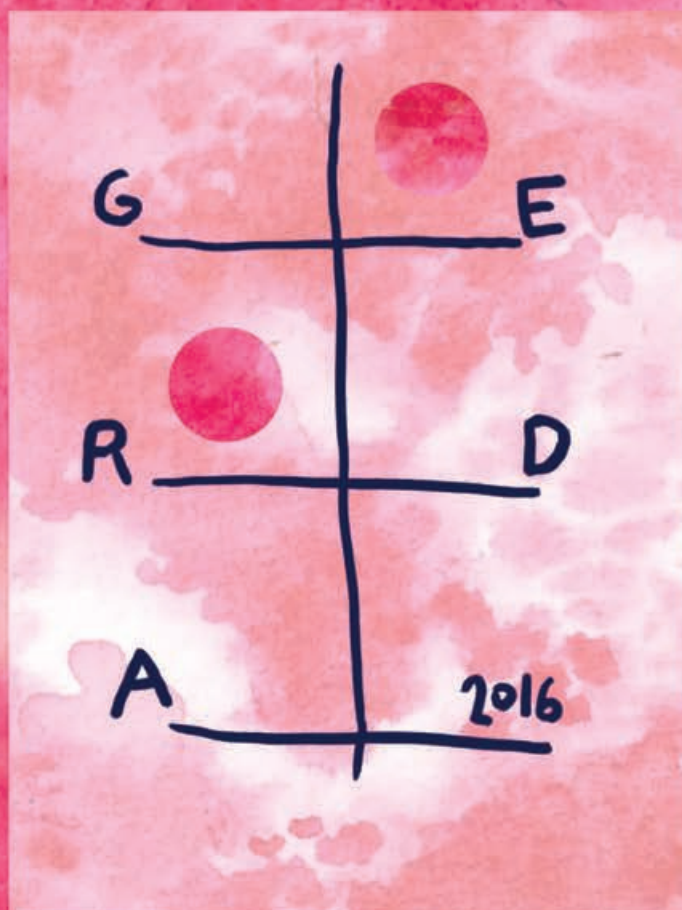


Progrès en Dermato-Allergologie

Nancy, 2016

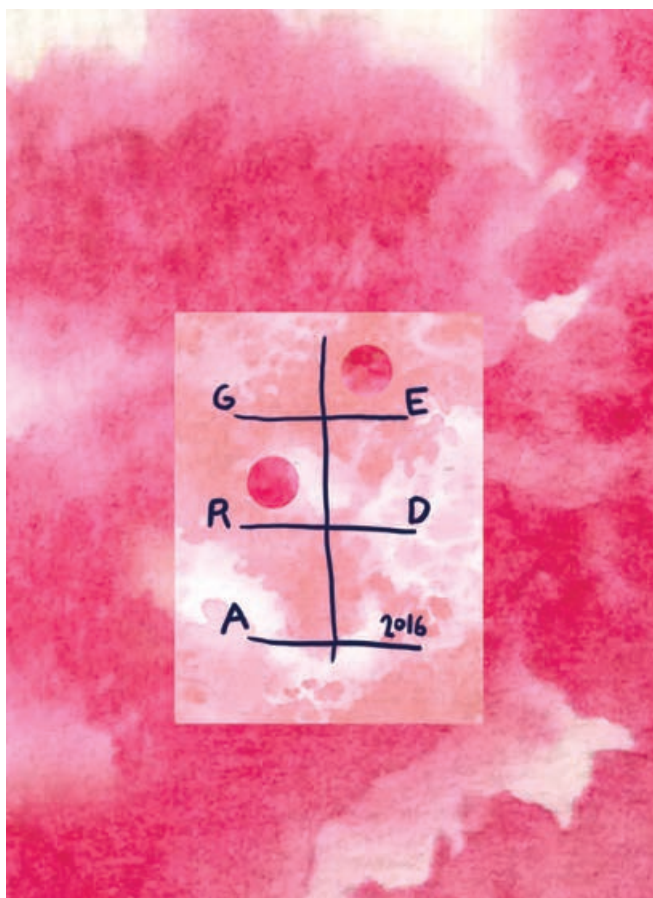
37^e cours d'actualisation



Progrès en Dermato-Allergologie

Nancy, 2016

37^e cours d'actualisation



PROGRÈS EN DERMATO-ALLERGOLOGIE

John Libbey Eurotext
127, avenue de la République,
92120 Montrouge, France
Tél : + (33) 1.46.73.06.60
e-mail : contact@jle.com
<http://www.jle.com>

John Libbey Eurotext Limited
34 Anyard Road, Cobham
Surrey KT11 2LA
United Kingdom

© John Libbey Eurotext, 2016
ISBN 978-2-7420-1489-7

Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement le présent ouvrage sans autorisation de l'éditeur ou du Centre Français d'Exploitation du Droit de Copie (CFC), 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris.

GROUPE D'ÉTUDES ET DE RECHERCHES
EN DERMATO-ALLERGOLOGIE

**PROGRÈS
EN DERMATO-ALLERGOLOGIE
NANCY 2016**

Organisation scientifique du Congrès :

**Annick Barbaud
Julie Waton**



Dans la même collection

PROGRÈS EN DERMATO-ALLERGOLOGIE – Arcachon 1995
PROGRÈS EN DERMATO-ALLERGOLOGIE – Bâle 1996
PROGRÈS EN DERMATO-ALLERGOLOGIE – Marseille 1997
PROGRÈS EN DERMATO-ALLERGOLOGIE – Nancy 1998
PROGRÈS EN DERMATO-ALLERGOLOGIE – Lyon 1999
PROGRÈS EN DERMATO-ALLERGOLOGIE – Paris 2000
PROGRÈS EN DERMATO-ALLERGOLOGIE – Bruxelles 2001
PROGRÈS EN DERMATO-ALLERGOLOGIE – Dijon 2002
PROGRÈS EN DERMATO-ALLERGOLOGIE – Strasbourg 2003
PROGRÈS EN DERMATO-ALLERGOLOGIE – Lille 2004
PROGRÈS EN DERMATO-ALLERGOLOGIE – Grenoble 2005
PROGRÈS EN DERMATO-ALLERGOLOGIE – Toulouse 2006
PROGRÈS EN DERMATO-ALLERGOLOGIE – Paris 2007
PROGRÈS EN DERMATO-ALLERGOLOGIE – Angers 2008
PROGRÈS EN DERMATO-ALLERGOLOGIE – Bordeaux 2009
PROGRÈS EN DERMATO-ALLERGOLOGIE – Strasbourg 2010
PROGRÈS EN DERMATO-ALLERGOLOGIE – Montpellier 2011
PROGRÈS EN DERMATO-ALLERGOLOGIE – Besançon 2012
PROGRÈS EN DERMATO-ALLERGOLOGIE – Lyon 2013
PROGRÈS EN DERMATO-ALLERGOLOGIE – La Baule 2014
PROGRÈS EN DERMATO-ALLERGOLOGIE – Bruxelles 2015

Sommaire

Avant-propos.....	VII
Les composants du blé et leur implication en pathologie <i>J. Flabbée</i>	1
Dermatoses et gluten <i>J.-L. Schmutz</i>	13
Allergie aux protéines hydrolysées des cosmétiques <i>C. Pecquet</i>	19
L'éviction du gluten : les conseils de la diététicienne <i>P. Sergeant</i>	27
Le blé au cours du temps <i>A. Pons-Guiraud</i>	33
Hypersensibilités chez les céréaliers <i>P. Frimat</i>	47
Dermatites de contact chez les boulangers et les pâtisseries <i>M.-B. Cleenewerck</i>	63
Place des tests dans le diagnostic des hypersensibilités retardées cutanées : eczéma de contact et toxidermies <i>A. Nosbaum, A. Rozières, B. Bensaïd, A. Villani, F. Hacard, F. Bérard, J.-F. Nicolas, M. Vocanson</i>	79
Vers une meilleure standardisation des patch-tests <i>M. Vigan</i>	93
Rôle du métabolisme épidermique <i>E. Moss, J.-P. Lepottevin</i>	107
Classifications de l'eczéma des mains en lien avec le travail et arbre décisionnel : données récentes <i>M.-N. Crépy</i>	123
Allergies professionnelles aux isothiazolinones <i>O. Aerts, A. Goossens</i>	137
Allergie aux persulfates <i>C. Géraut, L. Géraut</i>	159
Quiz « Dermatologie professionnelle, dermato-allergologie, dermatologie de l'environnement » <i>D. Tennstedt</i>	175

Eczéma des mains : peut-on évaluer sa sévérité sur des photos ? <i>M. Avenel-Audran, F. Giordano-Labadie, A. Barbaud, B. Milpied</i>	179
Place et rôles du pharmacien dans la préparation du matériel de test <i>S. Ménétré, M. Weber</i>	185
Standardisations des tests cutanés médicamenteux <i>A. Barbaud, J. Waton</i>	195
Les inductions de tolérance médicamenteuses aux chimiothérapies et biothérapies : comment faire en pratique ? <i>C. Poreaux, S. Ménétré, F. Brault, J. Waton, A. Barbaud</i>	209
Prise en charge des réactions d'hypersensibilité immédiate lors des tests allergologiques médicamenteux <i>C. Mouton-Faivre</i>	223
Allergie aux textiles vestimentaires et chaussures <i>J.-L. Bourrain</i>	233
Allergies aux équipements sportifs <i>N. Raison-Peyron</i>	241
Eczéma de contact aux cosmétiques : tendances et actualités <i>F. Giordano-Labadie</i>	247
Urticaire de contact aux ingrédients des produits cosmétiques <i>A. Goossens, L. Verhulst</i>	253
L'épiderme et l'eau <i>C. Lafforgue</i>	267
Hydratation cutanée : comment faire chez l'atopique ? <i>J. Waton, A. Barbaud</i>	275
Prise en charge de la dermatite atopique sévère <i>C. Bernier</i>	283
S'agit-il vraiment d'une urticaire ? <i>E. Collet, B. Bonniaud</i>	297
Traitement des urticaires chroniques résistantes aux antihistaminiques <i>P. Pralong</i>	303
Les allergènes de l'année, un palmarès nord-américain (première partie) <i>D. Sasseville</i>	305
Quoi de neuf en allergie de contact en 2016 ? <i>M. Baeck, A. Goossens</i>	317
Quoi de neuf dans la dermatite atopique ? <i>M. Castelain</i>	329

AVANT-PROPOS

Mesdames, Messieurs, chers collègues, chers amis fidèles du cours du GERDA.

Nous avons le plaisir de vous accueillir à Nancy pour le 37^e cours d'actualisation en dermato-allergologie du GERDA.

Temps fort de la formation et des échanges en dermato-allergologie, le cours annuel francophone du GERDA réunit dermatologues, allergologues, médecins du travail, pédiatres mais aussi pharmaciens et personnels paramédicaux. Nous profitons tous de ce précieux rendez-vous annuel pour actualiser nos connaissances sur des sujets innovants traités par les meilleurs spécialistes et pour des échanges entre nous tous, acteurs de la dermato-allergologie.

Plusieurs grands thèmes ont été retenus pour le programme scientifique du 37^e cours qui se veut résolument pratique et d'actualité : l'intolérance et les allergies au blé sous toutes leurs facettes de l'épi à l'assiette, la prise en charge de l'eczéma des mains, les nouveautés sur la standardisation des tests épicutanés, l'apport des tests *in vitro* dans le diagnostic des allergies cutanées. Plusieurs chapitres portent sur la réalisation pratique des bilans d'allergie médicamenteuse aux xénobiotiques ou aux biothérapies, allant des tests cutanés aux inductions de tolérance. Rédigés par des médecins et pharmaciens spécialistes, ils vous apporteront des informations pratiques originales. Des mises au point sur l'allergie aux cosmétiques, allergie aux textiles ou accessoires vestimentaires, sur les soins cutanés et la prise en charge des formes graves de dermatite atopique, sont faites. Les actualités sur l'urticaire, les allergies de contact et la dermatite atopique clôtureront notre programme.

Nous avons souhaité des thèmes pratiques et innovants.

En cœur de ville, le cours du GERDA vous permettra aussi de découvrir le joyau architectural lorrain qu'est Nancy, capitale des Ducs de Lorraine.

Parce que le cours du GERDA est un moment de science et de convivialité, nous ferons tout notre possible pour répondre à vos attentes dans ces deux domaines et ce dans un lieu axé sur le développement durable dans une Lorraine qui a su préserver ses trésors architecturaux des XVIII^e et XX^e siècles et s'engager résolument dans le XXI^e siècle.

Avec nos cordiales salutations,

Pr Annick BARBAUD
Dr Julie WATON

Département de dermatologie et d'allergologie
Bâtiment des spécialités médicales,
Hôpitaux de Brabois-Centre régional hospitalo-universitaire de Nancy,
Vandœuvre-lès-Nancy, France

LES COMPOSANTS DU BLÉ ET LEUR IMPLICATION EN PATHOLOGIE

GÉNÉRALITÉS

La culture des céréales a été une des premières activités agricoles de l'Homme et a participé à la « révolution » du Néolithique il y a 10 000 ans. Au ^{xxi}^e siècle, les céréales fournissent 45 % des calories alimentaires de l'Humanité. Les principales céréales cultivées sont par ordre d'importance le maïs, le blé, le riz, l'orge et le sorgho (Wikipédia). Les céréales appartiennent à la famille des graminées ou Poacées. Les différentes espèces de blé sont l'engrain ou petit épeautre (*Triticum monococcum*), l'épeautre (*T. spelta*), blé rustique apprécié de l'agriculture biologique, le froment ou blé tendre (*T. aestivum*) utilisé pour la fabrication du pain, le blé poulard (*T. turgidum*), l'amidonnier (*T. dicoccum*), le blé dur (*T. durum*) utilisé pour les pâtes et la semoule, le blé de Khorasan (Kamut®) (*T. turgidum* ssp. *turanicum*). Des hybrides ont été créés : la triticales, hybride blé/seigle et le tritordeum, hybride blé/orge.

La consommation humaine reste le débouché principal, suivie de l'alimentation animale et des usages industriels : amidonnerie, glutenerie et biocarburant. Entre 1961 et 2009, la consommation de céréales dans le monde est passée de 128 à 147 Kg/personne/an surtout sous formes raffinées [1].

COMPOSITION DU GRAIN DE BLÉ

Il est constitué de l'enveloppe ou son (13 à 16 % du poids), de l'endosperme ou amande farineuse (82 à 84 % du poids) et du germe de blé (2 à 3 % du poids). Il y a 14 étapes dans la production de la

farine à partir du grain de blé. À la fin des opérations, la farine contient encore un faible pourcentage de matières minérales issues de l'enveloppe et de débris du germe, qui détermine le taux de cendres réglementaire. Les farines sont classées en fonction de leur taux de cendres :

- **Type 45** : très blanche, pour la pâtisserie, la viennoiserie et la cuisine ;
- **Type 55 et 65** : pour le pain courant et les biscuits ;
- **Type 80** : pour le pain de campagne et les pains spéciaux (farine bise) ;
- **Type 110 et 150** : pour le pain au son et le pain complet (farine intégrale) [2].

Composition de la farine

Elle est faite de 70 % d'amidon qui sera destiné à la fabrication de fécule, de dextrose ou maltodextrine appelés sirops de glucose et de 10 à 15 % de protéines. Ces protéines se répartissent en deux fractions : la fraction hydrosoluble (15 à 20 %) composée des albumines et globulines (protéines de fonction) et la fraction non hydrosoluble (80 à 85 %) composée des prolamines (protéines de réserve) = gliadines et gluténines en quantités identiques. Les gliadines sont des protéines monomériques de trois types α/β , γ et ω . Les gluténines sont polymériques et divisées en gluténines de haut poids moléculaire (HMW) et de bas poids moléculaire (LMW). Leur ensemble constitue le gluten [2].

Gluten

La teneur en gluten est un déterminant du prix de la farine car il est l'élément fondamental du caractère panifiable d'une farine qui doit idéalement en contenir 11 à 12 %. Lorsqu'une farine est insuffisamment riche, on peut y ajouter du gluten dit « vital », obtenu par malaxage, avec de l'eau, de la farine qui est ensuite essorée et déshydratée à 70 °C. Le gluten du blé dur, utilisé pour les pâtes et la semoule, est moins riche en HMW gluténines, qui sont responsables de la viscoélasticité (procédé de lixiviation).

La première hypothèse évoquée pour expliquer l'augmentation des maladies liées à la consommation de blé est la sélection génétique d'espèces plus riches en gluten. Les espèces actuelles résultent en effet de nombreuses hybridations [3]. Nous sommes passés de variétés avec un génome diploïde (génome A) comme l'engrain, à un génome tétraploïde (AB) du blé amidonnier ou du blé dur et, enfin, à un génome hexaploïde (ABD) du blé tendre. L'amélioration génétique s'est accélérée à partir du XIX^e siècle. Il y a actuellement 125 variétés inscrites au catalogue officiel. Aucun blé OGM n'est disponible pour la culture.

L'étude de 29 génotypes de blé dur et tendre et du sérum de 22 patients avec allergie alimentaire ou allergie respiratoire montre que le taux d'IgE vis-à-vis des protéines solubles peut varier du simple au double selon le blé [3].

L'espèce, mais aussi les conditions de cultures, climatiques et de stockage du grain, les procédés thermiques et d'hydrolyse des protéines font varier la quantité de gluten. Les blés anciens comme l'engrain contiennent 7 % de gluten seulement à comparer aux 11 à 12 % des blés actuels [4].

Selon Fardet, ce n'est pas tant l'hybridation des espèces que l'augmentation du gluten vital en tant qu'additif alimentaire qui serait responsable. Sa consommation est passée de 136 g en 1977 à 408 g actuellement par an et par personne. Le gluten des variétés de blé à haute valeur technologique est moins digestible par les enzymes pancréatiques. Il mobilise donc les protéases intestinales et les bactéries de la microflore. L'utilisation de levure plutôt que de levain, qui permet de diminuer le temps de fermentation, laisse des protéines plus intactes, donc plus immunogènes. Le raffinage poussé des farines diminue leur richesse en molécules anti-oxydantes et anti-inflammatoires [5].

COMPOSANTS DU BLÉ RESPONSABLES DES PATHOLOGIES

Allergènes du blé

Le *Tableau I* présente les allergènes d'intérêt connus avec leur nomenclature IUIS. Concernant deux allergènes à notre disposition pour le diagnostic biologique, on peut préciser que la LTP (protéine de transfert lipidique) de blé n'a que peu d'homologie avec les LTP des autres végétaux (50 %). La quantité d' ω -5-gliadine augmente avec l'utilisation des engrais et les températures chaudes pendant la culture [6].

Profils de sensibilisation

Battais, en 2005, sur une population de 60 patients allergiques testés vis-à-vis de 8 fractions protéiques de blé a mis en évidence des profils différents à la fois selon l'âge et le tableau clinique. Ces profils sont précisés dans les *Tableaux II et III* [7].

Pour ce qui concerne l'anaphylaxie au blé liée à l'effort, Denery-Papini retrouve 73 % de sensibilisation à l' ω -5-gliadine, 42 % aux $\alpha/\beta/\gamma$ -gliadines, 40 % aux LMW gluténines, 57 % aux HMW gluténines et 20 % à la LTP [8].

Dans l'asthme du boulanger, Sander, chez 40 boulangers allemands, montre une sensibilisation aux inhibiteurs d'alpha amylase dans 38 % des cas, surtout vis-à-vis de Tri a 28, et de la thiorédoxine dans 27 % des cas. Gomes-Casado retrouve, chez 45 boulangers espagnols, 54 % de sensibilisation aux inhibiteurs d'alpha amylase et 45 % à la LTP. La différence provient sûrement de l'origine géographique différente des patients [9, 10].

CDD

Les CCD ou *cross reactive carbohydrate determinants* sont des allergènes potentiels mais dont la relevance clinique est difficile à démontrer. Le N-glycane de la gliadine du blé a été testé chez des enfants allergiques au blé et considéré avec une allergénique possible [11].

Tableau I. Les allergènes du blé.

Allergène	Type	Pathologies
Tri a 12	Profiline	AA
Tri a 14	LTP 1	AA/AR/AAE
Tri a 15	Inhibiteur alpha amylase monomérique 0.28	
Tri a 18	Agglutinine isolectine 1	AA
Tri a 19	Omega 5 gliadine	AA/AAE
Tri a 20	Gamma gliadine	AA
Tri a 21	Alpha bêta gliadine	AR
Tri a 25	Thioredoxine	AA/AR
Tri a 26	HMW gluténine	AA
Tri a 27	Thiol réductase homologue	
Tri a 28	Inhibiteur alpha amylase dimérique 0.19	AA/AR/AAE
Tri a 29	Inhibiteur alpha amylase tétramérique CM1/CM2	AA/A
Tri a 30	Inhibiteur alpha amylase tétramérique CM3	AA
Tri a 31	Trisephosate isomérase	
Tri a32	1 cys peroxirédoxine	
Tri a 33	Serpin	
Tri a 34	Glyceraldéhyde 3 phosphate déhydrogénase	
Tri a 35	Déhydrine	
Tri a 36	LMW gluténine Glu B3-23	AR
Tri a 37	Alpha purothionine	AA sévères
Tri a 39	Inhibiteur sérine protéase <i>like</i>	
Tri a 45	Facteur d'élongation	
ND	<i>Thaumatococcus</i> <i>like</i> <i>protein</i>	AR
AA : allergie alimentaire ; AAE : allergie alimentaire liée à l'effort ; AR : allergie respiratoire		

Tableau II. Profil de sensibilisation selon l'âge [7].

	Adultes n = 29	Enfants n = 31	p-values
Alb/Glob	59 %	84 %	0,0301
LTP	21 %	35 %	0,2038
Omega 5 gliadine	48 %	26 %	0,0711
Omega 2 gliadine	14 %	29 %	0,1522
Alpha gliadine	7 %	39 %	0,0036
Gamma gliadine	3 %	23 %	0,0294
LMW glutenines	31 %	29 %	0,8657
HMW glutéines	31 %	26 %	0,6534

Tableau III. Profils de sensibilisation selon la pathologie [7].

	Anaphylaxie	Urticaire	DA	DA et asthme	P values
Alb/glob	56 %	45 %	81 %	92 %	0,0674
LTP	33 %	18 %	31 %	33 %	0,7937
Mega 5 gliadine	100 %	55 %	23 %	8 %	0,0001
Alpha gliadine	22 %	0 %	35 %	25 %	0,2121
Lmw GLUT	67 %	27 %	23 %	25 %	0,1008

*Isolats/
hydrolysats
de blé*

Ils sont issus du gluten et d'autres protéines qui sont déamidés par traitement acide ou basique ou traitement enzymatique. Ces sous-produits acquièrent ainsi des propriétés émulsifiantes et sont utilisés dans l'alimentation et les cosmétiques. Ils ont été décrits comme des néo-allergènes. La première publication d'allergie alimentaire liée aux isolats date de 2003 [12]. Denery-Papini a montré que ce sont surtout les γ - et ω -2-gliadines déamidées et leur peptide QPQQPFQ qui sont réactifs.

Des cas d'anaphylaxie alimentaire au blé liée à l'effort ont été décrits chez des patients qui utilisaient un savon contenant des hydrolysats et vis-à-vis duquel ils avaient présenté une urticaire de contact. Les auteurs ont pu prouver que ces hydrolysats dans le savon avaient bien été l'agent primaire de sensibilisation. L'allergie alimentaire aux isolats mais aussi à la farine de blé naturelle est alors secondaire [14]. Nakamura a montré que l'action de la transglutaminase tissulaire sur le gluten ingéré crée des épitopes déamidés qui sont cross-réactifs avec le gluten déamidé du Glu Pearl S 19, hydrolysats présent dans le savon responsable [15].

Fibres

Le blé contient des fructanes qui sont des oligosaccharides non digestibles avec une activité prébiotique (= qui favorise la croissance des bactéries intestinales). Leur caractère fermentescible les fait incriminer dans le syndrome de l'intestin irritable, lorsque existe un déficit d'absorption. L'éviction du blé et des céréales fait partie du régime actuellement en vogue dans les troubles fonctionnels intestinaux dits « sans FODMAP » (*Fermentescible oligo, di-, monosaccharides and polyols*).

Amidon de blé

Il peut être contaminé lors de sa production par des protéines de gluten. Certains patients très allergiques pourraient réagir à ces protéines résiduelles [16]. Il est identifié comme excipient à effet notoire dans les médicaments.

Acariens

Depuis une douzaine d'années, les allergologues sont avertis du « *pancake syndrom* » (*oral mite anaphylaxis*) induit par des acariens contaminant de la farine de blé [17]. Cette contamination des farines est à son maximum après 8 semaines de conservation à température ambiante. Il est conseillé de garder les farines à 4 °C au maximum 20 semaines [18].

PATHOLOGIES LIÉES AU BLÉ

Les tableaux cliniques sont multiples :

- des pathologies digestives : maladie cœliaque, sensibilité au blé non cœliaque (SBNC), œsophagite à éosinophiles (OE), syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) ;
- des allergies alimentaires IgE médiées avec le cas particulier de l'anaphylaxie au blé induite par l'effort (ABIE) ;
- des allergies respiratoires essentiellement professionnelles également IgE médiées ;
- des dermatites de contact professionnelles ou non : dermatite de contact aux protéines (DCP) et urticaire de contact immunologique (UCI).

Maladie cœliaque

Les protéines de gluten, et en particulier la gliadine, une fois ingérées, subissent une protéolyse qui libère des peptides riches en proline et en glutamine. La transglutaminase tissulaire de type 2 est responsable de la désamination des résidus de glutamine en acide glutamique, ce qui favorise leur ancrage au sein du CMH DQ2/DQ8. Les peptides de gliadine désaminés sont ainsi présentés aux lymphocytes T (LT) CD4⁺ de la lamina propria par les cellules présentatrices d'antigènes. Ces lymphocytes se polarisent alors vers une activité de type Th1, avec notamment production d'interféron gamma et production d'anticorps anti-gliadine et anti-transglutaminase. La pathologie est donc restreinte aux groupage HLA : les patients HLA DQ2 reconnaîtraient plutôt les α -, γ -gliadines et les LMW gluténines. Les patients HLA DQ8 reconnaîtraient les α -gliadine et HMW gluténines [19].

Le diagnostic de maladie cœliaque est classiquement suspecté sur des signes digestifs et de malabsorption (rupture de la courbe de croissance chez l'enfant, carence martiale, ostéopénie...), des antécédents personnels de maladies auto-immunes (diabète, thyroïdite, hépatite...) et des antécédents familiaux.

La dermatite herpétiforme, dermatose bulleuse auto-immune très prurigineuse, avec des localisations évocatrices, est constamment associée à la forme digestive de l'intolérance au gluten, symptomatique ou non.

Il existe des formes asymptomatiques sur le plan digestif de maladie cœliaque qui seraient dues à la production de substances morphine-*like* appelées gluten exorions [20].

Sensibilité au blé non cœliaque

Sa description a été récemment précisée par un groupe d'experts [21]. C'est un syndrome caractérisé par des symptômes intestinaux et extra-intestinaux en relation avec la consommation de gluten, après élimination d'une maladie cœliaque et d'une allergie alimentaire. Le fait diagnostique majeur est l'amélioration des

signes sous régime d'éviction et leur réapparition avec sa réintroduction. L'évaluation clinique de l'efficacité du régime d'éviction peut être faite à l'aide d'une version modifiée de l'échelle dite « *Gastrointestinal Symptoms Rating Scale* (GSRS) » [22]. La responsabilité du gluten est prouvée dans plusieurs études par la réalisation de recherche d'anticorps antithyroperoxydases (TPO) au gluten. L'alpha *amylase trypsin inhibitor* (ATI) et la gliadine sont aussi incriminés [23]. L'hypothèse d'une activation du système immunitaire est évoquée par la présence, sur les biopsies, d'un nombre intermédiaire de lymphocytes intra-épithéliaux entre le nombre observé dans la maladie coéliqua et chez les sujets « sains », l'existence d'anticorps anti-gliadine et une diminution de l'expression de FoxP3, signifiant un défaut de lymphocytes régulateurs.

Allergie alimentaire au blé

La forme liée à une hypersensibilité IgE dépendante est la plus fréquente. Cette fréquence est estimée entre 0,2 et 1 % de la population ; elle est la plus importante chez l'enfant, très souvent dans le cadre des allergies alimentaires multiples [24]. L'âge moyen du diagnostic est à 13 mois.

Elle se présente avec des symptômes « immédiats » (urticaire, angio-œdème, rhinite, asthme, troubles digestifs) avec des tableaux de gravité variable. Il existe des symptômes « retardés » : poussée d'eczéma, troubles digestifs chroniques. Lorsque les troubles digestifs dominent, la tolérance est le plus souvent acquise à 5,5 ans (entre 3 et 16 ans). Le facteur de mauvais pronostic est la persistance de l'augmentation des IgE spécifiques malgré le régime d'éviction [25].

Cas particulier de l'anaphylaxie induite par l'effort au blé

Il s'agit d'une forme particulière d'anaphylaxie qui survient chez les patients sensibilisés à un aliment seulement lorsque sa consommation est suivie d'un effort réalisé dans un délai moyen de 1 à 4 heures. On retrouve fréquemment des co-facteurs : prise concomitante de boissons alcoolisées, prise d'AINS ou syndrome infectieux intercurrent. L'exposition pollinique, la réalisation de l'effort dans le froid ou la chaleur et la période menstruelle sont également retrouvés.

L'ω5-gliadine (Tri a 19) a été le premier allergène incriminé. La responsabilité de la LTP puis des gluténines de HMW a été ensuite démontrée [26, 27].

Urticaire par allergie au blé

Les dernières guidelines pour la prise en charge de l'urticaire chronique mentionnent que l'allergie alimentaire IgE médiée y est rare mais qu'elle peut être recherchée [28]. Selon Moneret-Vautrin, elle serait de moins de 3 % et concernerait surtout le blé, le lait de vache et les viandes [29].

Il existe des formes d'allergie alimentaire au blé faisant intervenir une hypersensibilité non exclusivement IgE dépendantes.

<i>Dermatite atopique</i>	En 2010, un panel d'experts suggère qu'un enfant de moins de 5 ans avec une DA modérée à sévère persistante malgré des traitements locaux optimaux ou avec une histoire de réaction immédiate à l'ingestion d'aliment doit être testé vis-à-vis du lait, des œufs, de l'arachide, du blé et du soja [30].
<i>Syndrome d'entéocolite induit par les protéines alimentaires (SEIPA)</i>	Il s'agit surtout de nourrissons avec un tableau digestif aigu fait de vomissements répétés et de diarrhée profuse, souvent accompagnés de léthargie et d'une déshydratation importante, survenant 2 à 4 heures après l'ingestion de l'aliment responsable. Une exposition chronique peut engendrer des selles sanglantes, une hypoalbuminémie et un retard de croissance. Caubet retrouve la responsabilité des céréales dans 21 % des cas, ce qui les place au troisième rang en fréquence [31].
<i>Pathologies à éosinophiles</i>	Le blé est impliqué dans l'œsophagite à éosinophiles. Les symptômes en sont un reflux gastro-œsophagien, le plus souvent résistant aux inhibiteurs de la pompe à protons à forte dose, des vomissements, des douleurs abdominales, une dysphagie aux solides pouvant aboutir à l'impaction alimentaire. Le diagnostic est posé sur l'aspect endoscopique et la présence, à la biopsie, de plus de 15 éosinophiles par champ. Les céréales font partie du régime des 6 aliments proposé à titre diagnostique et thérapeutique [32].

ALLERGIES PROFESSIONNELLES

Elles sont surtout respiratoires : ce sont l'asthme et la rhinite du boulanger qui touchent respectivement 1 à 10 % et 18 à 29 % des boulangers [33]. Les données de l'Observatoire national des asthmes professionnels (ONAP) place la farine en tête de liste des agents responsables avec 21 % des cas [34]. Le plus souvent, il s'agit de patients atopiques n'ayant pas forcément des antécédents d'asthme. Le degré d'exposition à la farine de blé peut être évalué et le risque de développer une allergie respiratoire a été démontré pour un seuil inférieur à 0,2 mg d'allergènes/m³ ou 0,5 mg/m³ de poussière [35].

Airaksinen décrit deux cas de rhinite professionnelle et asthme suivis d'urticaire chronique puis d'une ABIE chez des coiffeurs sensibilisés au hydrolysats de blé contenus dans des sprays de soins capillaires.

La dermite de contact aux protéines de blé est moins fréquente. Elle se localise surtout aux mains et avant-bras. Elle survient sur un terrain atopique. Le diagnostic en est fait par prick-tests [37]. L'urticaire de contact immunologique aux isolats de blé a été décrit par Laurière [38].

DIAGNOSTIC

L'étape initiale du diagnostic des maladies allergiques est l'interrogatoire qui va préciser le tableau clinique. Elle est complétée par les tests diagnostiques : tests cutanés, dosages biologiques et test d'introduction/provocation.

Tests cutanés

Prick-tests Peuvent être testés la farine de blé native donc crue, le gluten natif, les extraits commerciaux de farine de blé (ALK ABELLO®), d'isolats de blé (ALK ABELLO®). On peut se procurer des isolats de blé natifs auprès des fabricants. Il est aussi utile de tester la farine cuite sous forme de pain (surtout la baguette « Tradition » qui contient peu d'additifs) et les pâtes sans œuf. Les prick-tests aux extraits commerciaux sont notoirement insuffisants car ils ne comportent que la fraction hydrosoluble des protéines et il est donc recommandé de tester les aliments natifs [39].

Atopy patch-tests Leur technique est précisée par les guidelines de l'EAACI mais ils ne sont pas standardisés [40]. Pour Mowszet, chez les enfants souffrant d'allergie alimentaire avec troubles digestifs, les atopy patch-tests (APT) ont, pour le blé, une sensibilité de 67 %, une spécificité de 100 %, une VPP (valeur prédictive positive) de 100 % et une VPN (valeur prédictive négative) de 77 % [41].

Dosage des IgE spécifiques

Sont à notre disposition les dosages utilisant la technique Immunocap Phadia Termofisher® pour la farine de blé (froment) qui contient surtout les allergènes hydrosolubles, le gluten, la gliadine, l' ω -5-gliadine (Tri 19), la LTP (Tri a 14) ; la puce ISAC® permet de compléter avec un inhibiteur de l'alpha amylase trypsine (Tri aAti). Il n'y a pas de *cut-off* d'IgE décisif pour prédire l'allergie.

Les patients allergiques au blé ont très souvent des prick-tests et des IgE spécifiques positifs pour le pollen de graminées et inversement. Pour Jones, le prick-test à la farine de blé est positif chez 80 % des allergiques au pollen et chez 81 % des patients atteints de dermatite atopique et sensibilisés au blé mais non allergiques [42].

En revanche, l' ω -5-gliadine est reconnue par 51 % des allergiques et 13 % des polliniques, la LMW gluténine (Tri a 36) par 57 % des allergiques et 7 % des polliniques. Les allergènes de la fléole Phl p1 et p5 sont des marqueurs spécifiques de l'allergie pollinique [43].

Test de provocation orale

Il reste le *gold standard* du diagnostic de l'allergie alimentaire. Les doses déclenchantes sont variables de 100 mg à 25 g de farine de blé. Un tiers des patients réagit à plus de 1 600 mg. Les patients atteints d'ABIE réagissent à des doses > 25 g de farine [44].

Test de provocation bronchique

Il pose le diagnostic d'asthme professionnel et permet d'établir des profils de réactivité parmi les patients. Il est réalisé idéalement dans une enceinte d'exposition qui permet une concentration constante le plus souvent de 3 mg/m³ d'un aérosol de farine.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA MALADIE CŒLIAQUE ET DE LA SENSIBILITÉ AU BLÉ NON CŒLIAQUE

En 2008, la HAS (Haute autorité de santé) a mis à jour ses recommandations pour ce diagnostic, notamment les dosages des anticorps [45]. Lors de nos consultations d'allergologie, les patients arrivent souvent sous régime d'éviction et souhaitent savoir s'ils sont allergiques ou intolérants. Sur le plan histologique, la biopsie duodénale se normalise en 6 à 12 mois de régime, comme les anticorps. Selon Leffler, la consommation de 3 g de gluten par jour pendant 2 semaines est bien tolérée et permet de poser le diagnostic dans 75 % des cas. Après 2 semaines, les anomalies histologiques sont nettes. La sérologie continue à évoluer après l'arrêt du gluten et devient pertinente à 28 jours. Si le résultat reste douteux, il est proposé de continuer encore 4 semaines [46].

Si le diagnostic de maladie cœliaque a été éliminé et celui de sensibilité au blé non cœliaque évoqué, on recommande le dosage des IgA et IgG anti-gliadine (examen non remboursé), des anticorps anti-endomysium et des anticorps anti-gliadine déamidée [20].

Concernant le groupage HLA, 20 % de la population générale porte les allèles DQ2 ou DQ8. L'absence de ces allèles est corrélée à l'absence de maladie cœliaque. Les patients souffrant d'une sensibilité au blé non cœliaque portent les allèles DQ2 ou DQ8 dans 50 % des cas. Ils doivent absolument bénéficier d'un test de réintroduction du gluten et d'une endoscopie pour éliminer formellement la maladie cœliaque [46].

CONCLUSION

Le blé, céréale de consommation quotidienne dans notre société, est responsable de pathologies à visages multiples dont le diagnostic est en premier lieu évoqué sur la clinique. Il est complété par des examens complémentaires dont la valeur est variable selon la pathologie explorée. À côté des allergies manifestes, nous faisons face à une demande de plus en plus fréquente de la part de nos patients de trouver une explication à des troubles digestifs chroniques, bien souvent avant qu'un avis gastroentérologique ait été demandé. Il reste indispensable afin d'éliminer une pathologie digestive non liée au blé ou de confirmer une réelle maladie cœliaque dont les complications, en l'absence de régime adapté, sont le lymphome digestif et les carcinomes digestifs.

RÉFÉRENCES

1. Fardet A . Wheat-based food and non celiac gluten/wheat sensitivity: is drastic processing the main key issue? *Med Hypothesis* 2015 ; 85 : 934-9.
2. Chiron H . Le gluten, des blés au pain. *Information Diététique* 2014 ; 3 : 10-3.
3. Larré C, Lupia R , Gombaudo G, *et al.* Assessment of allergenicity of diploid and hexaploid wheat genotypes: Identification of allergens in the albumin/globulin fraction. *Journal of Proteomics* 2011 ; 4 : 1279-89.
4. Pahlavan A, Sharma GM, Pereira M, *et al.* Effects of grain species and cultivar, thermal processing and enzymatic hydrolysis on gluten quantitation. *Food Chem* 2016 ; 208 : 264-71.
5. Kasarda DD. Can an increase in celiac disease be attributed to an increase in the gluten content of wheat as a consequence of wheat breeding? *J Agric Food Chem* 2013 ; 61 : 1155-9.
6. Altenbach S, Tanaka CK, Seabourn BW, *et al.* Silencing of omega-5 gliadins in transgenic wheat eliminates a major source of environmental variability and improves dough mixing properties of flour. *BMC Plant Biol* 2014 ; 14 : 1-14.
7. 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.
8. Denery-Papini S, Bodinier M, Pineau F, *et al.* Immunoglobulin-E-binding epitopes of wheat allergens in patients with food allergy to wheat and in mice experimentally sensitized to wheat proteins. *Clin Exp Allergy* 2011 ; 41 : 1478-92.
9. Sander I, Rozynek P, Rihs P, *et al.* Multiple wheat flour allergens and cross reactive carbohydrate determinants bind IgE in baker's asthma. *Allergy* 2011 ; 66 : 1208-15.
10. Gómez-Casado C, Garrido-Arandia M, Pereira C, *et al.* Component-resolved diagnosis of wheat flour allergy in baker's asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014 ; 134 : 480-3.
11. Song TW, Hong JY, Lee KE, *et al.* IgE reactivity to carbohydrate moieties of glycoproteins in wheat allergy. *Allergy Asthma Proc* 2015 ; 36 : 192-9.
12. 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-control food challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 111 : 897-9.
13. Denery-Papini S, Bodinier M, Larré C, *et al.* Allergy to deamidated gluten in patients tolerant to wheat: specific epitopes linked to deamination. *Allergy* 2012 ; 67 : 1023-32.
14. Fukutomi Y, Itagaki Y, Taniguchi M, *et al.* Rhinoconjunctival sensitization to hydrolyzed wheat protein in facial soap can induce wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2011 ; 127 : 531-3.
15. Nakamura R, Nakamura R, Sakai S, *et al.* Tissue transglutaminase generates deamidated epitopes on gluten, increasing reactivity with hydrolyzed wheat protein sensitized IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2013 ; 132 : 1436-8.
16. Kasarda DD, Dupont FM, Vensel WH, *et al.* Surface-associated proteins of wheat starch granules: suitability of wheat starch for celiac patients. *J Agric Food Chem* 2008 ; 56 : 10292-302.
17. Sánchez-Borges M, Fernandez-Caldas E. Hidden allergens and oral mite anaphylaxis: the pancake syndrome revisited. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015 ; 29 suppl 3 : 33-7.
18. Suesirisawad S, Malainual N, Tungtrongchitr A, *et al.* Dust mite infestation in cooking flour: experimental observations and practical recommendations. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2015 ; 33 : 123-8.
19. Spaenij-Dekking L, Kooy-Winkelaar Y, van Veelen P, *et al.* Natural variation in toxicity of wheat: potential for selection of nontoxic varieties for celiac disease patients. *Gastroenterology* 2005 ; 129 : 797-806.
20. Pruimboom L, de Punder K. The opioid effects of gluten exorphins: asymptomatic celiac disease. *J Health Popul Nutr* 2015 ; 33 : 24.
21. Catassi C, Elli L, Bonaz B, *et al.* Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): the Salerno expert's criteria. *Nutrients* 2015 ; 7 : 4966-77.
22. Kulich KR, Madisch A, Pacini F, *et al.* Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire dyspepsia: a six country study. *Health Qual Life Outcomes* 2008 ; 6 : 6-12.
23. Schuppan D, Pickert G, Ashfaq-Khan M, *et al.* Non-celiac wheat sensitivity: differential diagnosis, triggers and implications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015 ; 29 : 469-76.

24. Burney P, Summers C, Chinn S, *et al.* Prevalence and distribution of sensitization to foods in the European Community Respiratory Health Survey: a EuroPrevall analysis. *Allergy* 2010 ; 65 : 1182-8.
24. Venter C, Pereira B, Voigt K, *et al.* Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first three years of life. *Allergy* 2008 ; 6 : 354-9.
25. Czaja-Bulsa G, Bulsa M. The natural history of IgE mediated wheat allergy in children with dominant gastrointestinal symptoms. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014 ; 26 : 10-2.
26. Takahashi H, Matsuo H, Chinuki Y, *et al.* Recombinant high molecular weight-glutenin subunit-specific IgE detection is useful in identifying wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis complementary to recombinant omega-5 gliadin-specific IgE test. *Clin Exp Allergy* 2012 ; 42 : 1293-8.
27. Pastorello EA, Farioli L, Stafylaraki C, *et al.* Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis caused by a lipid transfer protein and not by ω -5 gliadin. *Ann Allergy Clin Immunol* 2014 ; 112 : 386-7.
28. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, *et al.* The EAACI/GALEN 2/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014 ; 69 : 868-87.
29. Moneret-Vautrin DA. Allergies et pseudo-allergies à des aliments dans l'urticaire chronique. *Ann Dermatol Venerol* 2003 ; 130 : 35-42.
30. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, *et al.* Guidelines for the diagnosis and the management of food allergy in the United States: summary of the NIAID sponsored expert panel report. *J Am Acad Dermatol* 2011 ; 64 : 175-92.
31. Caubet JC, Ford LS, Sickles L, *et al.* Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Clin Allergy Immunol* 2014 ; 134 : 382-9.
32. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, *et al.* Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014 ; 58 : 107-18.
33. Quirce S, Diaz-Perales A. Diagnosis and management of grain-induced asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013 ; 5 : 348-56.
34. Iwatsubo Y, Bénézet L, Bonnet N, *et al.* *Observatoire national des asthmes professionnels II (ONAP II). Résultats 2008-2011.* Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2013.
35. Houba R, Heederik D, Doekes G, *et al.* Wheat sensitization and work-related symptoms in the baking industry are preventable. An epidemiologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 158 : 1499-503.
36. Airaksinen L, Pallasaho P, Voutilainen R, *et al.* Occupational rhinitis, asthma and contact urticaria caused by hydrolyzed wheat protein in hairdressers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013 ; 111 : 577-9.
37. Barbaud A, Poreaux C, Penven E. Allergies de contact aux protéines. In : *Progrès en dermato-allergologie, La Baule 2014.* Paris : John Libbey Eurotext, 2014 : 135-52.
38. Laurière M, Pecquet C, Bouchez-Mahout L, *et al.* Hydrolyzed wheat-proteins present in cosmetics can induce immediate hypersensitivities. *Contact Dermatitis* 2006 ; 54 : 283-9.
39. van Kampen V, de Blay F, Folletti I, *et al.* EAACI position paper: skin prick testing in the diagnosis of occupational type I allergies. *Allergy* 2013 ; 68 : 580-4.
40. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, *et al.* EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy* 2006 ; 61 : 1377-84.
41. Mowszet K, Matusiewicz K, Iwanczak B. Value of the atopy patch test in the diagnosis of food allergy in children with gastrointestinal symptoms. *Adv Clin Exp Med* 2014 ; 23 : 403-9.
42. Sander I, Rauf-Heimsoth M, Duser M, *et al.* Differentiation between cosensitization and cross-reactivity in wheat flour and grass pollen-sensitized subjects. *Int Arch Allergy Immunol* 1997 ; 112 : 378-85.
43. Constantin C, Quirce S, Poorashar M, *et al.* Micro arrayed wheat seed and grass pollen allergens for component-resolved diagnosis. *Allergy* 2009 ; 64 : 1030-7.
44. Scibilia J, Pastorello EA, Giuliana Z, *et al.* Wheat allergy: double blind placebo controlled study in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2006 ; 117 : 433-9.
45. HAS. *Quelles recherches d'anticorps prescrire dans la maladie coéliquue.* Mise à jour 2008 ; www.has-sante.fr
46. Leffler DA, Schuppan D, Pallav K, *et al.* Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut* 2013 ; 62 : 996-1004.

DERMATOSES ET GLUTEN

La maladie cœliaque est une maladie intestinale auto-immune, secondaire à l'ingestion de gluten. À côté de la forme avec symptômes digestifs au premier plan, on reconnaît aujourd'hui une augmentation des formes atypiques, frustres, avec manifestations extra-digestives, notamment cutanéomuqueuses [1].

Il faut distinguer la maladie cœliaque ou intolérance au gluten de l'allergie au gluten, hypersensibilité IgE médiée (allergie au blé et aux isolats de blé, anaphylaxie alimentaire induite par l'effort).

La maladie cœliaque survient chez des patients prédisposés génétiquement, exprimant les molécules du système HLA de classe II de type DQ2 et/ou DQ8. La fraction toxique du gluten alimentaire est l'alpha-gliadine qui est une protéine appartenant à la famille des prolamines.

Les peptides de gliadine pénétreraient sous forme non dégradée au niveau du chorion grâce à un transport trans-épithélial protégé. Ils seraient alors dégradés par une enzyme, la transglutaminase tissulaire et présentés par les cellules dendritiques au sein des molécules HLA DQ2/DQ8 aux lymphocytes T CD4⁺ du chorion. Il en résulte une réaction inflammatoire avec production d'interféron γ et de TNF- α , et une production d'anticorps antigliadine antitransglutaminase tissulaire et anti-endomysium.

Cette maladie, considérée comme rare chez l'enfant est, en fait, beaucoup plus fréquente qu'on ne le pensait du fait de nombreuses formes silencieuses pauci-symptomatiques ou atypiques. Le diagnostic se fait aujourd'hui souvent à l'âge adulte, 20 % des cas sont diagnostiqués après l'âge de 60 ans.

Dans sa forme classique, la maladie se révèle par une diarrhée avec stéatorrhée, amaigrissement, dénutrition, asthénie et douleurs abdominales. Les anomalies biologiques sont en lien avec le syndrome de malabsorption : anémie en rapport avec la carence martiale et le déficit en folates et, plus rarement, carence en vitamine B12, facteurs vitaminiques K dépendants (II, VII et X),

hypo-albuminémie, hypovitaminémie D, hypocalcémie, hypomagnésémie et hypozincémie.

Cependant, des manifestations extra-digestives peuvent révéler la maladie et les modes de diagnostic sont variés. Le diagnostic peut être évoqué devant différentes situations comme une augmentation des transaminases, une hépatopathie sévère inexpliquée, une aphtose buccale récidivante, des troubles fonctionnels intestinaux, une ostéopénie, des troubles neurologiques (épilepsie, neuropathie périphérique d'origine carencielle, migraine ou ataxie), voire une cardiomyopathie dilatée idiopathique ou des troubles psychiatriques.

MANIFESTATIONS CUTANÉES DE LA MALADIE CŒLIAQUE [2]

La maladie la plus connue en rapport avec une intolérance au gluten est la dermatite herpétiforme. Il s'agit d'une dermatose vésiculobulleuse d'origine auto-immune associée à une réaction immuno-allergique aux antigènes du gluten.

Elle est constamment associée à une maladie cœliaque patente ou latente [3]. Elle est peu fréquente en Europe du Nord (3,5 pour 100 000 habitants/an). Elle touche les adultes d'âge moyen (40 ans ; 43 ans chez l'homme et 38 ans chez les femmes avec une légère prédominance masculine).

Cliniquement, elle se caractérise par des vésicules et/ou des petites bulles intensément prurigineuses siégeant typiquement sur les coudes, les genoux, les fesses, pouvant être plus étendues sur le revêtement cutané. Les symptômes digestifs évocateurs de la dermatite herpétiforme sont rares.

Le diagnostic repose sur l'examen histologique et sur l'étude en immunofluorescence directe (IFD) d'une biopsie cutanée. À l'histologie, on constate des amas de polynucléaires neutrophiles au sommet des papilles dermiques avec ébauche de décollement à la jonction dermo-épidermique. L'IFD montre des dépôts granuleux d'IgA et de C3 au sommet des papilles dermiques. Le dosage des anticorps antigliadine et réticuline, comme pour la maladie cœliaque, est inutile donc abandonnée et déremboursée par l'Assurance maladie. L'examen de première intention, selon les recommandations de la HAS, est le dosage des IgA anti-transglutaminases (tTG). Sa sensibilité varie de 81 à 100 % et sa spécificité de 97 à 99 %.

Les dosages des IgG ont une spécificité et une sensibilité moins bonne et ne sont recommandés qu'en cas de déficit en IgA. Les anticorps anti-endomysium de type IgA ont une très bonne spécificité de 88 à 100 % avec une sensibilité de 86 à 100 % mais sont réservés aux cas difficiles.

La transglutaminase tissulaire ou TGase 2 a été identifiée en 1997 comme antigène cible majeur de la maladie cœliaque.

L'antigène cible de la dermatite herpétiforme, la transglutaminase épidermique (TGase e) ou TGase 3 a ensuite été identifiée en 2002.

Les transglutaminases sont une famille d'enzymes ubiquitaires ou spécifiques d'organes impliquées dans la stabilisation des molécules intra- et extra-cellulaires. Les patients atteints de dermatite herpétiforme ont généralement à la fois des anticorps anti-TGase e et anti-TGase t et certains patients atteints de maladie cœliaque, sans atteinte cutanée, ont des anticorps anti-TGase e.

Le dommage intestinal engendré par l'intolérance au gluten est responsable de la synthèse des anticorps anti-TGases dans la dermatite herpétiforme comme dans la maladie cœliaque.

La pierre angulaire de la physiopathologie de la maladie cœliaque est l'interaction des peptides de gluten avec les molécules DQ2/DQ8 conduisant à l'activation des lymphocytes TCD4⁺ dans le chorion.

La disulone représente le traitement de choix associé au régime sans gluten. Elle est active sur les lésions cutanées mais pas sur l'entéropathie.

Dans la maladie cœliaque et la dermatite herpétiforme avec entéropathie, le taux des anticorps circulants diminue puis se négative après 6 à 12 de régime sans gluten parallèlement à la reconstitution des villosités intestinales.

DES ASSOCIATIONS ONT ÉGALEMENT ÉTÉ RAPPORTÉES

Psoriasis

Des résultats contradictoires ont été rapportés à partir d'études de faibles effectifs [4, 5]. Des études récentes ont montré une association entre maladie cœliaque et psoriasis avec amélioration des lésions cutanées en trois à six mois de régime sans gluten, sans autre traitement. Mais une grande majorité d'auteurs pensent qu'il s'agit d'une pure coïncidence.

Actuellement, les mécanismes impliqués dans l'association possible entre psoriasis et maladie cœliaque et des effets du régime sans gluten sur les lésions de psoriasis sont inconnus.

Plusieurs hypothèses ont été envisagées :

- des anomalies de la perméabilité de l'intestin sont fréquemment constatées dans le psoriasis et dans la maladie cœliaque. Ceci pourrait être un lien entre les deux pathologies ;
- des cellules LT peuvent jouer un rôle important dans la physiopathologie des deux maladies. Une augmentation du nombre de cellules T dans le sang, dans le derme et dans l'épiderme des patients psoriasiques est bien documentée. Dans la maladie cœliaque, la gliadine induit une sensibilisation des cellules T et pourrait jouer un rôle important dans la physiopathologie des lésions de psoriasis.

- les lésions psoriasiques chez les patients atteints de maladie cœliaque pourraient être liées à un déficit en vitamine D qui est présente dans les deux maladies.

Vitiligo

La relation est controversée. Cependant, plusieurs auteurs ont rapporté des cas de vitiligo chez des patients atteints de maladie cœliaque. Un screening sérologique chez les patients ayant un vitiligo n'a pas mis en évidence de corrélation entre les deux maladies, suggérant une coïncidence.

Érythème noueux

La maladie cœliaque peut être un élément déclenchant d'érythème noueux car l'altération de la perméabilité de la barrière intestinale peut laisser passer des antigènes qui vont provoquer une réponse immunologique.

Érythème *elevatum diutinum*

Des cas d'érythème *elevatum diutinum* ont été rapportés en association avec beaucoup d'autres maladies immunologiques et tout particulièrement des gammopathies.

Maladie de Behcet

Des ulcérations buccales sont rapportées chez 25 % des patients avec maladie cœliaque et à peu près 2 à 4 % des patients avec des ulcérations buccales récidivantes ont une maladie cœliaque. Chez des patients porteurs de maladie de Behcet, il apparaît important de rechercher une maladie cœliaque non diagnostiquée mais des études ultérieures sont nécessaires pour éclaircir cette éventuelle association.

Dermatomyosite

Quelques auteurs ont décrit l'association dermatomyosite-maladie cœliaque. Les deux maladies sont très liées au gène DQA10501 hétérodimère pouvant conduire à une activation de lymphocytes TCD4 par présentation d'un peptide non identifié.

Pelade [6]

Dans la population générale, la prévalence de la maladie cœliaque est de 1/305 et la pelade de 1/819. La prévalence de la maladie cœliaque dans la pelade serait de 1/85. Plusieurs auteurs ont rapportés des rémissions et des récives de pelade au cours de la maladie cœliaque mais de nombreux patients ont eu une repousse, soit des cheveux, soit des poils du corps, sans récive, sous régime sans gluten. Cet effet positif a été mis sur le compte d'une normalisation de la réponse immune. Certains auteurs suggèrent la réalisation d'un screening sérologique dans les pelades universelles.

Pyoderma gangrenosum

Quelques cas d'association ont été rapportés avec résolution sous régime sans gluten.

Hypertrichose lanugineuse acquise

Un seul cas a été rapporté. Il en est de même pour l'ichtyose acquise.

Lichen plan buccal

L'association maladie cœliaque et ulcération buccale récidivante : glossite, chéilite angulaire avec glossodynie à type de brûlure, est fréquemment rapportée. Trois à 6 % des patients avec des manifestations orales ont une maladie cœliaque sous-diagnostiquée. Un cas de lichen plan a été rapporté.

Porphyririe

Cette association est rare et il semble s'agir d'une simple coïncidence. Cependant, il faut avoir à l'esprit ce diagnostic différentiel afin de ne pas méconnaître une éventuelle porphyrie qui contre-indiquerait la prescription de dapsons, prescription qui pourrait être très grave en cas de porphyrie variegata.

Pellagre

Elle est due à un déficit en niacine (vitamine PP) ou à un trouble du métabolisme du tryptophane. Les troubles digestifs responsables d'une malabsorption intestinale en vitamine PP pourraient être en cause dans la maladie cœliaque.

***Cutis laxa* acquise généralisée**

Quelques cas d'association avec la maladie cœliaque ont été rapportés. Une réaction croisée entre le gluten et plusieurs composants des fibres élastiques est évoquée. La gluténine présente une séquence similaire de 22,3 % d'acides aminés à ceux de l'élastine.

Môle syndrome atypique et nævus géant congénital

Il s'agit probablement d'une association fortuite de maladie cœliaque et de différents types de cancer.

Sensibilité au gluten non cœliaque [7]

La sensibilité au gluten non cœliaque (SGNC) est définie par une réaction au gluten pour laquelle une allergie et une maladie cœliaque ont été exclues. Les symptômes doivent disparaître sous régime sans gluten, réapparaître à sa réintroduction.

Des signes extra-digestifs sont variés et fréquents : fatigue, douleurs musculo-squelettiques, troubles anxio-dépressifs, difficultés de concentration ainsi que des signes cutanés. Ces derniers seraient présents dans 59 % des cas. Il s'agit de lésions prurigineuses, eczématiformes ou psoriasiformes qui se localisent souvent au niveau des zones d'extension : coudes, genoux avec présence de C3 à la jonction dermo-hypodermique en IFD sur les biopsies cutanées et rapide résolution après mise en route d'un régime sans gluten.

Acné

La relation entre intolérance au gluten et problèmes de peau de type acné est loin d'avoir été validée scientifiquement et ne fait l'objet aujourd'hui que de suppositions. Le volet psychologique étant largement connu, on ne saurait directement incriminer le gluten. La relation avec l'alimentation ne semble jouer qu'un rôle minoritaire. Cependant, on notera que la présence de gluten dans les aliments est souvent liée à un index glycémique élevé comme dans les pains blancs, les céréales raffinées, l'index glycémique élevé étant lui-même un facteur parfois aggravant des poussées d'acné. On fera donc attention à préférer des céréales complètes, du pain complet ou des pâtes semi-complètes.

La maladie cœliaque est associée à un grand nombre de manifestations extra-digestives notamment cutanées. Différentes hypothèses physiopathologiques ont été proposées, en particulier des anomalies de la perméabilité intestinale permettant le passage d'antigènes variés exogènes ou endogènes, pouvant ainsi provoquer une réaction immunologique et également des déficits vitaminiques et en amino-acides.

Cependant, les données ne sont pas homogènes et nécessitent d'être précisées pour tirer des conclusions définitives. Toujours est-il qu'il paraît intéressant aujourd'hui de rechercher une possible maladie cœliaque dans certaines maladies cutanées.

RÉFÉRENCES

1. Malamut G, Cellier C. Maladie cœliaque. *Rev Prat* 2015 ; 65 : 1299-304.
2. Abenavoli L, Proietti I, Leggio L, *et al.* Cutaneous manifestations in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006 ; 12 : 843-52.
3. Ingen-Housz-Oro S, Amiot A, Ortonne N, Hue S. Anticorps de la dermatite herpétiforme : ce que le dermatologue doit savoir. *Ann Dermatol Venerol* 2014 ; 141 : 387-91.
4. Bhatia BK, Millsop JW, Debanne M, *et al.* Diet and psoriasis, part II : celiac disease and role of gluten-free diet. *J Am Acad Dermatol* 2014 ; 71 : 350-8.
5. Ludvigsson JF, Lindelöf B, Zingone F, Ciacci C. Psoriasis in a nationwide cohort study of patients with celiac disease. *J Invest Dermatol* 2011 ; 131 : 2010-6.
6. Humbert P, Pelletier F, Dreno B, Puzenat E, Aubin F. Gluten intolerance and skin disease. *Eur J Dermatol* 2006 ; 16 : 4-11.
7. Bonciolini V, Bianchi B, Del Bianco E, Verdelli A, Caproni M. Cutaneous manifestations of non-celiac gluten sensitivity: clinical histological and immunopathological features. *Nutrients* 2015 ; 7 : 7798-805.

ALLERGIE AUX PROTÉINES HYDROLYSÉES DES COSMÉTIQUES

L'hydrolyse des protéines animales et végétales alimentaires est utilisée dans l'alimentation, en fonction des molécules et des procédés, pour atténuer leur effet sensibilisant et allergique dans la majorité des cas [1-4].

Dans les cosmétiques, l'incorporation des protéines est ancienne mais s'est développée ces dernières années avec utilisation de protéines natives et/ou hydrolysées d'origine végétale ou animale. Des réactions secondaires à ces protéines des cosmétiques ont été rapportées, motivant cette revue de la littérature synthétique et non exhaustive.

PROTÉINES DANS LES COSMÉTIQUES : FINALITÉ

Les protéines dans les cosmétiques ont un très important potentiel hydratant de par leur grand pouvoir hygroscopique. De plus, du fait de leur fixation aux cornéocytes, elles permettent le maintien de l'hydratation à long terme.

Ce sont ces propriétés qui induisent un effet « pulplant » et justifient les effets tenseur et lissant revendiqués par certaines gammes de cosmétiques qui en contiennent. Les protéines natives, du fait de leur poids moléculaire élevé, sont moins utilisées que les formes hydrolysées : risque de coagulation et d'aggrégation dans les formulations. Les formes hydrolysées aboutissant à la formation de peptides solubles dans l'eau ont, entre autres propriétés, un pouvoir hydratant majoré, sont plus faciles pour la formulation et souvent sont moins coûteuses car elles proviennent de la valorisation de sous-produits industriels comme, par exemple, les protéines de blé hydrolysées [5].

RISQUES DE SENSIBILISATION AUX PROTÉINES APPLIQUÉES SUR LA PEAU

Avec l'exemple de l'allergie immédiate aux protéines du latex des gants, l'existence d'une pénétration trans-cutanée des protéines appliquées sur la peau, ainsi que le risque de sensibilisation IgE à ces protéines par cette voie, ont été reconnus [6].

Plusieurs études expérimentales l'ont confirmé dans différentes espèces animales et pour d'autres protéines que celles du latex naturel. Ces méthodes sont utilisées actuellement pour évaluer le potentiel sensibilisant de protéines par application épicutanée et trans-dermique.

Il existe, par ailleurs, d'assez nombreux cas cliniques publiés d'allergie immédiate aux protéines, hydrolysées ou non, des cosmétiques attestant de ce risque de sensibilisation IgE après application sur la peau.

PROTÉINES EN CAUSE

Hydrolysats de collagène bovin

Ils ont fait l'objet des premières publications d'urticaire de contact aux protéines modifiées des cosmétiques [7-9].

Ce collagène bovin hydrolysé/quaternisé a entraîné des réactions respiratoires, en plus de dermatites des mains, chez 12 coiffeurs/clients au contact de ces produits capillaires avec prick-tests et IgE spécifiques positifs. Pour 3, les manifestations étaient sévères avec angio-œdème, urticaire généralisée et bronchospasme. L'interdiction du collagène bovin suite à l'épidémie d'encéphalopathie spongiforme a fait disparaître le problème.

Protéines de sésame

Les allergies aux protéines de sésame des cosmétiques semblent rares mais l'utilisation d'huile et protéines de sésame dans les cosmétiques ne semble pas très fréquente. Nous avons rapportés 2 observations au cours du GERDA de Bâle (1996), associant urticaire secondaire au contact avec des produits cosmétiques en contenant et urticaire généralisée/anaphylaxie lors d'ingestion d'aliments en contenant. Depuis, moins de 10 cas ont été explorés dans le service mais sans possibilité d'exploration immuno-chimique approfondie [10, 11].

Hydrolysats de protéines de blé

Ils ont été largement utilisés en remplacement du collagène bovin. Obtenus par hydrolyse surtout acide ou enzymatique (isolée ou en combinaison) du gluten, les peptides obtenus ont une taille variable (de quelques à 90 KD) avec souvent réaggrégation. Ils étaient largement présents dans tous les cosmétiques anti-rides,

anti-cellulite, masques... avec effet tenseur immédiat, ainsi que dans les shampooings, après-shampooings, savons et gels pour la douche.

Les premières observations d'allergie de contact ont été rapportées, induites par des crèmes cosmétiques et produits capillaires avec urticaire de contact à l'application et, dans certains cas, allergie alimentaire associée [12, 13].

En fait, les aliments en cause contenaient également du « gluten hydrolysé ». Rapidement, grâce au réseau REVIDAL-GERDA, 9 observations ont pu être colligées et explorées dans le cadre d'une coopération avec l'INRA. Tous les patients présentaient une urticaire de contact aux cosmétiques contenant des hydrolysats de protéines de blé, 6 ont développé, après l'apparition de l'urticaire de contact, des réactions allergiques IgE médiées (urticaire/anaphylaxie) secondaires à l'ingestion d'aliments contenant du « gluten hydrolysé » mais tous toléraient sans problème l'ingestion de produits à base de farines de blé non modifiées. Les analyses immunochimiques ont mis en évidence l'hétérogénéité de la taille des peptides obtenus par l'hydrolyse avec réaggrégation, la présence d'IgE spécifiques fixées sur des épitopes des protéines natives du blé mais sans réaction clinique, les épitopes des peptides reconnus dans les gluténines de haut et bas poids moléculaires et gliadines [14].

En Europe, il y a eu rapidement une très nette diminution de l'utilisation des protéines de blé hydrolysées dans les cosmétiques avant même la publication d'une réglementation. Cependant, ils sont encore présents dans certaines crèmes (dispositif médical, par exemple).

À partir de 2010, au Japon, une augmentation très importante du nombre d'anaphylaxie à l'effort liée au blé a été notée par plusieurs équipes, augmentation de fréquence mise en rapport avec l'utilisation d'un savon pour le visage contenant un hydrolysate de protéines de blé, utilisation débutée de 1 à 48 mois avant les premiers signes et responsable d'urticaire de contact sur les zones d'application de ce savon très populaire [15, 16].

Les signes à l'effort avaient la particularité de toucher davantage les femmes, de débuter sur les zones d'application du savon : urticaire du visage et rhino-conjonctivite à l'effort pouvant rester isolées sans anaphylaxie [17].

Différentes techniques ont mis en évidence la présence d'IgE spécifiques d'hydrolysats de protéines de blé de haut poids moléculaire, les gluténines et les gliadines, sans réponse ou avec une réponse faible pour l'omega-5 gliadine plus spécifique de l'anaphylaxie à l'effort conventionnelle induite par le blé [18, 19].

Les séquences peptidiques des épitopes des gamma-gliadines ont pu être identifiées dans la forme native non hydrolysée (QPQQPFPPQ) et dans la forme hydrolysée déamidée (PEEPFP) [20].

Le même hydrolysât de protéines de blé ayant été utilisé dans d'autres cosmétiques sans avoir entraîné de sensibilisation, différents facteurs spécifiques à ce savon pouvant avoir favorisé la sensibilisation ont été évoqués : large exposition à ce très populaire savon pour le visage, plus forte concentration en hydrolysats de protéine de blé obtenus par hydrolyse acide, pénétration muqueuse conjonctivale et nasale ainsi que l'action des autres excipients du savon [18, 19, 21].

Il est intéressant de noter la rapide diminution du taux des IgE spécifiques des hydrolysats après arrêt de l'exposition à ce savon et la rémission des réactions au blé + effort pour la majorité des patients dans un délai médian de 60 mois après l'arrêt du savon [18, 22].

Au niveau réglementaire, en Europe, en 2014, le Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (SCCS) a émis un avis reconnaissant le caractère faiblement sensibilisant des hydrolysats de protéines de blé par application cutanée sauf pour le cas particulier du Japon avec ce savon : donc, pour une marque d'hydrolysât et son association dans la formulation à des surfactants. Mais compte tenu de cette « épidémie », l'utilisation d'hydrolysât de protéines de blé dans les cosmétiques est considérée comme sûre uniquement pour les peptides de poids moléculaires inférieur à 3,5 kDa (http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_160.pdf). Une proposition d'inscription à l'annexe III du règlement cosmétique a été faite à la Commission européenne [23].

En dehors des urticaires de contact, quelques observations de dermatite de contact aux hydrolysats de protéines de blé ont été rapportées sur peau atopique ou non [24-26].

AUTRES PROTÉINES DES COSMÉTIQUES EN CAUSE

La diversité des protéines pouvant être incluses dans les formulations cosmétiques rend impossible une revue exhaustive des réactions déjà connues. La forme des protéines incluses (hydrolysée ou native) n'est pas signalée dans la majorité des formulations et, lors de la fabrication, la possibilité d'une hydrolyse/déamidation plus ou moins importante n'est pas exclue. Une sélection totalement arbitraire de quelques publications récentes d'allergie à d'autres protéines des cosmétiques est proposée.

Protéines d'avoine

Quelques observations d'urticaire de contact ont été rapportées avec des extraits d'avoine dans des crèmes émollientes avec possibilité inconstante de réaction après ingestion d'avoine ainsi que quelques cas d'eczéma allergique de contact aux protéines d'avoine [27-29].

Protéines de lait de vache

Deux enfants connus pour avoir, l'un, une allergie IgE aux protéines du lait de vache et l'autre, une intolérance alimentaire au lait de vache, ont développé des réactions cutanées érythémateuses œdémateuses dans les heures suivant le contact avec des cosmétiques contenant des protéines de lait de vache (produit pour le bain et lotion pour le visage) associées, dans un cas, à des douleurs abdominales. Il n'y a pas eu d'exploration complémentaire [30].

Chitine de crustacés

Présente dans de la colle pour les ongles et prise parallèlement comme immunostimulant, elle a entraîné des épisodes récurrents d'anaphylaxie considérée comme idiopathique avant la mise en évidence d'un lien chronologique et la positivité des explorations allergologiques [31].

Élastine de morue hydrolysée

Une observation concerne l'élastine de morue hydrolysée présente dans une crème responsable d'urticaire de contact chez une patiente connue pour avoir une allergie immédiate à l'ingestion de poisson depuis l'enfance [32].

Autres protéines de mammifères

Des cas d'allergie immédiate et retardée ont été présentés lors de réunion et sur le réseau du REVIDAL, réactions induites par des cosmétiques contenant des protéines de lait de jument et d'ânesse [33].

Les protéines du lait de chèvre ont été également responsables d'allergie alimentaire et d'urticaire de contact après application de cosmétiques en contenant [34, 35].

Protéines d'arachide des cosmétiques

L'huile d'arachide est utilisée dans les cosmétiques pour ses propriétés émoullientes, en particulier dans les cosmétiques pour bébé. Le rôle dans la sensibilisation à l'arachide de l'exposition cutanée dans la petite enfance à ces protéines d'arachide a été évoqué même si la concentration de protéine est faible. Le SCCS recommande à la Commission européenne l'inscription de l'huile d'arachide à l'annexe III du règlement cosmétique avec limitation du taux résiduel de protéines présentes dans l'huile d'arachide utilisée en cosmétique (inférieur à 0,5 ppm) pour éviter la sensibilisation [36].

Protéines provenant de sécrétions des insectes

Elles sont également utilisées dans les cosmétiques. Une revue de la littérature sur les réactions allergiques qu'elles peuvent induire a déjà été faite dans le cours du GERDA de Montpellier 2011 [37].

En conclusion, du fait de la multiplicité d'origine des protéines modifiées ou non incluses dans les formulations cosmétiques et que la peau peut induire des sensibilisations IgE à ces protéines, il faut s'attendre à d'autres cas d'urticaire de contact due aux protéines des cosmétiques associée ou non à des allergies par exposition alimentaire à ces mêmes protéines.

RÉFÉRENCES

1. Kasera R, Singh AB, Lavasa S. Enzymatic hydrolysis: a method in alleviating legume allergenicity. *Food Chem Toxicol* 2015 ; 46 : 54-60.
2. Kiewiet MB, Gros M, van Neerven RJ, *et al.* Immunomodulating properties of protein hydrolysates for application in cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2015 ; 26 : 206-17.
3. Sung D, Ahn KM, Lim SY, Oh S. Allergenicity of an enzymatic hydrolysate of soybean 2S protein. *J Sci Food Agric* 2014 ; 94 : 2482-7.
4. Shi X, Guo R, White BL, *et al.* Allergenic properties of enzymatically hydrolyzed peanut flour extracts. *Int Arch Allergy Immunol* 2013 ; 162 : 123-30.
5. Secchi G. Role of protein in cosmetics. *Clin Dermatol* 2008 ; 26 : 321-5.
6. Hayes BB, Musnon AE, Afshari A, Millecchia L, *et al.* Evaluation of percutaneous penetration of natural rubber latex proteins. *Toxicol Sci* 2000 ; 56 : 262-70.
7. Kousa M, Strand R, Mäkinen-Kiljunen S, Hannukseal M. Contact urticaria from hair conditioner. *Contact Dermatitis* 1990 ; 23 : 279.
8. Pasche-Koo F, Clayes M, Hauser C. Contact urticaria with systemic symptoms caused by bovine collagen in a hair conditioner. *Am J Contact Dermat* 1996 ; 7 : 56-7.
9. Niinimäki A, Niinimäki M, Mäkinen-Kiljunen S, *et al.* Contact urticaria from protein hydrolysates in hair conditioners. *Allergy* 1998 ; 53 : 1078-82.
10. Birnbaum J, Porri F, Castelain M, *et al.* Sesame seed and oil anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 99 : 587.
11. Pecquet C, Leynadier F, Saïag P. Immediate sensitivity to sesame in foods and cosmetics. *Contact Dermatitis* 1998 ; 39 : 313.
12. Varjonen E, Petman L, Mäkinen-Kiljunen S. Immediate contact allergy from hydrolyzed wheat in a cosmetic cream. *Allergy* 2000 ; 55 : 264-6.
13. Pecquet C, Laurière M, Huet S, Leynadier F. Is the application of cosmetics containing protein-derived products safe? *Contact Dermatitis* 2002 ; 46 : 123.
14. Laurière M, Pecquet C, Bouchez-Mahiou I, *et al.* Hydrolysed wheat proteins present in cosmetics can induce immediate hypersensitivities. *Contact Dermatitis* 2006 ; 54 : 283-9.
15. Fukutomi Y, Itagaki Y, Taniguchi M, *et al.* Rhinoconjunctival sensitization to hydrolyzed wheat protein in facial soap can induce wheat-dependant exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2011 ; 127 : 531-3.
16. Chinuki Y, Kaneko S, Sakieda K, *et al.* A case of wheat-dependant exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolysed wheat protein in a soap. *Contact Dermatitis* 2011 ; 65 : 55-7.
17. Kobayashi T, Ito T, Kawakami H, *et al.* Eighteen cases of wheat allergy and wheat-dependent exercise-induced urticaria-anaphylaxis sensitized by hydrolyzed wheat protein in soap. *Int J Dermatol* 2015 ; 54 : 302-5.

18. Hiragun M, Ishii K, Hiragun T, *et al.* The sensitivity and clinical course of patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized to hydrolyzed wheat protein in facial soap- secondary publication. *Allergol Int* 2013 ; 62 : 351-8.
19. Chinuki Y, Takahashi H, Dekio I, *et al.* Higher allergenicity of high molecular weight hydrolyzed wheat protein in cosmetics for percutaneous sensitization. *Contact Dermatitis* 2012 ; 68 : 86-93.
20. Yokooji T, Kurihara S, Murakami T, *et al.* Characterization of causative allergens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolyzed wheat proteins in facial soap. *Allergol Int* 2013 ; 62 : 435-45.
21. Fukutomi Y, Taniguchi M, Nakamura H, Akiyama K. Epidemiological link between wheat allergy and exposure to hydrolyzed wheat protein in facial soap. *Allergy* 2014 ; 69 : 1405-11.
22. Hiragun M, Ishii K, Yanase Y, *et al.* Remission rate of patients with wheat allergy sensitized to hydrolyzed wheat protein in facial soap. *Allergol Int* 2016 ; 65 : 109-11.
23. SCCS - Opinion on the safety of hydrolysed wheat proteins in cosmetic products (Sensitisation only) 18 june 2014, SCCS/1534/14 - revision of 22 October 2014 ; http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_160.pdf
24. Sanchez-Perez J, Sanz T, Garcia-Diez A. Allergic contact dermatitis from hydrolyzed wheat protein in cosmetic cream. *Contact Dermatitis* 2000 ; 42 : 360.
25. Hann S, Hughes M, Stone N. Allergic contact dermatitis from hydrolyzed wheat protein in cosmetic cream. *Contact Dermatitis* 2007 ; 56 : 119-20.
26. Livideanu C, Giordano-Labadie F, Carle P. Contact dermatitis to hydrolyzed wheat protein. *Contact Dermatitis* 2007 ; 57 : 283-4.
27. Pazzaglia M, Jorizzo M, Parente G, Tosti A. Allergic contact dermatitis due to avena extract. *Contact Dermatitis* 2000 ; 42 : 364.
28. Vansina S, Deblide D, Morren MA, Gossens A. Sensitizing oat extracts in cosmetic creams: is there an alternative? *Contact Dermatitis* 2010 ; 63 : 169-71.
29. Pootongkam S, Nedorost S. Oat and wheat as contact allergens in personal care products. *Dermatitis* 2013 ; 24 : 291-5.
30. Wang J, Nowak-Wegrzyn A. Reactions of 2 young children with milk allergy after cutaneous exposure to milk-containing cosmetic products. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004 ; 158 : 1089-90.
31. Rolland JM, Varese N, Zubrinich CM, O'Hehir R. Intractable shellfish anaphylaxis: sensitization by cross-reactive substances in a complementary "immune stimulant" and acrylic nails. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013 ; 110 : 211-2.
32. Nishida K, Tateishi C, Tsuruta D, *et al.* Contact urticaria caused by a fish-derived elastin-containing cosmetic cream. *Contact Dermatitis* 2012 ; 67 : 171-2.
33. Verhulst L, Kerre S, Goossens A. The unsuspected power of mare's milk. *Contact Dermatitis* 2016 ; 74 : 373-4.
34. Mullins RJ. Allergy to topical and oral goat products. *Med J Aust* 2012 ; 197 : 148-9.
35. Voskamp AL, Zubrinich CM, Abramovitch JB, *et al.* Goat's cheese anaphylaxis after cutaneous sensitization by moisturizer that contained goat's milk. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014 ; 2 : 629-30
36. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety), Opinion on peanut oil (sensitisation only), 27 March 2014, SCCS/1526/14, revision of 23 September 2014 ; http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_155.pdf
37. Pecquet C. Les allergies aux produits de sécrétions des insectes. In : *Progrès en dermatologie allergologie, Montpellier 2011*. Paris : John Libbey Eurotext, 2011 : 29-47.