiréticuline ou anti-endomysium). Une étude a montré que les cellules T provenant de l'intestin de sujets atteints de la maladie cœliaque reconnaissent un épitope issu de la fraction gamma de la gliadine ; les auteurs ont donc suggéré que cette fraction gamma était un antigène important dans cette pathologie [25].

La coexistence de l'allergie aux céréales et de la maladie cœliaque semble être rare.

3.2. Manifestations cliniques

3.2.1. Modes de sensibilisation

Bourrier et al. ont rapporté les cas de 3 nourrissons qui ont présenté des réactions urticariennes dès les premières ingestions de farine de blé, alors qu'ils avaient bénéficié d'un allaitement maternel exclusif [26]. Cela suggère une sensibilisation très tôt, peut être par ingestion lors de l'allaitement maternel. L'équipe de Chirido a retrouvé la présence de gliadine non dégradée dans le lait de mères allaitantes non soumises à un régime alimentaire particulier [27]. Chez les enfants atteints de dermatite atopique, l'application de soins émollients à composants alimentaires pose aussi la question d'une sensibilisation par voie percutanée à des allergènes alimentaires. Le risque pour les céréales est non négligeable et impose la prudence dans le choix d'un topique [7].

3.2.2. Dermatite atopique (DA) et allergie alimentaire au blé

Le rôle de l'allergie alimentaire dans l'induction et/ou l'entretien de la dermatite atopique du nourrisson et de l'enfant est bien documenté, notamment avec la pratique des tests de provocation oraux en double insu [6]. Burks et Sampson ont montré que la recherche systématique d'allergies alimentaires chez les jeunes enfants atteints de dermatite atopique était positive dans 33 à 56 % des cas et que l'éviction de l'aliment entraînait la rétrocession des lésions d'eczéma. L'importante dispersion des valeurs était liée au recrutement qui différait selon les études (DA légères à sévères dans l'étude de Burks, DA uniquement sévères dans le travail de Sampson) [28,29]. La positivité des explorations allergologiques diffère selon la gravité de la dermatite atopique. Dans l'étude de Guillet, l'allergie alimentaire était imputée de façon nette dans 96 % des dermatites atopiques sévères de l'enfant [26]. La dermatite atopique représente 80 % des tableaux cliniques avant l'âge de 1 an et 60 %

entre 1 et 3 ans. Elle ne représente plus que 35 % des tableaux cliniques d'allergie alimentaire de 3 à 6 ans, 15 % de 6 à 15 ans, encore moins après. Les tableaux de l'allergie alimentaire se modifient avec le temps. Guillet et Guillet ont étudié 186 enfants atteints de dermatite atopique. La farine de blé était cliniquement impliquée chez 3 % des enfants de moins de 2 ans, 12 % des enfants de 2 à 7 ans et 20 % des enfants de 7 à 15 ans, après l'œuf, l'arachide, les crustacés, le lait et le soja.

Certaines équipes restent très modestes quant au rôle éventuel de l'allergie alimentaire dans la DA de l'adulte. Quelques observations d'allergie alimentaire à la farine de blé et de DA de l'adulte sont décrites dans la littérature [21,30].

3.2.3. Anaphylaxie alimentaire à la farine de blé

En France, le choc anaphylactique d'origine alimentaire est relevé dans 4,9 % des observations pédiatriques [14]. Les manifestations anaphylactiques suite à l'ingestion de protéines de blé sont rares. Deux réactions anaphylactiques non mortelles survenues chez des enfants sont rapportées dans la littérature [18,20]. Nous avons rapporté les cas de 3 enfants souffrant d'anaphylaxie alimentaire à la farine de blé : un enfant a présenté à l'âge de 5 ans un choc anaphylactique après l'ingestion de pâtes ; un autre a développé 3 réactions anaphylactiques après ingestion de farine de blé crue (chapelure) et un nourrisson de 4 mois, a présenté des symptômes d'anaphylaxie après consommation de céréales de blé. Dans un des cas, la farine de blé est présente sous forme masquée dans des plats cuisinés (dinde et poulets panés), sandwich contenant du poulet reconstitué [31,32]. Certains fabricants utilisent comme agents de texture des isolats de blé obtenus à partir du gluten ayant subi une hydrolyse acide. Il est probable que la solubilisation de certaines de ces protéines révèle des potentialités allergéniques par modification de leur structure.

3.2.4. Anaphylaxie induite par l'ingestion de blé et l'exercice physique

Au cours de l'AIEP dépendante de l'ingestion d'aliments et médiée par les IgE, les symptômes n'apparaissent que si l'ingestion d'aliment et l'effort sont associés ; le patient présente une sensibilisation IgE dépendante à un aliment donné, mais son ingestion isolée ne déclenche aucun symptôme. Dans 3 cas sur 4 l'ingestion de l'aliment précède l'exercice physique. Généralement, l'exercice est intense et/ou prolongé. Le tableau clinique est variable selon les sujets, et souvent identique chez un même individu. Les manifestations débutent par un prurit souvent distal, puis apparaissent une urticaire généralisée voire un angio-œdème, un asthme, une diarrhée et parfois un choc plus ou moins sévère [9,33]. Les cas décrits avec les céréales et notamment la farine de blé sont fréquents [9,10bis,11].

Plusieurs études confirment que la gliadine semble être l'allergène majeur [10bis,34,35,36,37,38]. Ces manifestations sont plus rares chez le petit enfant et surtout décrites chez l'adolescent et l'adulte jeune [33]. Chez les adultes, Guinépain et Laurent ont recherché systématiquement une allergie alimentaire comme agent étiologique favorisant chez 51 sujets. Les auteurs ont réalisé des tests cutanés pour tous les aliments consommés dans les 12 h ayant précédé l'effort déclenchant, complétés par la recherche d'IgE spécifiques en cas de tests cutanés négatifs ou discordants. Des efforts physiques comparables à ceux qui avaient entraîné des signes d'anaphylaxie, précédés d'un régime d'éviction de l'aliment suspect, étaient répétés sans le moindre symptôme. Cela attestait du rôle de l'aliment dans cette pathologie. La farine de blé était incriminée dans 31 % des cas (16 patients sur 51) [9]. Un travail récent suggère que la transglutaminase tissulaire forme des complexes hyperallergéniques avec l'oméga, 5 gliadine. L'augmentation de la liaison des IgE à l'oméga, 5 gliadine expliquerait les réactions cliniques [38].

3.2.5. Syndrome des allergies alimentaires multiples

Ce syndrome correspond à 2 ou plus de 2 allergies alimentaires chez un même enfant. On estime actuellement que sa prévalence varie de 1,8 à 4,4 % dans les pays européens. On note une nette prédominance chez les enfants de moins de 3 ans (42 % des nourrissons de moins de 1 an et 49 % des enfants de 1 à 3 ans) [17]. Les données du CICBAA analysant les syndromes des allergies alimentaires multiples chez le nourrisson de moins de 1 an placent la farine de blé en 3^e position (5 enfants sur 19), derrière l'œuf et le lait.

3.2.6. Autres symptômes

Des tableaux digestifs chroniques, baptisés abusivement syndrome du côlon irritable ont pu être mis en relation avec une allergie alimentaire à la farine de blé, en utilisant un test de provocation par injection au niveau de la muqueuse colique [39].

3.3. Évolution de l'allergie alimentaire à la farine de blé

L'histoire naturelle de l'allergie alimentaire est mal connue. Son évolution dépend de l'aliment en cause. Très peu de données sont disponibles pour la farine de blé. Néanmoins, quelques observations ont démontré son caractère généralement transitoire et sa guérison avant l'âge adulte. L'enfant, qui avait développé une anaphylaxie suite à l'ingestion de biscotte, a acquis une tolérance alimentaire au blé à 14 mois [18]. Parmi les 7 enfants ayant présenté des réactions anaphylactiques à l'ingestion de blé, 6 ont acquis une tolérance alimentaire après un régime d'éviction de 1 à

5 ans, malgré la persistance de taux élevés d'IgE spécifiques anti-blé [19].

3.4. Diagnostic différentiel : contamination du pain

À côté des farines, on peut incriminer d'autres allergènes comme les améliorants, additifs ou arômes, l'alpha amylase, fongique extraite de *Aspergillus oryzae*, *Saccharomyces cerevisiae* et minor, la farine de soja, de fève, de lupin et les contaminants qui sont nombreux (acariens de stockage).

4. Allergènes

4.1. Protéines solubles dans l'eau

Les protéines solubles sont considérées par certains auteurs comme les fractions allergéniques prédominantes dans les allergies alimentaires au blé.

Les allergènes responsables de l'asthme du boulanger ont été largement étudiés, et appartiennent à la famille des inhibiteurs de l'alpha-amylase du blé [40,41]. Une protéine de 16 kD (sous-unité glycosylée de l'inhibiteur de l'alpha-amylase du blé) semble être un allergène important dans l'asthme du boulanger [40,42]. Pfeif et al. ont mis en évidence dans les protéines solubles, des allergènes majeurs du blé d'un poids moléculaire de 15, 17 et 47 kDa [43]. D'autres équipes ont identifié des allergènes de 12 kDa et de 15 kDa dans l'asthme du boulanger [41,44].

Les allergènes impliqués dans l'allergie alimentaire à la farine de blé sont beaucoup moins étudiés. Jones et al. ont identifié des protéines du blé de 20 kDa et de 47 kDa comme étant des allergènes spécifiquement impliqués dans l'allergie alimentaire au blé chez les enfants [11]. Un autre travail a souligné le rôle de l'inhibiteur de l'alpha-amylase du blé dans l'allergie alimentaire survenant après ingestion de blé [45]. Cette étude était réalisée sur des échantillons de sérum provenant de plusieurs patients : 7 enfants (de 1 à 17 ans) ayant une allergie alimentaire au blé (urticairique et/ou vomissement ou anaphylaxie) confirmée par un TPO en double insu et un adulte présentant un asthme du boulanger et un antécédent d'anaphylaxie sévère après ingestion de blé. L'analyse du sérum d'un groupe témoin était effectuée. Un allergène de 15 kDa était identifié ; il fixait les IgE spécifiques des 7 enfants et de l'adulte, mais ne fixait aucune des IgE présentes dans le sérum des sujets témoins. La partie N-terminale de cette protéine de 15 kDa présentait une homologie de séquence peptidique avec l'inhibiteur de l'alpha-amylase du blé. Les auteurs ont suggéré que cette protéine de blé, allergène important dans l'asthme du boulanger, pourrait représenter un mode de sensibilisation allergénique tant par inhalation que par ingestion.

4.2. Protéines insolubles dans l'eau : rôle du gluten

4.2.1. DA et allergie alimentaire à la farine de blé : rôle majeur de la gliadine

En 1995, Varjonen a analysé la réponse IgE dirigée contre des fractions spécifiques du blé dans un groupe d'enfants atteints de DA sévère et suspects d'allergie alimentaire au blé. Il a mis en évidence des IgE spécifiques antigliadines chez ces enfants. Parmi les 15 enfants ayant un TPO positif au blé, 12 avaient des tests cutanés (TC) positifs à la gliadine [46]. En 2000, il montre que les IgE antigliadine sont des marqueurs d'allergie alimentaire au blé chez des enfants atteints de DA et confirme ainsi que la gliadine est un allergène important [16]. Ce travail a porté sur 18 enfants et 7 adultes. Les 18 enfants présentaient une DA et étaient suspects d'allergie alimentaire ; 8 avaient un asthme et 2 une rhinite allergique. Six adultes souffraient d'un eczéma atopique ; le 7^e adulte avait développé des épisodes d'anaphylaxie au blé déclenchés par l'exercice physique. Tous étaient suspects d'allergie alimentaire au blé et ont bénéficié de prick-tests au blé et à la gliadine, de la recherche d'IgE spécifiques anti-blé et anti-gluten et d'un TPO en ouvert. L'épreuve de provocation au blé était positive chez 13 enfants ; parmi eux, onze sur les 12 testés avaient un prick test positif à la gliadine et tous avaient des RAST au gluten élevés. Les 25 échantillons de sérum étaient analysés par IgE immunoblot avec l'extrait de protéine de blé soluble dans l'alcool. L'analyse par SDS-PAGE (*Sodium Dodecyl Sulfate-Polyacrylamide Gel Electrophoresis*) et immunoblot révélait la présence de bandes inférieures à 14 kDa reconnues par les IgE sériques de tous les enfants avec TC et TPO positifs à la gliadine ainsi que chez les 2 adultes avec TC positifs [18]. L'épitope du gluten se liant aux IgE spécifiques issues du sérum de patients atteints de DA, a été identifié : il paraît constitué d'un enchaînement de 5 acides aminés : Gln Gln Gln Pro Pro [47].

4.2.2. Allergie alimentaire immédiate à la farine de blé : rôle de la gliadine

L'étude de Paluoso a porté sur l'analyse du sérum de 41 enfants d'âge moyen de 2,7 ans, ayant une DA et/ou des symptômes gastro-intestinaux et suspects d'allergie alimentaire au blé. L'allergie au blé était diagnostiquée par un TPO réalisé en ouvert sur 7 jours. Lors des TPO au blé, 20 enfants (49 %) ont présenté des symptômes immédiats (urticairique, œdème, sifflements) et 8 (20 %) ont développé des réactions retardées (exacerbation de dermatite atopique, diarrhée). Seize enfants (80 %) avec réactions immédiates avaient des IgE dirigées contre la fraction oméga-5 de la gliadine. La fraction oméga-5 gliadine supporte l'activité antigénique majeure dans le développement de l'allergie IgE médiée au blé [35].

4.2.3. Anaphylaxie induite par l'ingestion d'aliments contenant de la farine de blé et l'exercice physique : rôle majeur de la gliadine

Dans l'étude de Kushimoto, les tests cutanés à lecture immédiate étaient positifs pour le gluten, la gliadine, la gluténine et leurs fractions issues de la digestion par la pepsine ; mais l'effort était nécessaire pour induire une réaction anaphylactique. L'allergénicité du gluten était augmentée dans l'estomac (fractions issues de la digestion par la pepsine) et diminuée, voire abolie par la trypsine jéjunale [10]. Une autre étude réalisée chez 5 adultes a souligné le rôle majeur de la gliadine [34,36]. Dans le travail de Paluoso, les IgE issues du sérum de 18 patients ayant présenté des épisodes d'anaphylaxie alimentaire induite par l'effort, ont été analysées. Elles reconnaissaient des protéines du blé de 65 et 40 kDa. L'allergène de 65 kDa avait une homologie de séquence de 61 % avec la fraction gamma de la gliadine, l'allergène de 40 kDa présentait une identité de 100 % avec l'alpha-gliadine. Les 18 patients avaient un taux élevé d'IgE anti-gamma-gliadine et 13 d'entre eux (soit 72 %) avaient des taux élevés d'IgE anti-alpha-gliadine. Quinze sur les 18 patients (soit 83 %) avaient des TC positifs à la fraction gamma de la gliadine. Cette étude a souligné le rôle de la fraction gamma de la gliadine dans ce syndrome et à un moindre degré, le rôle de l'alpha-gliadine, puisque la production d'IgE spécifiques de la fraction gamma pourrait être responsable de la présence, en réaction croisée, d'IgE dirigées contre l'alpha-gliadine. [35]. Des travaux similaires ont montré par *immunoblotting*, le rôle allergénique prédominant de la fraction gamma de la gliadine du blé chez 2 adultes âgés de 43 et 44 ans ayant développé plusieurs épisodes d'AIEP [36]. Ces résultats ont ensuite été confirmés par la technique d'inhibition du Rast chez ces 2 mêmes patients et chez 2 autres sujets souffrant d'AIEP [34].

D'autres auteurs ont mis en évidence une sensibilisation à la fois aux protéines solubles et aux protéines insolubles chez des patients avec allergie alimentaire au blé. Un travail de Denery a étudié les allergènes présents dans les prolamines (fraction de la farine de blé insoluble dans l'eau) sur les sérums de patients ayant une allergie alimentaire à la farine de blé [48]. L'étude était menée sur 28 sérums de patients allergiques et sur 23 sérums de sujets témoins sans allergie alimentaire. Le diagnostic d'allergie alimentaire était posé sur la positivité des pricks-tests, des Rast (en CAP system) et des TPO en double ou en simple insu, placebo-témoins.

Les auteurs ont identifié les protéines reconnues par les anticorps de type IgE et IgG pour en déduire un profil antigénique. Les sérums étaient analysés vis-à-vis des fractions gliadines alpha, bêta, gamma et oméga et des gluténines de haut et bas poids moléculaire (HMW et LMW gluténines) par Rast et par Elisa. Les Rast objectivaient 67 % d'IgE spécifiques des prolamines : 60 % vis-à-vis des

alpha et bêta-gliadines et gluténines LMW, 50 % vis-à-vis des gamma-gliadines, 48 % vis-à-vis de la fraction oméga et 26 % vis-à-vis des gluténines HMW. Les 23 sérums témoins étaient négatifs. La technique Elisa était moins sensible. L'immunoblot indiquait que 67 % des sérums avaient des IgE spécifiques des albumines-globulines, 52 % se liaient aux gluténines LMW et 15 % aux gluténines HMW. Les résultats ont donc montré que 5 allergènes majeurs (albumines/globulines, fractions alpha/bêta, gamma et oméga de la gliadine et gluténines LMW) et 1 allergène mineur (gluténines HMW) étaient reconnus par les anticorps de type IgE. Le même profil antigénique était obtenu pour les anticorps de type IgG dirigés contre les gliadines et les gluténines. La présence d'épitopes communs entre ces différentes protéines explique la reconnaissance des différentes classes de gliadines et de gluténines par les anticorps.

L'étude de Takizawa a analysé et comparé les allergènes spécifiquement impliqués dans les manifestations cliniques après ingestion de blé dans 2 groupes d'enfants. Le 1^{er} groupe concernait 7 enfants (âgés de 5 mois à 2 ans, 3 garçons, 4 filles) ayant présenté des réactions anaphylactiques après ingestion de pâtes ou de pain. Les analyses sériques comprenaient le dosage des IgE sériques totales et spécifiques anti-blé ainsi qu'un immunoblot. Les 7 enfants avec anaphylaxie alimentaire avaient des IgE sériques anti-blé. Les résultats étaient comparés à ceux obtenus avec les sérums d'un 2^e groupe de 8 enfants de 1 à 12 ans, ayant des IgE anti-blé et souffrant d'une DA légère à modérée bien contrôlée sans régime alimentaire, sans anaphylaxie au blé. Des résultats similaires étaient obtenus dans ce 2^e groupe d'enfants atteints de DA. Les auteurs ont conclu que ces 2 réactions cliniques (anaphylaxie et DA), ne correspondent pas nécessairement à des fractions allergéniques différentes. À un type de réaction clinique, ne correspond pas un allergène précis (protéine soluble ou protéine insoluble) [19].

4.3. Thermolabilité des allergènes

L'allergénicité du blé est réduite par le chauffage : la meilleure conservation des préparations allergéniques est à 4 °C dans une solution contenant 50 % de glycérol [49].

En pratique, pour une meilleure sensibilité des tests, il est recommandé d'utiliser des céréales crues, bien que les céréales soient consommées cuites. La thermolabilité des allergènes de la farine de blé explique probablement que l'ingestion de pains et de gâteaux à base de farine de blé n'entraîne que très rarement par ingestion des réactions anaphylactiques. Cependant, chez certains patients très allergiques, la cuisson de la farine de blé ne diminue pas sa réactogénicité. Parmi les observations présentées par l'équipe de Nancy, la cuisson 10 minutes à 100 °C n'avait pas annulé l'allergénicité globale puisque les pricks-tests étaient restés positifs chez un homme présentant une ana-

phylaxie à l'effort. Dans cette même étude, les TPO avec de la farine de blé cuite étaient mieux tolérés que les TPO avec de la farine crue et le délai des symptômes était plus tardif (8 h au lieu de 2 h) [50]. Simonato [51] a étudié l'influence des traitements thermiques et du processus de digestion gastrique sur l'allergénicité des protéines de la farine. La réactivité des IgE de patients allergiques au blé vis-à-vis des produits de digestion du pain peut être fortement modifiée par la chaleur. La réactivité des IgE persiste dans la mie et dans la croûte alors qu'elle est fortement diminuée dans la pâte à pain après digestion. En fonction de la température de cuisson, les protéines de blé peuvent être modifiées de différentes façons et devenir résistantes à la digestion.

5. Réactivité croisée

On distingue trois possibilités : la réactivité croisée in vitro, la sensibilisation vraie (objectivable par des tests cutanés ou des tests de libération de médiateurs chimiques) et l'allergie croisée vraie, démontrée par des tests de provocation [12].

5.1. Réactivité croisée du blé avec les autres céréales

Il existe une forte réactivité croisée entre les farines de blé, de seigle et d'orge. Les homologues de structure décrites dans la littérature concernent essentiellement le seigle et l'orge. Sandiford et al. ont identifié des protéines qui sont le support d'une réactivité croisée entre le blé, le seigle et l'orge. Ces protéines ont le même poids moléculaire que l'alpha ou la bêta-amylase, la trypsine ou leurs inhibiteurs. Sicherer signale une allergie croisée du blé avec l'orge seulement dans 20 % des cas [52]. Les réactions croisées sont moins fréquentes avec l'avoine, le riz et le maïs. Dans l'étude de Guénard et al., la réactivité croisée entre les différentes céréales était explorée par prick-tests. Aucune réactivité croisée n'était constatée entre le blé et les céréales sans gluten que sont le maïs et le riz [30]. Sur 15 cas d'allergie aux céréales (farine de blé, seigle ou orge), ayant bénéficié d'une recherche de sensibilisation croisée avec le maïs, 2 seulement la présentaient. Le plus souvent, la consommation de maïs et de riz est possible [4] (Annexe).

5.2. Réactivité croisée du blé avec les autres protéines végétales

L'extrême fréquence d'homologies entre les nombreuses protéines végétales est maintenant connue. Sur des sérums d'enfants ayant une allergie alimentaire à un seul des aliments suivants : arachide, soja ou farine de blé, des Rast réalisés systématiquement aux 2 autres extraits étaient positifs dans 80 % des cas, alors que les prick-tests correspondants

n'étaient positifs que dans 17 % des cas [53]. La présence d'IgE réactives à un allergène végétal n'est pas nécessairement la traduction d'une sensibilisation à cet allergène. Les réactions croisées sont plus rares in vivo : en effet le dégranulation nécessite le liaison à 2 IgE. En d'autres termes, il faut que l'allergène croisant possède 2 épitopes croissants pour qu'il croise in vivo, alors qu'il suffit de la liaison d'un seul de ses épitopes pour qu'une réaction croisée ait lieu lors du dosage d'IgE spécifiques in vitro. Les prick-tests ont une meilleure spécificité que les tests in vitro.

5.3. Réactivité croisée entre les céréales et les pollens de graminées

Bien que les céréales alimentaires soient produites par des graminées, peu de patients sensibilisés à ces céréales souffrent de pollinose aux graminées [11]. La découverte d'IgE sériques spécifiques du blé (et d'autres céréales) est fréquente chez les individus allergiques aux pollens de graminées. Il s'agit, en règle générale, de sensibilisations croisées, sans aucune signification pathologique, qui ne nécessitent pas d'éviction alimentaire [11]. Les prick-tests ont une meilleure spécificité que les tests biologiques : la recherche d'IgE spécifiques de six céréales est constamment positive chez des allergiques aux pollens de graminées, les prick-tests sont positifs dans 40 % des cas alors que l'allergie à une céréale prouvée par TPO est observée chez 21 % des sujets allergiques aux graminées.

6. Sensibilité et spécificité des tests diagnostics

6.1. Tests cutanés

6.1.1. Prick-tests cutanés

La sensibilité des prick-tests à la farine de blé est mauvaise : 80 % des tests sont faussement positifs. Cela est lié à la présence d'IgE anti-pollen de graminées chez les atopiques. Une sensibilisation aux pollens de graminées est donc souvent associée, par similitude structurale et n'a le plus souvent pas de traduction clinique. Inversement, les allergiques aux pollens de graminées ont souvent des tests cutanés [TC] positifs pour les céréales, sans symptomatologie clinique [11]. Un travail finlandais [8] a porté sur 18 enfants ayant une dermatite atopique avec un TPO positif au blé. Les prick-tests étaient effectués avec des préparations non commerciales de farine de blé ; des grains de blé étaient broyés et la farine était mise en suspension dans une solution saline à raison de 200 mg pour 0,3 ml. Les prick-tests au blé avaient une mauvaise sensibilité, 77,7 %, (TC positifs chez 14 sur 18 allergiques au blé), et une mauvaise spécificité, 69,2 %, (TC négatifs chez 9 témoins sur 13). Plus récemment, on a souligné l'intérêt des prick-tests

cutanés à la gliadine pour le diagnostic d'allergie alimentaire au blé dans la dermatite atopique. Dans l'étude de Varjonen, 11 sur 12 des enfants atteints de dermatite atopique exacerbée par le blé (un TPO positif au blé) avaient un TC positif à la gliadine [16]. Chez ces enfants, la sensibilité (91,6 %) et la spécificité (100 %) des prick-tests à la gliadine étaient donc excellentes. La spécificité des prick-tests à la farine de blé était faible (40 %), en revanche, la sensibilité était de 100 %. Ces résultats soulignent l'importance allergénique de la gliadine et incitent à explorer les DA de l'enfant. L'ensemble de ces études souligne la mauvaise valeur prédictive des prick-tests au blé et l'intérêt des prick à la gliadine dans la DA de l'enfant.

6.1.2. Tests épicutanés

Les patch-tests paraissent intéressants dans l'exploration des DA. Ils semblent être plus sensibles que les prick ou les RAST pour le diagnostic d'allergie alimentaire au blé chez les enfants atteints de DA. Dans l'étude de Räsänen, 4 enfants ayant une DA et allergiques au blé (TPO positif) avaient des prick-tests au blé et des Rast au blé négatifs. Un test de prolifération lymphocytaire et des patch-tests au blé étaient alors réalisés : ils étaient positifs chez 2 d'entre eux. Ces auteurs ont démontré l'intérêt de combiner les différents types d'exploration dans le bilan allergologique alimentaire de la DA de l'enfant [8]. Dans l'étude de Majamaa portant sur 22 enfants de moins de 2 ans, atteints de DA et ayant un TPO en double aveugle contre placebo positif au blé, 86 % avaient un test épicutané positif au blé. Les prick-tests au blé n'étaient positifs que dans 23 % des cas (et les Rast en CAP Pharmacia dans 20 % des cas). Par contre, la spécificité était faible (35 %) pour les patchs, contre 100 % pour les prick et 93 % pour les Rast [54]. D'autres études sont nécessaires pour valider ces résultats.

6.2. IgE sériques anti-blé

Les IgE spécifiques anti-blé ont une mauvaise valeur prédictive. Chez des enfants ayant une DA et une allergie alimentaire au blé, Sampson a montré dans une étude retrospective, que pour des IgE spécifiques en CAP system, supérieures à 100 KU/l, la valeur prédictive positive (VPP) était supérieure à 95 %. Des IgE spécifiques anti-blé inférieures à 0,35 KU/l avaient une valeur prédictive négative (VPN) de 95 %. Dans l'étude prospective portant sur 100 enfants atopiques, un taux d'IgE spécifiques anti-blé supérieur ou égal à 80 KU/l avait une VPP supérieure à 95 % ; la VPN était de 95 % pour un taux inférieur ou égal à 5 KU/l [55]. Pour Majamaa et al., la sensibilité des Rast au blé était faible (20 %) pour le diagnostic d'allergie alimentaire au blé dans la dermatite atopique ; par contre, la spécificité paraissait bonne (93 %) [54]. Récemment Varjonen et al. ont souligné la valeur diagnostique des Rast au gluten, chez les

enfants atteints de dermatite atopique. En effet, dans cette étude, la spécificité des Rast au gluten était de 100 %, alors que celle des Rast à la farine de blé était faible (20 %). Par contre, les valeurs de sensibilité étaient excellentes dans les 2 cas. Chez l'adulte, la sensibilité était bonne, mais la spécificité était médiocre pour la farine de blé et pour le gluten ; mais le nombre de patients étudiés était faible. L'équipe de Räsänen a souligné aussi l'intérêt diagnostique des IgE anti-gliadine dans l'allergie alimentaire au blé par la méthode des Rast [8].

6.3. Tests de provocation oraux (TPO)

Le test de provocation oral en double aveugle contre placebo est considéré comme l'étalon-or pour le diagnostic de l'allergie alimentaire. Les réactions induites par l'ingestion de protéines de blé lors de TPO ont fait l'objet de quelques travaux [56,57].

6.3.1. Dose cumulée réactogène

Selon les données du CICBAA, chez 19 nourrissons de moins d'un an présentant un syndrome d'allergies alimentaires multiples, 4 avaient un TPO positif au blé ; la dose cumulée réactive était de 965 mg dans 2 cas, 6 000 mg pour un autre enfant et 7 110 mg dans le dernier cas [17]. Dans l'étude de Bourrier et al., les trois nourrissons, avec urticaire aiguë récidivante, ont réagi pour des doses de 2,5 à 10 grammes, lors des TPO [26]. Dans une étude américaine, 40 TPO au blé étaient réalisés chez des enfants atteints de dermatite atopique et pour lesquels une allergie sévère était exclue du fait de leur histoire clinique. Les TPO étaient conduits en simple insu jusqu'à la dose de 8 grammes ; puis, pour ceux qui n'avaient pas répondu à cette dose, les tests étaient poursuivis en ouvert avec des doses supérieures. Vingt-cinq pour cent des enfants ont réagi à la 1^e dose, inférieure ou égale à 500 mg ; 12,5 % ont répondu à des doses supérieures ou égales à 8 g [58].

Chez l'adulte, la dose cumulée réactogène est souvent élevée pouvant atteindre 20 g de farine ou 50 g de pain ou encore 5 g de gluten. Pour les 3 observations présentées par l'équipe de Nancy, chez l'adulte, les doses cumulées déclenchantes étaient comprises entre 17 et 30 g de farine de blé [30].

6.3.2. Symptômes observés et délai d'apparition

Ce délai n'est pas toujours documenté avec précision et les repères chronologiques varient selon les études : certains se réfèrent au temps écoulé depuis la première dose, d'autres, se réfèrent au temps écoulé depuis la dernière dose. Il ressort des différents travaux que la farine de blé donne plus souvent des réactions tardives. Les symptômes sont majoritairement cutanés ou gastro-intestinaux et les manifestations respiratoires sont rares [8,59].

Un travail finlandais a étudié les manifestations cliniques de l'allergie alimentaire aux céréales au cours de charges orales ouvertes ou en simple insu dans un groupe d'enfants atopiques suivis pour dermatite atopique et suspects d'allergie ou d'intolérance aux céréales du fait de leur histoire clinique [8]. Le TPO était réalisé en simple insu, en cachant les céréales suspectes (10 %, cuites à l'eau) dans un gruau (porridge) de sarrasin auquel aucun des enfants n'était sensibilisé. Le test débutait par l'application d'une goutte du gruau en peau saine. Les doses orales étaient de 1, 2, 5, 10, 20, 50 puis 100 ml de gruau donnés à intervalles de 1 h. En cas de réponse urticarienne au test cutané à la goutte, le test oral était débuté à 1 ml ; sinon, il commençait avec 10 ml. Dix-huit enfants ont présenté des manifestations cliniques après la charge. Les symptômes induits étaient dermatologiques, gastro-intestinaux ou oropharyngés ; il n'y a pas eu de manifestation respiratoire. Quatre de ces enfants ont développé une réaction immédiate (30 min à 2 h, en moyenne 30 min) après la charge ; il s'agissait d'urticaire localisée (de contact) ou généralisée, d'érythème, de prurit ou encore d'œdème labial ou laryngé. Chez les 13 autres, les manifestations étaient retardées (plus de deux heures à quelques jours après le début de la charge) ; il s'agissait d'eczéma, de diarrhée et de douleurs abdominales. Un enfant a présenté les deux types de manifestations. Reibel et al. ont étudié les symptômes induits par des TPO à différents aliments (blé, lait de vache, œuf et soja) [59]. Trois cent quarante-neuf TPO ont été réalisés sur 204 enfants de 3 mois à 19 ans souffrant de DA. La farine de blé était mélangée à de l'eau (quantité totale de 10 g de protéines de blé) et donnée à doses croissantes successives (0,1 ; 0,3 ; 1 ; 3 ; 10 ; 30 et 100 ml) toutes les 20 min. Quinze réactions sur les 23 (soit 65 %) induites par les TPO au blé étaient retardées (dans les 4 à 48 premières heures) ; il s'agissait d'exacerbations de DA. Cinq réactions seulement (21,7 % étaient immédiates : 4 cutanées (urticaire, flush, angio-œdème), 3 gastro-intestinales (nausées, vomissement, diarrhée). Un enfant a présenté des manifestations cutanées immédiates et retardées. Aucun n'a eu de symptôme respiratoire. Deux d'entre eux ont eu des injections d'anti-allergiques, 19 ont eu recours à une médication orale [59]. Sur 513 TPO alimentaires positifs réalisés chez 196 enfants tous atteints de dermatite atopique et souffrant également d'un asthme pour 62 % d'entre eux, 40 TPO au blé étaient positifs : les symptômes étaient cutanés 78 %, gastro-intestinaux, 45 % mais aussi respiratoires, 45 % [58].

7. Conclusion

L'allergie alimentaire à la farine de blé est rare. Cette allergie alimentaire peut être transitoire ou bien la sympto-

matologie peut évoluer avec l'âge et après plusieurs années d'éviction. L'allergie alimentaire à la farine de blé peut être liée aux protéines solubles (albumines et globulines) comme au gluten. Si les allergènes en cause sont multiples, la majorité des études rapportent que le gluten et en particulier les gliadines sont un allergène majeur dans l'allergie alimentaire au blé et ce aussi bien dans la dermatite atopique que dans les manifestations anaphylactiques. Une meilleure connaissance des allergènes majeurs permettra d'obtenir des outils diagnostiques (tests cutanés et sérologiques) plus fiables. La caractérisation et la purification des épitopes sont les prochaines étapes.

Il est nécessaire d'attirer l'attention sur les conséquences de l'allergie alimentaire au blé ; en effet, l'éviction de toutes céréales (sauf le maïs et parfois le riz) conduit à l'achat de produits diététiques sans gluten, onéreux et uniquement remboursés dans le cadre de la maladie cœliaque. Il paraît souhaitable d'étendre le remboursement de ces produits aux grands allergiques à la farine de blé dans le cas d'une sensibilisation au gluten. Le régime d'exclusion est difficile à suivre. En France, l'étiquetage des denrées alimentaires ne comporte pas obligatoirement la mention de tous les ingrédients. En effet, lorsqu'un ingrédient représente moins de 25 % du produit fini, les composants de cet ingrédient ne font pas l'objet d'une mention obligatoire sur l'étiquetage. Récemment la commission européenne a exigé que le lait et le gluten soient obligatoirement mentionnés comme composants d'un ingrédient complexe, même si celui-ci représente moins de 25 % du produit fini.

Des blés réputés hypoallergéniques ont été créés par fractionnement enzymatique des protéines antigéniques [60]. La caractérisation de l'allergène majeur laisse espérer que l'on puisse identifier la variété de blé qui possède la plus petite quantité d'allergène [23].

L'évolution technologique a permis la production récente des organismes génétiquement modifiés (OGM). On parle d'aliments transgéniques pour les protéines alimentaires. Les allergènes végétaux alimentaires sont la cible privilégiée de la transgénèse. Les buts sont d'accroître la productivité en rendant les végétaux plus résistants aux conditions extérieures et aux maladies, et d'améliorer leurs qualités nutritionnelles. Actuellement en France, le maïs est le seul OGM cultivé. Dans le domaine de l'allergologie, l'intérêt est de réduire considérablement l'expression des allergènes majeurs, notamment par l'introduction de gènes anti-sens. Des essais prometteurs ont déjà été réalisés avec les céréales.

Par contre, les risques allergiques liés au gène transféré et la création de néoallergènes par les manipulations génétiques imposent une législation particulièrement vigilante.

Annexe

Liste d'éviction de la farine de blé

Supprimer de l'alimentation tous les produits comportant les mentions suivantes : blé, froment (blé tendre), épeautre (blé d'espèce rustique), orge, avoine, seigle, amidon, amidon modifié et matières amylacées non précisées.

	Aliments permis	Aliments interdits
Céréales et farineux	Maïs, riz, soja, sarrasin, manioc, quinoa et leurs dérivés (amidon, farine, fécule, crème, semoule). Tapioca, « fleur de maïs » (maïzena), pommes de terre fraîches, précuites sous vide, frites surgelées, chips. Fécule de pomme de terre.	Blé, orge, avoine, seigle, froment, épeautre et leurs dérivés (amidon, farine, semoule, flocons). Pâtes, raviolis, gnocchis. Pain, pain de mie, pain complet, biscotte, chapelure, pain d'épices. Les autres produits « maïzena ». Toutes les pâtisseries commerciales (biscuits salés et sucrés), pâtes à tarte, quiche, pizza, tourtes, pâtés, crêpes, purée en flocons, pommes dauphines, céréales (*). Cas particulier : pain azyne, hosties.
Produits laitiers	Lait entier, demi-écrémé, écrémé, en poudre, concentré sucré. Yaourts, fromages frais, petits suisses natures, sucrés ou aux fruits. Fromages cuits : Gruyère, Comté, Cantal, Hollande, Bombel, Saint-Paulin, Tome. Fromages fermentés : Camembert, Brie, Coulommiers.	Certaines préparations industrielles à base de lait : flans, crèmes, laits gélifiés (*). Certains fromages à tartiner.
Viandes poissons œufs	Viandes fraîches, surgelées, au naturel, conserves au naturel. Jambon blanc, cru, bacon, épaule, poitrine salée, fumée, rillettes, confit, foie gras naturel. Poissons frais, surgelés non cuisinés, non panés. Coquillages, crustacés, mollusques. Œufs. Frais et secs, surgelés non cuisinés, conserves au naturel.	Préparation panée, en beignets, en croûtes, plats cuisinés, pâtés et galantines, saucissons secs, cuits à l'ail, salami, cervelas, chorizo, boudin noir et blanc. Purée, mousse de foie gras. Farces industrielles. Quenelles de viandes ou de poissons.
Légumes fruits	Frais, cuits, en compote, surgelés. Fruits secs, marrons au naturel.	Figues farinées.
Produits sucrés	Sucre, confitures et gelées pur fruits, pur sucre, sirop de fruits, miel, caramel liquide, bonbons acidulés, cacao pur.	Nougat, dragées, chocolat (*), poudres chocolatées, sucre glace (*).
Matières grasses épices et condiments	Huiles, beurre, Végétaline, saindoux, crème fraîche. Épices fraîches et surgelées (sel, poivre en grains, ail, oignon, persil). Vinaigre, cornichon.	Beurre allégé, crème allégée, margarine (*). Poivre moulu, épices moulues, moutarde.
Boissons	Eau plate, gazeuse, jus de fruits, sodas, limonade. Café, thé, chicorée, infusions avec plantes entières. Vin, apéritifs, alcool, digestifs (y compris whisky, vodka, gin).	Bière, panaché, boissons et infusions en poudre.
Autres	Levure de boulanger.	Levure chimique (*).

Références

- [1] Encyclopaedia Universalis France SA. Céréales, CD Universalis 4.0, 1998.
- [2] Dutau G, Rance F, Juchet A. Allergies alimentaires de l'enfant. Aspects nouveaux. Rev Fr Allergol Immuno Clin 1995;35: 297–303.
- [2bis] Sampson H. Epidemiology of food allergy review. Pediatr Allergy immunol 1996;S42–50.
- [3] Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France. J Allergy Clin Immunol 2001;108:133–40.
- [4] Rance F, Bidat E. Allergie à la farine de blé. Allergie alimentaire chez l'enfant. Médecine et Hygiène, Genève. Paris: Médecine et Enfance; 2000. p. 114–9.
- [5] Castelain M. Gluten, céréales et peau. Progrès en dermato-allergologie/Groupe d'études et de recherches en dermato-allergologie 1999;201–10.
- [6] Guillet MH, Guillet G. Enquête allergologique chez 251 malades atteints de dermatite atopique modérée ou sévère. Ann Dermatol Venereol 1996;123:157–64.
- [7] Guillet G, Guillet MH. Sensibilisation alimentaire percutanée. À propos d'une sensibilisation percutanée à l'amande chez le nourrisson et d'une étude de topiques chez 27 patients atteints d'allergie alimentaire. Allerg Immunol (Paris) 2000;32:309–11.
- [8] Räsänen L, Lehto M, Turjanmaa K, Savolainen J, Reunala T. Allergy to ingested cereals in atopic children. Allergy 1994;49: 871–6.
- [9] Guinépain MT, Laurent J. Anaphylaxie induite par l'effort : la sensibilisation aux céréales y est fréquente. Rev Fr Allergol Immunol Clin 1997;37:562–7.
- [10] Dutau G. Le dictionnaire des allergènes. Paris. Phase 5, 3^e édition. 2000.
- [10bis] Kushimoto H, Aoki T. Masked type 1 wheat allergy. Relation to exercise-induced anaphylaxis. Arch Dermatol 1985;121:355–60.
- [11] Jones SM, Magnolfi CF, Cooke SK, Sampson HA. Immunologic cross-reactivity among cereal grains and grasses in children with food hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 1995;341–51.
- [12] Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Rance F, Lemerdy P. Les allergènes végétaux alimentaires. Allergies associées et réactions croisées. Rev Fr Allergol Immunol clin 1997;37:316–24.
- [13] Sandiford CP, Tatham AS, Fido R, Welch JA, Jones MG, Tee RD, Shewry PR, Newman Taylor AJ. Identification of the major water /salt insoluble wheat proteins involved in cereal hypersensitivity. Clin Exp Allergy 1997;27:1120–9.
- [14] Rancé F, Kanny G, Dutau G, Moneret-Vautrin DA. Aspects cliniques de l'allergie alimentaire. Rev Fr Allergol 1998;38:900–5.
- [15] Bock AS, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind placebo-controlled food challenges. J Pediatr 1990;117:561–7.
- [16] Varjonen E, Vainio E, Kalimo K. Antigliadin IgE-indicator of wheat allergy in atopic dermatitis. Allergy 2000;55:386–91.
- [17] Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Guerin L, Flabbee J, Lemerdy P. Le syndrome des allergies alimentaires multiples. Allergie Immunol 2000;32:12–5.

- [18] Rudd P, Manuel P, Walker-Smith J. Anaphylactic shock in an infant after feeding with a wheat rusk. A transient phenomenon. *Postgrad Med J* 1981;57:794–5.
- [19] Takizawa T, Arakawa H, Tokuyama K, Morikawa A. Identification of allergen fractions of wheat flour responsible for anaphylactic reactions to wheat products in infants and young children. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;125:51–6.
- [20] Vichyanond P, Visitsuntorn N, Tuchinda M. Wheat-induced anaphylaxis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1990;8:49–52.
- [21] Moneret-Vautrin DA. Dermite atopique de l'adulte... et allergie alimentaire ! *Alim'Inter* 1998;3:10–1.
- [22] Sutton R, Skeritt JH, Baldo BA. The diversity of allergens involved in baker's asthma. *Clin Allergy* 1984;14:93–107.
- [23] Weiss W, Volgelmeier C, Görg A. Electrophoretic characterization of wheat grain allergens from different cultivars involved in baker's asthma. *Electrophoresis* 1993;14:805–16.
- [24] Walsh BJ, Wrigley CW, Musk AW, Baldo BA. A comparison of the binding of IgE in the sera of patients with baker's asthma to soluble and insoluble wheat-grain proteins. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:23–8.
- [25] Molberg O, Mcadam S, Körner M, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T-cells in coeliac disease. *Nature Med* 1998;4:713–7.
- [26] Bourrier T, Casagrande F, Graff E, Albertini M, Boutie P. Trois cas pédiatriques d'allergie immédiate à la farine de blé. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2000;40:149.
- [27] Chirido FG, Rumbo M, Anon MC, Fossati CA. Presence of high levels of non-degraded gliadine in breast milk from healthy mothers. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:1186–92.
- [28] Burks AW, Mallory SB, Williams LW, Shirrell MA. Atopic dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1988;113:447–51.
- [29] Sampson HA, McCASKILL CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985;107:669–75.
- [30] Guenard-Bilbault L, Kanny G, Moneret-Vautrin DA. L'allergie alimentaire à la farine de blé chez l'adulte. *Allergie Immunol (Paris)* 1999;31:22–5.
- [31] Leduc V, Buard M, Moneret-Vautrin DA, Paty E, Guerin L. Cas d'anaphylaxie aux isolats de blé, ingrédients utilisés dans l'allergie alimentaire. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001;108:634–8.
- [32] Paty E, Sadoun C, Scheinmann P. (abstract)Quatre observations d'allergies au blé chez l'enfant. *Rev Fr Allergol Immunol* 2002;42:129.
- [33] Dutau G, Rancé F, Juchet A, Bremont F. Anaphylaxie induite par l'ingestion d'aliments et l'exercice physique. *Sem Hôp Paris* 1998;74:933–42.
- [34] Morita E, Kameyoshi Y, Mihara S, Hiragun T, Yamamoto S. Gamma-gliadine: a presumptive allergen causing wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Br J Dermatol* 2001;145:182–4.
- [35] Palusuo K, Alenius H, Varjonen E, Kekki OM, Reunala T. Wheat omega 5 gliadin is a major allergen in children with immediate allergic reactions to ingested wheat. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:186.
- [36] Morita E, Yamamura Y, Mihara S, Kameyoshi Y, Yamamoto S. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: a report of two cases and determination of wheat-gamma-gliadin as the presumptive allergen. *Br J Dermatol* 2000;143:1059–63.
- [37] Varjonen E, Vainio E, Kalimo K. Life-threatening, recurrent anaphylaxis caused by allergy to gliadin and exercise. *Clin Exp Allergy* 1997;27:162–6.
- [38] Palusuo K, Alenius H, Varjonen E, Koiviluhta M, Mikkola J, keskinen H, Kalkkinen N, Reunala T. A novel wheat gliadin as cause of exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:912–7.
- [39] Bischoff S, Mayer J, Wedemeyer J, Meier P, Zeck-Kapp G. Colonoscopic allergen provocation (COLAP): a new diagnostic approach for gastro-intestinal food allergy. *Gut* 1997;40:745–53.
- [40] Sanchez-Monge R, Gomez L, Barber D, Lopez-Otin C, Armentia A, Salcedo G. Wheat and barley allergens associated with baker's asthma. Glycosylated subunits of the alpha-amylase-inhibitor family have enhanced IgE-binding capacity. *Biochemical J* 1992;281:401–5.
- [41] Sandiford CP, Tee RD, Newman-Taylor AJ. Identification of cross-reacting wheat, rye, barley and soya flour allergens using sera from individuals with wheat-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 1995;25:340–9.
- [42] Armentia A, Sanchez-Monge R, Gomez L, Barber D, Salcedo G. In vivo allergenic activities of eleven purified members of a major allergen family from wheat and barley flour. *Clin Exp Allergy* 1993;23:410–5.
- [43] Pfeil T, Schwabl U, Ulmer WT. Western blot analysis of water-soluble wheat flour (*Triticum vulgare*) allergens. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990;91:224–31.
- [44] Gomez L, Martin E, Hernandez D, Sanchez-Monge R, Barber D, et al. Members of the alpha-amylase inhibitors family from wheat endosperm are major allergens associated with baker's asthma. *FEBS Lett* 1990;261:85–8.
- [45] James JM, Sixbey JP, Helm RM, Bannon GA, Burks AW. Wheat alpha-amylase inhibitor : a second route of allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:239–44.
- [46] Varjonen E, Vainio E, Kalimo K, Juntunen-Backman K, Savolainen J. Skin prick test and Rast responses to cereals in children with atopic dermatitis. Characterization of IgE-binding components in wheat and oats by an immunoblotting method. *Clin Exp Allergy* 1995;25:1100–7.
- [47] Tanabe S, Arai S, Yanagihara Y, Mita H, Takayashi K, Watanabe M. Major wheat allergen has a Gln-Gln-Gln-Pro-Pro motif identified as an IgE binding epitope. *Biochem Biophys Res Comm* 1996;219:290–3.
- [48] Denery S, Battais F, Apparcio C, Kanny G, Guerin L, Moneret-Vautrin DA. Food allergy to wheat: determination of an antigenic profile with 28 sera. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:S 189.
- [49] Varjonen E, Björkstén F, Savolainen J. Stability of cereal allergens. *Clin Exp Allergy* 1996;26:436–43.
- [50] Kanny G. Syndrome dermo-respiratoire et allergie alimentaire à la farine de blé. *Alim'Inter* 1998;3:11–2.
- [51] Simonato B, Pasini G, Giannattasio M, Peruffo A, De Lazzari F, Curioni A. Food allergy to wheat products: the effect of bread baking and in vitro digestion on wheat allergenic proteins. A study with bread dough, crumb and crust. *J. Agric food Chem* 2001;49:5668–73.
- [52] Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:881–90.
- [53] Moneret-Vautrin DA, Fremont S, Kanny G, Dejardin G, Hatahet R, Nicolas JP. Multi-tests: the use of two multitests fx3 and fx10 in the diagnosis of food allergy in children: regarding 42 cases. *Allergie Immunol* 1995;27:2–6.
- [54] Majama AH, Moisio P, Holm K, Turjanmaa K. Wheat allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy* 1999;54:851–6.

- [55] Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891–986.
- [56] Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84: 1062–7.
- [57] Sampson HA, Albergo R. Comparison of results of skin tests, RAST, and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74: 26–33.
- [58] Sicherer S, Morrow E, Sampson HA. Dose-response in double-blind, placebo-controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:582–6.
- [59] Reibel S, Röhr C, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. What safety measures need to be taken in oral food challenges in children? *Allergy* 2000;55:940–4.
- [60] Watanabe M, Suzuki T, Ikezawa Z, Arai S. Controlled enzymatic treatment of wheat proteins for production of hypoallergenic flour. *Biosci biochem* 1994;58:388–90.