



Les allergènes du grain de blé Wheat grain allergens

F. Battais*, C. Richard, V. Leduc

Département recherche, laboratoire ALLERBIO, Groupe ALK-Abello, 51140 Vandeuil, France

Résumé

Le blé est une céréale importante dans notre consommation et il peut être responsable de diverses maladies allergiques respiratoires, de contact ou alimentaires. Le grain de blé contient une grande variété de protéines avec des structures et des fonctions bien particulières. Cette revue propose, une présentation des différentes protéines du grain de blé et une synthèse des travaux récents sur ses allergènes.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Wheat is a major dietary cereal, which can cause respiratory, contact and food allergies. Wheat grain contains a large panel of proteins with very particular structures and functions. This review will consider diverse wheat grain proteins and summarize recent work on wheat grain allergens.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergènes du blé ; Protéines du grain ; ω_5 -gliadines ; Isolât de blé

Keywords: Wheat allergens; Grain proteins; ω_5 -gliadins; Wheat isolate

1. Introduction

Le blé est une des céréales les plus cultivées sur terre et une source importante de protéines pour l'alimentation humaine. Les protéines du blé peuvent être ingérées ou inhalées et provoquer diverses pathologies qui regroupent un large spectre de manifestations cliniques : intolérance au gluten ou maladie cœliaque, inflammation intestinale médiée par les cellules T, dermatite herpétiforme, éruption cutanée, et allergies respiratoires ou alimentaires. De plus, le blé est un membre de la famille des graminées responsable d'un grand nombre d'allergie respiratoire. Dans cette synthèse sur les protéines du blé, nous allons aborder uniquement les allergènes du grain de blé impliqués dans les diverses maladies allergiques respiratoires ou alimentaires.

2. Les protéines du grain de blé

Le grain de blé contient entre 10 et 15 % de protéines selon la variété. Une des classifications des protéines est basée sur leur

solubilité : les albumines solubles dans l'eau, les globulines solubles dans les solutions salines, les gliadines solubles dans une solution eau/éthanol et les gluténines partiellement solubles dans les solutions diluées d'acide et dans certains détergents ou dissociants [1]. Couramment, les protéines du blé sont divisées en deux types : les protéines de structure et de fonction (environ 20 % des protéines totales) constituées des albumines et globulines, et les protéines de réserve (80 %) appelées prolamines ou gluten. Les prolamines sont caractérisées par leur composition riche en résidus proline et glutamine dont la proportion cumulée de ces deux résidus varie entre 30 et 70 % selon les différentes céréales [2]. Les prolamines sont constituées par environ 50 % de gliadines (protéines monomériques) et 50 % de gluténines (protéines polymériques).

Les gliadines (40 % des protéines totales) sont subdivisées en quatre groupes selon leur mobilité électrophorétique à pH acide : les α -, β -, γ - et ω -gliadines [3]. Les α - et β -gliadines (44–60 % des gliadines totales) sont très souvent assimilées à une seule catégorie car elles sont assez proches d'un point de vue génétique mais aussi structural [4]. Les γ -gliadines (30–45 %) ont une composition en acides aminés très proche de celle des α/β -gliadines. Les ω -gliadines (6–20 %) se différencient des autres gliadines par leur teneur très élevée

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : f.battais@allerbio.fr (F. Battais).

en résidus glutamine (40–53 %) et proline (20–30 %) et par l'absence de cystéine [4]. Elles sont séparées, selon leur mobilité électrophorétique et leur séquence N-terminale, en ω_1 -, ω_2 -gliadines (ω lentes) et ω_5 -gliadines (ω rapides) [5].

Les gluténines (40 % des protéines totales), selon leur masse moléculaire, peuvent être divisées en deux sous-unités : les sous-unités de faibles poids moléculaire (FPM) et les sous-unités de haut poids moléculaire (HPM). Les FPM représentent 60–80 % des gluténines totales et ont une composition en acides aminés proche de celle des gliadines. Les séquences des HPM montrent un domaine répétitif très important. Elles sont les prolamines les mieux caractérisées car de nombreuses études ont établi des corrélations entre la présence de certaines HPM et la qualité boulangère des farines [2].

3. Les allergies aux protéines du grain de blé

En fonction de la voie d'exposition des allergènes (respiratoire, cutanée ou ingestion) et des mécanismes immunologiques engendrés, l'allergie au blé peut apparaître sous différentes formes telles que l'asthme professionnel du boulanger (AB), l'urticaire de contact, ou l'allergie alimentaire pouvant elle-même se manifester par des symptômes très variés impliquant la peau, le système digestif ou respiratoire ou systémique comme l'anaphylaxie médiée ou pas par l'effort aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte [6–8]. Les symptômes cliniques les plus fréquents chez l'enfant sont la dermatite atopique (DA) associée ou non à des symptômes respiratoires et des problèmes digestifs [7]. L'anaphylaxie alimentaire induite par l'effort (AIE), le choc anaphylactique, l'angioedème le syndrome du colon irritable, l'œsophagite à éosinophile et quelques rares cas de colite ulcéreuse ou de mal de tête induite par le blé, sont les symptômes décrits chez l'adulte [7,8].

L'AB est une des formes les plus communes d'asthmes professionnels et affecte entre 4 et 10 % des professionnels de la boulangerie en Europe [9]. Le blé fait partie des six groupes d'aliments identifiés par le Codex Alimentarius, responsables approximativement de 90 % des allergies alimentaires de l'enfant. Les allergènes du blé ont été impliqués dans 6 % des cas d'anaphylaxie alimentaire sévère entre 2002 et 2004 [10]. De plus, ces dernières années, le blé a été fréquemment impliqué dans des AIE [7]. Cependant, aucun cas fatal d'AIE liée au blé n'a été reporté en dépit de la fréquence du blé dans cette pathologie particulière [10]. L'allergie au blé apparaît plus fréquemment dans le nord de l'Europe que dans le sud [11]. En France, le blé apparaît au huitième rang des allergènes alimentaires chez l'enfant et au 12^e chez l'adulte [12].

4. Les allergènes du grain de blé

4.1. Les allergènes de la fraction salino-soluble (albumines/globulines) du grain de blé

Plusieurs protéines de la fraction albumines/globulines ont été décrites comme allergènes : les inhibiteurs d' α -amylase, l'acyl-coenzyme A oxydase, la fructose-biphosphate aldolase et la peroxydase [9]. Parmi celles-ci, les inhibiteurs d' α -amylase/

inhibiteurs trypsiques, regroupant des protéines entre 12 et 18 kDa, sont considérés comme des allergènes pertinents pour les individus souffrant d'AB et ont été impliqués dans des cas d'allergie alimentaire au blé [6,13,14]. Un large panel d'allergènes compris entre 12 et 70 kDa appartenant à la fraction albumines/globulines a été identifié dans l'allergie au blé [6,15,16]. Nous avons montré également, sur une étude comprenant 60 patients souffrant d'allergie alimentaire confirmée par test de provocation orale en double aveugle, que des protéines de cette fraction étaient reconnues avec une fréquence de 72 % [17]. La protéine de transfert de lipide du blé de 9 kDa (LTP1) est reconnue par 28 % des patients de cette étude. Récemment, la thiorédoxine, appartenant à une famille protéique des céréales, a été identifiée comme allergène [9].

4.2. Les allergènes du gluten (gliadines et gluténines) du grain de blé

Les différentes classes de gliadines et les sous-unités gluténines ont été identifiées comme allergènes dans de nombreuses études sur l'allergie au grain de blé [6,18,19]. Les α - et ω_5 -gliadines sont également impliquées dans l'AB [20]. Nous avons observé la fixation des IgE spécifiques vis-à-vis des α/β -, γ - et ω -gliadines ainsi que les gluténines FPM puis montré que les profils allergéniques de l'allergie alimentaire au blé sont fonction de l'âge et des symptômes des patients [16,17]. En effet, les α/β - et γ -gliadines (avec les albumines/globulines) sont les allergènes les plus importants chez les enfants souffrant de DA avec ou sans asthme, alors que les ω_5 -gliadines sont les allergènes majeurs pour les adultes souffrant d'AIE et/ou d'anaphylaxie (100 % des cas) ou d'urticaire (53 %). Le rôle particulier des ω_5 -gliadines dans l'AIE a été démontré par plusieurs auteurs [19]. Cet allergène a été observé également chez les enfants souffrants d'allergies immédiates ou d'anaphylaxie induite par le blé [21,22].

Plusieurs études ont identifié les épitopes reconnus par les IgE spécifiques des patients sur les allergènes du gluten. Des épitopes ont été identifiés à partir de gliadines (QQPFP et PQQPF) et des gluténines FPM (QQQPP) chez des patients souffrant de DA [23]. Une autre étude, restreinte à des patients avec AIE, décrit plusieurs épitopes observés au niveau du domaine répétitif des ω_5 -gliadines (QQXPQQQ et QQSPEQQ) [24]. Trois épitopes présents sur la séquence primaire des gluténines HPM ont également été observés pour ces patients. Les patients avec des anaphylaxies, urticaires ou AIE, principalement des adultes, présentent de fortes réponses vis-à-vis d'épitopes présents sur les ω_5 -gliadines dont une séquence consensus a pu être déterminée (QQX₁PX₂QQ) [25]. Il est intéressant de noter que les patients d'origines japonaises ou françaises reconnaissent les mêmes épitopes.

4.3. Les allergènes du gluten modifié

La principale propriété du grain de blé réside dans les protéines de réserve du gluten. Elles ont la propriété unique de pouvoir former, après hydratation, une masse cohérente, insoluble et viscoélastique : le gluten [2]. L'insolubilité du

gluten limite son utilisation comme ingrédient alimentaire. Pour cette raison, différents procédés sont utilisés pour améliorer la solubilité du gluten tout en conservant certaines propriétés [26]. Des auteurs ont montré que ces dérivés du blé pourraient induire une réduction de l'allergénicité des protéines du gluten en diminuant les masses moléculaires des allergènes natifs par hydrolyse ou désamidation enzymatique ou chimique (acide) [26,27]. Cependant, ces modifications technologiques sur les protéines natives peuvent également démasquer des motifs allergéniques ou créer de nouveaux allergènes. En effet, des hydrolysats de blé ont été mis en cause dans des réactions d'hypersensibilité immédiate comme des urticaires de contact ou des anaphylaxies [28,29]. Les extraits allergéniques nommés "isolats de blé" correspondent à des extraits de gluten enrichis en protéines et qui ont subi une hydrolyse acide à haute température provoquant une hydrolyse et une désamidation partielles des séquences primaires des protéines du gluten [26]. Ils peuvent être utilisés dans l'industrie alimentaire et en cosmétologie. Des isolats de blé ont été impliqués dans certains cas d'allergie chez des patients tolérant une consommation courante de blé [30,31].

5. Conclusion

La voie de sensibilisation est importante dans le développement de l'allergie aux protéines du grain de blé. Les patients souffrant d'AB sont principalement sensibilisés à des particules natives de la farine de blé inhalées via la muqueuse respiratoire, alors que les patients avec des allergies alimentaires sont sensibilisés à des protéines ayant subi un traitement thermique et un processus de digestion à travers le tractus gastrointestinal ainsi qu'une absorption à travers l'épithélium intestinal. Néanmoins, dans cette synthèse, nous avons pu constater qu'une large variété de protéines du grain de blé a été identifiée comme allergènes quelque soit la pathologie étudiée. L'identification de profils allergéniques, corrélés à l'âge et aux symptômes des patients, et la caractérisation des épitopes majeurs des allergènes de blé pourraient permettre le développement de nouvelles techniques diagnostiques ou thérapeutiques ainsi que l'étude de substituts hypoallergéniques pour les patients allergiques aux protéines du grain de blé. Des connaissances complémentaires pourraient être importantes également sur le devenir des patients allergiques au blé, afin de déterminer comme dans le cas des allergies à l'œuf ou au lait, s'il y a un lien entre les épitopes linéaires identifiés chez les patients et la persistance de l'allergie [32,33].

Références

- [1] Osborne T. The proteins of the wheat kernel. Washington DC: Carnegie Inst.; 1907, 84.
- [2] Shewry PR, Halford NG. Cereal seed storage proteins: structures, properties and role in grain utilization. *J Exp Bot* 2002;53:947–58.
- [3] Woychik J, Boundy J, Dimler R. Starch gel electrophoresis of wheat gluten proteins with concentrated urea. *Arch Biochem Biophys* 1961;94:477–82.
- [4] Wieser H, Seilmeier W, Belitz HD. Quantitative determination of gliadin subgroups from different wheat cultivars. *J Cereal Sci* 1994;19:149–55.
- [5] Kasarda DD, Autran J, Lew EJ-L, et al. N-Terminal amino acid sequences of w-gliadins and w-secalins. Implications for the evolution of prolamin genes. *Biochim Biophys Acta* 1983;747:138–50.
- [6] Mittag D, Niggemann B, Sander I, et al. Immunoglobulin E-reactivity of wheat-allergic subjects (baker's asthma, food allergy, wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis) to wheat protein fractions with different solubility and digestibility. *Mol Nutr Food Res* 2004;48:380–9.
- [7] Hischenhuber C, Crevel R, Jarry B, et al. Review article: safe amounts of gluten for patients with wheat allergy or coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:559–75.
- [8] Scibilia J, Pastorello EA, Zisa G, et al. Wheat allergy: a double-blind, placebo-controlled study in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:433–9.
- [9] Weichel M, Glaser AG, Ballmer-Weber BK, et al. Wheat and maize thioredoxins: A novel cross-reactive cereal allergen family related to baker's asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:676–81.
- [10] Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, et al. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 2005;60:443–51.
- [11] Rasanen L, Lehto M, Turjanmaa K, et al. Allergy to ingested cereals in atopic children. *Allergy* 1994;49:871–6.
- [12] Rance F, Kanny G, Dutau G, et al. Aspects cliniques de l'allergie alimentaire. *Rev Fr Allergol* 1998;38:900–5.
- [13] James JM, Sixbey JP, Helm RM, et al. Wheat alpha-amylase inhibitor: a second route of allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:239–44.
- [14] Simonato B, De Lazzari F, Pasini G, et al. IgE binding to soluble and insoluble wheat flour proteins in atopic and non-atopic patients suffering from gastrointestinal symptoms after wheat ingestion. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1771–8.
- [15] Sander I, Flagge A, Merget R, et al. Identification of wheat flour allergens by means of 2-dimensional immunoblotting. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:907–13.
- [16] Battais F, Pineau F, Popineau Y, et al. Food allergy to wheat: identification of immunoglobulin E and immunoglobulin G-binding proteins with sequential extracts and purified proteins from wheat flour. *Clin Exp Allergy* 2003;33:962–70.
- [17] Battais F, Courcoux P, Popineau Y, et al. Food allergy to wheat: differences in immunoglobulin E binding proteins as function of age or symptoms. *Journal of Cereal Science* 2005;42:109–17.
- [18] Armentia A, Rodriguez R, Callejo A, et al. Allergy after ingestion or inhalation of cereals involves similar allergens in different ages. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1216–22.
- [19] Palosuo K. Update on wheat hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:205–9.
- [20] Sandiford C, Tatham A, Fido R, et al. Identification of the major water/salt insoluble wheat proteins involved in cereal hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1120–9.
- [21] Palosuo K, Varjonen E, Kekki OM, et al. Wheat omega-5 gliadin is a major allergen in children with immediate allergy to ingested wheat. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:634–8.
- [22] Daengsuwan T, Palosuo K, Phankhonthongkum S, et al. IgE antibodies to omega-5 gliadin in children with wheat-induced anaphylaxis. *Allergy* 2005;60:506–9.
- [23] Tanabe S. IgE-binding abilities of pentapeptides, QQPFP and PQQPF, in wheat gliadin. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2004;50:367–70.
- [24] Matsuo H, Morita E, Tatham AS, et al. Identification of the IgE-binding epitope in omega-5 gliadin, a major allergen in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Biol Chem* 2004;279:12135–40.
- [25] Battais F, Mothes T, Moneret-Vautrin DA, et al. Identification of IgE-binding epitopes on gliadins for patients with food allergy to wheat. *Allergy* 2005;60:815–21.
- [26] Yong YH, Yamaguchi S, Matsumura Y. Effects of enzymatic deamidation by protein-glutaminase on structure and functional properties of wheat gluten. *J Agric Food Chem* 2006;54:6034–40.
- [27] Akiyama H, Sakata K, Yoshioka Y, et al. Profile analysis and immunoglobulin E reactivity of wheat protein hydrolysates. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;140:36–42.

- [28] Varjonen E, Petman L, Makinen-Kiljunen S. Immediate contact allergy from hydrolyzed wheat in a cosmetic cream. *Allergy* 2000;55:294–6.
- [29] Pecquet C, Lauriere M. New allergens in hydrolysates of wheat proteins. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43:21–3.
- [30] Leduc V, Moneret-Vautrin DA, Guerin L, et al. Anaphylaxis to wheat isolates: immunochemical study of a case proved by means of double-blind, placebo-controlled food challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:897–9.
- [31] Beaumont P, Leduc V, Battais F, et al. Allergy to wheat isolate contained in pasta. *Rev Fr Allergol* 2005;45:612–4.
- [32] Cooke SK, Sampson HA. Allergenic properties of ovomucoid in man. *J Immunol* 1997;159:2026–32.
- [33] Jarvinen KM, Beyer K, Vila L, et al. B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:293–7.