

Les allergènes alimentaires et leurs modifications par les technologies agro-alimentaires

Denise Anne Moneret-Vautrin

Les allergies alimentaires sont définies comme l'ensemble des tableaux et affections cliniques liées à une sensibilisation de l'organisme aux allergènes d'origine alimentaire. Cette sensibilisation s'exprime par des immunoglobulines spécifiques (IgE). Bien que leur prévalence ne soit pas totalement connue, il ne fait pas de doute qu'elles pourraient survenir chez plus de 1 % de la population, d'une part, et que, d'autre part, elles croissent rapidement depuis 15 ans [1]. En conséquence, une attention particulière doit être apportée aux connaissances acquises sur les allergènes alimentaires, les conditions d'allergénicité et les modifications induites par les technologies agro-alimentaires.

Allergènes, isoallergènes, variants et épitopes : généralités

Les allergènes constituent une variété particulière d'antigènes, substances

capables de susciter une réponse immunitaire particulière dite « allergique », liée à la synthèse d'IgE spécifiques. Il s'agit, dans la grande majorité des cas, de protéines et, souvent, de glycoprotéines de poids moléculaire moyen (15 000 à 40 000 daltons) dont beaucoup ont une activité enzymatique. Les allergènes alimentaires, ou trophallergènes, représentent un sous-groupe fort important, même si leur étude a pris quelque retard sur celle des pneumallergènes (pollens, acariens, etc.). On distingue, dans les aliments, des allergènes majeurs et mineurs, des isoallergènes et des variants [2, 3].

On appelle allergène majeur un antigène purifié contre lequel au moins 50 % des patients testés présentent des IgE spécifiques et qui donne des tests cutanés immédiatement positifs, à une concentration très faible, chez au moins 90 % des sujets ayant la maladie allergique en relation avec cet allergène. Les isoallergènes sont des molécules de même poids moléculaire, aux fonctions biologiques identiques (par exemple de même activité enzymatique), et qui présentent une homologie d'identité des séquences aminoacides d'au moins 67 % ; ils se différencient par leur point isoélectrique dépendant des charges positives et négatives des acides aminés. À l'intérieur d'un groupe d'isoallergènes, les variants allergéniques sont des molécules ayant des séquences très proches les unes des autres (substitution d'un ou de quelques aminoacides). La connaissance de ces variants doit beaucoup à la biologie moléculaire et, en particulier, au séquen-

çage des gènes de ces protéines montrant des mutations ponctuelles.

Les allergènes naturels peuvent subir des modifications post-transcriptionnelles : glycosylation, acylation, méthylation, etc. Ces modifications manquent au niveau des allergènes recombinants correspondants qui n'ont donc pas exactement la même structure que les allergènes naturels. La dénomination des allergènes s'effectue selon le nom taxonomique : trois premières lettres du genre, espace, première lettre de l'espèce, espace et numéro arabe (selon une nomenclature révisée en 1995). L'isoallergène est identifié par deux numéros suivants de 01 à 99, et le variant est identifié à la suite par deux nouveaux chiffres de 01 à 99. Actuellement, les allergènes provenant de neuf sources alimentaires sont inscrits dans la nomenclature (tableau 1) [4-8].

L'allergénicité (soit l'immunogénicité d'un allergène) est la propriété d'induire une réponse immunitaire caractérisée par la synthèse d'IgE spécifiques. Cela est le fait de portions limitées de la protéine, les déterminants antigéniques ou épitopes. Pour être immunogène, la molécule doit contenir des épitopes vis-à-vis des lymphocytes B, des épitopes vis-à-vis des lymphocytes T et des agrétopes pour la présentation par les cellules présentant l'antigène. Les agrétopes correspondent à une partie de la molécule capable de se lier au désétope, partie de la molécule de HLA-D sur la membrane de la cellule présentant l'antigène.

Un épitope est un petit peptide comportant le plus souvent 8 à 12 acides aminés ; les acides aminés adjacents sont utiles

D.A. Moneret-Vautrin : Service de médecine D, Médecine interne, Immunologie clinique et allergologie, Hôpital central, 29, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 54035 Nancy cedex, France.

Tirés à part : D.A. Moneret-Vautrin

Tableau 1

Allergènes alimentaires selon la nomenclature

Source d'allergène	Dénomination	PM (kDa)
<i>Gallus callarias</i> (morue)	Gal c 1 ; allergène M	12
<i>Gallus domesticus</i> (poulet)	Gal d 1 ; ovomucoïde	28
	Gal d 2 ; ovalbumine	44
	Gal d 3 ; conalbumine (Ag 22)	78
<i>Penaeus aztecus</i> (crevette)	Gal d 4 ; lysozyme	14
	Pen a 1 ; tropomyosine	36
<i>Brassica juncea</i> (moutarde orientale)	Pen a 2	34
	Bra j 1 ; 2 S albumine	14
<i>Hordeum vulgare</i> (orge)	Hor v 1 ; BMAI-1	15
<i>Sinapis alba</i> (moutarde jaune)	Sin a 1 ; 2 S albumine	14
<i>Glycinus max</i> (soja)	Gly m 1	34
<i>Arachis hypogea</i> (cacahuète)	Ara h 1	63
	Ara h 2	17
<i>Bertholletia excelsa</i> (noix du Brésil)	Ber e 1 ; 2 S albumine	12

Nomenclature of dietary allergens

Tableau 2

Épitopes B de deux allergènes majeurs alimentaires

Origine	Allergène majeur	Séquence acides aminés
Crevette	Tropomyosine résidu 153-161 [5]	Phe Leu Ala Glu Glu Ala Asp Arg Lys
Lait	Bêta-lactoglobuline résidu 124-134 [9]	Arg Thr Pro Glu Val Asp Asp Glu Ala Leu Glu Ala

B epitopes of two major dietary allergens

pour maintenir la configuration de cet épitope, si bien que le déterminant antigénique comprend une vingtaine d'acides aminés (tableau 2). Les épitopes sont généralement situés en surface des protéines, dans des zones de forte flexibilité et de forte hydrophilie. Certains épitopes suscitent une réponse d'hypersensibilité retardée, d'autres une réponse anticorps IgE ou la création d'anticorps IgG.

On distingue des épitopes conformationnels (détruits en cas de perte de la structure tertiaire) et des épitopes séquentiels dépendant de l'enchaînement des acides aminés (structure primaire). Par exemple, le lysozyme de blanc d'œuf contient 129 résidus d'acides aminés dont la structure tertiaire dépend de quatre ponts disulfures. Lorsqu'ils sont réduits, la molécule perd cette structure et devient incapable de réagir avec les anticorps. Les peptides obtenus par clivage de la molécule dénaturée ne sont pas capables de se lier aux anticorps et les épitopes correspondants sont donc

conformationnels. L'étude cristallographique aux rayons X d'un complexe lysozyme-anticorps monoclonal a montré qu'il existe un épitope conformationnel constitué de deux régions (18-27 et 116-129) rapprochées dans la structure tertiaire. Trois épitopes jusqu'ici ont été bien caractérisés pour ce complexe.

Les allergènes alimentaires : caractéristiques générales

La plupart des allergènes alimentaires ont une masse moléculaire située entre 10 000 et 70 000 daltons : 10 000 daltons est la limite inférieure probable pour que la molécule soit immunogénique, la

Encadré 1

Allergie alimentaire : tableaux digestifs chez l'enfant

- Reflux gastro-œsophagien du jeune enfant
- Douleurs abdominales, nausées
- Vomissements, diarrhée*
- Coliques du nourrisson
- Allergie aux protéines du lait de vache
- Gastro-entérite à éosinophiles*
- Gastrite allergique*
- Entérocolites et E. ulcéro-nécrosantes
- Entéropathie exsudative avec anémie de spoliation
- Colite et proctite allergiques

* Manifestations éventuelles de l'allergie alimentaire chez l'adulte également

Food allergies: digestive manifestations in infants

Encadré 2

Tableau des symptômes cliniques cutanés et muqueux : allergie alimentaire

- Dermite atopique
- Angio-œdème laryngé et autres localisations
- Urticaire
- Urticaire de contact
- Dermite de contact (lactones sesquiterpéniques)
- Dyshidrose (épices)
- Photodermatite
- Purpura
- Dermite herpétiforme (intolérance au gluten)
- Syndrome oral
- Aphthose buccale récidivante

Food allergies: clinical cutaneous and mucosal symptoms

limite supérieure étant liée à la capacité de l'absorption intestinale. Quelques allergènes connus ont des tailles plus élevées, comme Ara h 1 (63,5 kDa) et Ara h 2 (17 kDa) qui existent sous forme

de polymères de 200 à 300 kDa. On peut penser qu'ils sont fragmentés lors de la digestion [2, 3].

La plupart des allergènes alimentaires sont des glycoprotéines à point isoélectrique acide. Elles sont hydrosolubles (albuminés) ou solubles en solution saline (globulines). Plus rarement elles sont solubles dans l'alcool, comme les gliadines. Un allergène identifié récemment dans le surimi n'est pas hydrosoluble, cet aliment étant préparé à partir du poisson par un lavage prolongé qui élimine les protéines hydrosolubles [10]. Les allergènes alimentaires sont en général résistants à la chaleur et à la protéolyse [3, 11-14]. Les protéines de lait (caséines et alpha-lactalbumine, bêta-lactoglobuline et BSA) gardent leur pouvoir de liaison aux IgE spécifiques après chauffage à 80-100 °C pendant 15 minutes [6, 8]. Les allergènes de poisson et de crevette sont très résistants à la chaleur. Après chauffage à 60 ou 80 °C pendant une demi-heure à une heure, les allergènes de riz et de soja ne sont que partiellement dénaturés [15, 16]. Les allergènes majeurs de l'arachide sont particulièrement thermostables à 100 °C ainsi que les allergènes de coton [15-17]. L'ovomucoïde et l'ovalbumine sont très thermostables [18, 19]. Inversement, de nombreux fruits aqueux contiennent des allergènes thermolabiles, comme la pomme. Souvent les deux types d'allergènes coexistent dans un même aliment. La plupart des allergènes alimentaires sont très résistants à la protéolyse. Citons la bêta-lactoglobuline [11-13], l'allergène Gad c 1 [20], l'ovomucoïde et l'ovalbumine [17], le coton [17]. Le soja et l'arachide voient décroître leur allergénicité après un traitement par pepsine, trypsine et peptidases intestinales [16]. L'allergénicité de la farine de blé n'est pas affectée par la pepsine, mais elle l'est par la trypsine. La plupart des allergènes alimentaires sont résistants à une acidité modérée (Taylor). Un allergène majeur de l'arachide ainsi que l'ovalbumine ne sont pas dénaturés à pH 3.

Les allergènes végétaux

Les allergènes végétaux ont été particulièrement étudiés depuis ces dernières années. À la notion classique d'aliments faiblement allergéniques et d'allergènes

végétaux thermolabiles s'est substitué un concept inverse de fréquence des allergies aux fruits et légumes, les allergènes étant situés aussi bien dans les fruits et les légumes aqueux que dans les graines et oléagineux. Une grande variabilité des isoallergènes à l'intérieur d'une même espèce (pomme) explique des différences de réactogénicité d'une variété à l'autre. La quantité d'allergènes varie également avec la maturation. Enfin, les nombreuses allergies croisées à des fruits et des légumes phylogénétiquement éloignés ont logiquement conduit à soupçonner que les allergènes incriminables sont des protéines fonctionnellement indispensables et donc conservées, à quelques modifications près, au cours de l'évolution. On les dénomme panallergènes [21] et plusieurs groupes peuvent être individualisés.

• Les profilines, protéines contrôlant la polymérisation de l'actine dans les cellules eucaryotes. Valenta a montré qu'elles sont présentes dans probablement tous les pollens. Elles joueraient un rôle dans la fécondation. La profiline de bouleau (14 kDa) est Bet v II et 15 % des allergiques au pollen de bouleau sont sensibilisés à Bet v II [20]. Cette profiline a d'importantes homologues avec celles d'autres arbres, de graminées, d'armoise mais aussi de céleri [21]. En cas d'allergie à la pomme ou à la pêche chez des sujets allergiques au pollen de graminées, on retrouve des IgE spécifiques contre la profiline d'ivraie et aussi de bouleau (par réaction croisée, dans une région sans bouleaux).

– Les protéines PR (*pathogenesis-related*) [22]. Deux allergènes de *Phaseolus vulgaris* ainsi que l'allergène majeur du bouleau Bet v I appartiennent à cette famille. Bet v I a une forte homologie avec l'allergène majeur de la pomme et la réaction croisée *in vitro* est démontrée. Un autre exemple est le lysozyme du latex, ayant des similarités avec les lysozymes de fruits. Il est possible qu'il s'agisse d'une protéine identifiée comme hévamine, vis-à-vis de laquelle les sujets sensibilisés au latex et ayant une allergie alimentaire à l'avocat réagissent [23].

– Des enzymes. Le groupe des cystéine protéinases contient les allergènes majeurs des acariens (Der p I et Der f I) ayant une homologie partielle avec des protéinases de plantes, la papaïne et la bromélaïne des fruits exotiques ainsi que la ficine de la figue. La

Encadré 3

Symptômes et affections résultant d'allergies alimentaires

- Choc anaphylactique
- Anaphylaxie idiopathique récidivante
- Maladie asthmatique
- Syndrome néphrotique
- Otite sérumuqueuse récidivante
- Mort subite du nourrisson
- Cystalgies à urines claires
- Thrombopénie immuno-allergique (exceptionnel)
- Conjonctivite et uvéite (exceptionnel)

Food allergy symptoms and disorders

réaction croisée entre les farines de céréales repose également sur l'homologie entre les amylases [24].

– Les protéines de stockage des graines, comme les vicillines. Des caractéristiques particulières s'attachent aux oléosines, fortement hydrophobes, qui sont candidates à une activité allergénique [25].

– Les protéines de stress (*heat shock proteins*). Cette possibilité est avancée pour l'allergie au latex [23].

– Les résidus carbohydrates. Chez des sujets sensibilisés aux graminées, avec allergie alimentaire à la pomme et à la pêche, presque tous les sérums ont des IgE spécifiques de carbohydrates, portés par un allergène majeur de l'ivraie, Lol p XI, de 40 kDa. Les résidus carbohydrates ne paraissent pas être impliqués dans les épitopes des profilines, selon Valenta. Selon Aalberse, les anticorps développés contre des chaînes latérales carbohydrates des glycoprotéines réagissent avec de nombreuses glycoprotéines.

Les conditions de l'allergénicité d'une protéine alimentaire

L'allergénicité d'un aliment dépend du terrain atopique, d'une part, et des caractéristiques des protéines responsables,

Summary,

Food allergens and their modifications by agro-food technology

D.A. Moneret-Vautrin

Allergens are a special variety of antigens, substances capable of inducing a particular immune response, called "allergic", linked with the synthesis of specific IgEs. This is due to limited protein portions, antigenic determinants or epitopes. Epitopes are generally located at the surface of proteins, in zones of high flexibility and hydrophilicity. Some epitopes prompt a delayed hypersensitivity response, others an IgE or IgG antibody response. There are conformational epitopes (destroyed when the tertiary structure is lost) and sequential epitopes, depending on the aminoacid chain (primary structure).

A major allergen is a purified antigen against which at least 50% of tested patients show specific IgE, and which immediately produces positive skin tests, at very low concentration, with at least 90% of subjects having an allergic illness related to this allergen. Isoallergens are molecules with the same molecular weight, identical biological functions (e.g. the same enzymatic activity) and with at least 67% homology to the aminoacid sequence. Allergenic variants are very similar molecule sequences.

Natural allergens may undergo posttranscriptional modifications: glycosylation, acylation, methylation, etc.

General characteristics of food allergens

The molecular weight of most food allergens is between 10,000 and 70,000 Da. Some are larger

in size, such as Ara h 1 (63,5 kDa) and Ara h 2 (17 kDa), which exist as polymers of 200 to 300 kDa. They are often glycoproteins with an acid isoelectric point. They are hydrosoluble or soluble in saline solution and belong to the family of albumins (soluble in water) or globulins (soluble in saline solution). More rarely they are soluble in alcohol, such as gliadines. They are usually resistant to heat and proteolysis [3, 11-14].

Vegetable allergens have been closely studied in recent years. The classical notion of slightly allergenic foods and thermolabile vegetable allergens has been replaced by an inverse concept that allergies to fruits and vegetables are common, with allergens located in aqueous fruits and vegetables, as well as in seeds and particularly in oil-seeds, varying within species and with maturation. Incriminated allergens are proteins that are functionally indispensable and have been preserved in the course of evolution: pan allergens [19-21]. Several groups can be distinguished: profilins, PR (pathogenesis-related) proteins [21], enzymes, storage proteins of seeds, stress proteins (heat shock proteins) and carbohydrate residues (CHD).

The conditions of allergenicity depend upon atopy and the characteristics of the responsible protein.

The genetic field of atopy, favours the synthesis of specific IgE against environmental antigens.

d'autre part. Il est certain qu'un terrain génétique particulier, l'atopie, prédispose à la synthèse d'IgE spécifiques contre les facteurs de l'environnement. L'immunogénétique est complexe. Le terrain atopique est probablement sous la dépendance de plusieurs gènes. On identifie les gènes commandant la production globale des IgE et ceux du complexe majeur d'histocompatibilité : des associations de HLA de classe I avec certaines réponses à des allergènes ont d'abord été décrites. Les gènes *HLA* de classe II (DR, DP, DQ) orientent la production d'IgE spécifiques : par exemple, les réponses aux antigènes Lol p 1, 2 et 3 des allergènes de l'ivraie sont liées à la présence d'un haplotype DR 3, tandis que les réponses aux antigènes de l'*Ambrosia* Amb a 5 et

6 le sont respectivement à DR 2-Dw 2 et DR 5. Les facteurs génétiques expliquent ainsi que, vis-à-vis d'un même allergène et dans des conditions de stimulation identique, les individus répondent par des variations importantes de quantité et d'affinité d'anticorps IgE.

Quelles sont les caractéristiques des protéines allergéniques, permettant de les distinguer des protéines antigéniques ? Elles font l'objet de nombreuses hypothèses étant donné que les allergènes n'ont pas de structure physico-chimique particulière [2].

La résistance à la dénaturation thermique joue un rôle important dans l'allergénicité ; elle rend compte de la stabilité des épitopes et confère à certains aliments, comme l'arachide, le soja, la crevette, le

poisson ou l'ovomucoïde [16-26], une constante allergénicité, quelles que soient les modalités culinaires. Inversement, l'alpha-lactalbumine et la bêta-lactoglobuline de lait de jument ne sont plus reconnues par les IgE spécifiques après 25 minutes d'ébullition, la dénaturation de l'alpha-lactalbumine étant déjà très avancée au bout de 10 minutes [27].

La quantité d'allergène gagnant l'accès aux muqueuses est un paramètre de sensibilisation bien établi pour les pneumallergènes : le taux de sensibilisation aux acariens est accru au-delà de 2 microgrammes de l'allergène majeur de *Dermatophagoïdes pteronyssinus* (1 par gramme de poussières). En ce qui concerne les allergènes alimentaires, il existe, aussi bien sur le plan collectif des habitudes

Genetic factors can thus explain why, with respect to the same allergen and identical stimulation conditions, individuals respond with important variations in quantity and affinity of IgE antibodies.

Proteins characteristics are: thermic denaturation or resistance; allergen quantity gaining access to mucous membrane; privileged contact of a molecule in sufficient quantity with mucosa; digestibility (enzymatic destruction of food proteins); possibility of a better enterocytic endocytose to favour antigenic presentation to T lymphocytes (hydrophobic proteins such as peanut-oil allergens); existence of crossed reactions between pollinic allergens and vegetable food allergens, so that specific IgE of the first can induce an allergic reaction when they get in contact with the second. This is due to important structural homologies of these pan allergens [19, 20].

The incidences of agro-food technologies on allergenicity are the followings:

- Well-identified risks of food allergy by additives and fabrication auxiliaries. These risks are linked to food proteins: caseinates used as texture agents [38], egg lysozyme used as bactericide in cheese fabrication [39], papain, clearing agent for beers [40], fungic alpha-amylase improving flours [41, 42], fungic lactase added to certain milks [43], etc.; cochineal carmine, a dye for milk products, confectionary, appetizers. [43], vanilla, a flavour forcing its way into a large amount of products [44], etc.
- Food-storing at ambient temperature or at + 4° C: modification of allergenicity.
- Role of heating on food reactivity.
- Occurrence of neo-allergens due to heating [46].

• The allergenic risk of transgenic foods as been considered by the FDA since 1992 [56] and has recently been confirmed for a transgenic soya bean containing the 2 S Brazil nut albumin. Introduction of new proteins of bacterial origin in foods for their herbicide-resistance qualities, has already been achieved. There does exist the possibility of de novo allergenicity of these proteins, like the possibility of crossed reactions with bacterial proteins having human tropism.

• New food proteins.

Food allergens are easy objects for various modifications by agro-food technologies. Among them, numerous hydrolysis processes tend to modify the functional qualities of proteins. Besides the fact that hydrolysis does not seem to reduce the risk of reactivity [63], we must not forget that most allergens have an average molecular weight of 10 to 40 kDa, and that manufacturing process increasing the quantity of peptides in this weight bracket, could produce neo-allergens. On the contrary, we must consider the possibility of reducing food allergenicity. For instance, there is the whole range of milks, from the milk with partially hydrolysed lactoserum proteins to casein, soy or pork collagen elaborate hydrolysis products, to aminoacid-based milk. Selective depletion of major allergen in a food is already being dealt with for rice and wheat flour [65, 66]. There are now increasing interactions between the basic sciences, the medical world and commercial developments.

Cahiers Agricultures 1997 ; 6 : 21-9.

alimentaires des populations que sur le plan individuel, un lien évident entre la fréquence et la quantité des consommations alimentaires et la fréquence des allergies correspondantes (l'allergie alimentaire au riz est particulièrement fréquente au Japon, rarissime en France). Mais, lorsque l'on considère la concentration relative d'un allergène majeur dans un aliment, elle n'est pas toujours importante. Inversement, des protéines présentes en quantité élevée, comme l'actine et la myosine, ne sont pas allergéniques.

Un facteur important de l'allergénicité serait un contact privilégié d'une quantité suffisante de la molécule avec les muqueuses. En ce qui concerne les allergènes alimentaires, le caractère hydrophi-

le marqué de certaines protéines favorise leur passage dans la vapeur de cuisson. La présence d'allergènes de crevettes dans la vapeur a été démontrée [28]. Ceci favorise évidemment une sensibilisation des muqueuses respiratoires et la possibilité d'un asthme par allergie alimentaire. Il en va de même pour le poisson et l'œuf.

La digestibilité, c'est-à-dire la dégradation enzymatique des protéines alimentaires, est un facteur essentiel de la non-allergénicité, comme le montre l'exemple de la papaïne : l'incidence de la sensibilisation dans la population (en consommation épisodique) est de 1 à 3 %. Mais l'injection intradiscale de la même protéine pour chimionucléolyse, entraînant son passage dans le sérum où elle n'est pas dégradée (sa demi-vie est alors de

plusieurs jours), est suivie de l'apparition d'IgE spécifiques chez 36 % des sujets [29]. La résistance à la protéolyse peut contribuer à l'allergénicité. Elle est bien connue pour différents allergènes majeurs (de poisson, ovomucoïde, moutarde, etc.) [2, 6, 11].

Il est possible d'étudier la digestibilité dans un modèle artificiel simulant le liquide gastrique : on voit ainsi que certains allergènes majeurs, étudiés à différents temps d'incubation par immunoblot, sont complètement stables à 60 minutes : inhibiteur de Kunitz (soja), subunité de bêta-conglycine (soja), Ara h 2, Bra j 1 et Sin a 1. À l'opposé, différentes protéines enzymatiques qui ne sont pas allergéniques comme celles du soja, du blé, de la feuille d'épinard, de

l'orge ou de la pomme de terre, sont complètement détruites en moins d'une minute. Il est intéressant de noter que Ara h 1 est lui-même extrêmement fragile (perte de l'immuno-réactivité en 15 secondes). L'étude d'un extrait de soja complet montre que la présence des autres protéines alimentaires du soja ne modifie pas la digestion des allergènes majeurs. Cette résistance à l'hydrolyse à la pepsine apparaît donc comme un facteur important d'allergénicité. C'est pourquoi ce modèle artificiel est recommandé par l'AFDA pour évaluer l'allergénicité des protéines transférées par génie génétique [12].

La nature enzymatique d'une protéine pourrait-elle favoriser sa pénétration à travers l'épithélium ? De même, la nature d'inhibiteur d'enzymes de certains allergènes alimentaires pourrait-elle interférer avec leur dégradation intraluminale et favoriser l'accès de molécules intactes en plus grand nombre à la muqueuse digestive ? [29]. Il ne s'agit que d'une hypothèse, car bien des enzymes connues, dans les légumes, ne sont pas allergéniques [12].

La possibilité d'une meilleure endocytose entérocytaire pour certaines protéines pourrait favoriser leur présentation antigénique aux lymphocytes T et, donc, la sensibilisation. Des protéines hydrophobes, comme les allergènes de l'huile d'arachide, pourraient avoir cet accès privilégié, par rapport à des protéines hydrophiles. Une liaison forte de l'allergène majeur de la moutarde à des vésicules phospholipidiques indique que cet allergène serait particulièrement apte à interagir avec des lipides membranaires, ce qui faciliterait son endocytose et son accès privilégié aux cellules immunocompétentes [31]. D'autres protéines des oléagineux pourraient présenter ce même cas de figure [32].

Un facteur certain de l'allergénicité alimentaire est lié à l'existence de réactions croisées entre allergènes polliniques et allergènes végétaux alimentaires : ainsi, les IgE spécifiques des premiers sont aptes à induire une réaction allergique lorsqu'ils entrent en contact avec les seconds. Cela est dû à d'importantes homologies de structure de ces panallergènes [20, 21]. Or, le caractère répété et quotidien (quelques mois par an) de la stimulation de synthèse des IgE spécifiques par l'inhalation des pollens maintient en permanence un taux élevé de sensibilisation et donne toutes leurs chances d'expression aux allergies ali-

mentaires aux fruits et aux légumes. À cet égard, les oléosines, protéines hydrophobes des pollens et des graines (soja, maïs, tournesol, etc.), paraissent d'excellents candidats, à notre avis, à un rôle allergénique encore ignoré car, d'une part, elles sont présentes en grandes quantités et, d'autre part, leur hydrophobicité pourrait favoriser leur liaison aux membranes entérocytaires puis leur endocytose [25-33]. L'analyse de la littérature récente montre que la possibilité d'allergie alimentaire à un fruit ou à un légume, à la suite d'une sensibilisation par voie respiratoire aux mêmes protéines (graines de tournesol) ou à des protéines apparentées (*Ficus benjamina* et figue), est un phénomène général, non limité aux pollens mais étendu à toutes les variétés de protéines [34, 35]. C'est pourquoi la prévention de l'inhalation des protéines dans les industries agro-alimentaires est recommandable de façon générale, même si le risque d'asthme professionnel est peu fréquent [36].

Incidences des technologies agro-alimentaires sur l'allergénicité

Comme nous l'avons souligné en 1987, les technologies agro-alimentaires induisent de nombreuses modifications de l'allergénicité [37]. Les risques sont liés à l'utilisation croissante de protéines alimentaires comme additifs ou auxiliaires de fabrication, aux modifications d'allergénicité liées au stockage, au chauffage ou à des procédés physico-chimiques de traitement des protéines, à la création d'aliments transgéniques et, enfin, à l'introduction dans l'alimentation humaine de nouvelles protéines.

Il est actuellement certain que des risques bien identifiés d'allergie alimentaire aux additifs et auxiliaires de fabrication existent. Ces risques sont liés aux protéines alimentaires : caséinates utilisées comme agents de texture [38] ; lysozyme d'œuf utilisé comme agent bactéricide dans la fabrication de fromages [39] ; papaïne, agent clarifiant des bières [39] ; alpha-amylase fongique, améliorant des farines [41, 42] ; lactase fongique ajoutée à certains laits [43] ; rouge cochenille, colorant de préparations lactées, confise-

ries, apéritifs [43] ; vanille, arôme envahissant une large gamme de produits [44], etc. Les quantités ingérées sont minimes, de l'ordre de quelques milligrammes, mais suffisent à induire des réactions sérieuses. Ces allergènes masqués sont une des grandes caractéristiques de l'alimentation moderne. Seuls quelques services d'allergologie ont les possibilités de tester ces substances. C'est pourquoi nous pensons que la fréquence des allergies alimentaires à ces allergènes majeurs est très sous-évaluée.

Il est de connaissance récente que le stockage des aliments à température ambiante ou à + 4 °C peut modifier leur allergénicité : le taux de l'allergène majeur de pomme augmente avec la durée de conservation [45]. Un néo-allergène apparaît en quelques semaines dans la noix de pecan [46].

Le rôle du chauffage a d'abord été mis en évidence au niveau de la réactogénicité de l'aliment, c'est-à-dire l'intensité de la réaction allergique cutanée chez le sujet sensibilisé. Bleumink a montré que le lait chauffé entraînait une réaction cutanée plus intense que le lait natif et a incriminé la formation, à partir des protéines et du lactose, de composés de Maillard [47]. L'accentuation de la réactogénicité des protéines d'arachide par le chauffage est un phénomène d'observation courante, grâce à la comparaison, chez des sujets allergiques à l'arachide, des *prick-tests* aux protéines de graine de cacahuète et au beurre de cacahuète (qui ne contient que 40 % de protéines). Ces derniers sont fréquemment plus accentués (observation personnelle).

La possibilité d'apparition de néo-allergènes due au chauffage vient d'être démontrée pour la noix de pecan [46]. Observons qu'il s'agit de graines riches en protéines mais aussi en lipides, et que l'on peut faire l'hypothèse de la formation de conjugués lipides-protéines, dont l'endocytose pourrait être très facilitée par l'acquisition de propriétés hydrophobes. Il pourrait s'agir d'un problème beaucoup plus général de risque allergénique des huiles provenant de ces graines, dont la fabrication nécessite de hautes températures. En effet, différentes publications ont attiré l'attention sur l'anaphylaxie ou la dermatite atopique induites par les huiles de sésame, d'arachide et de tournesol [48-52]. La présence d'allergènes dans les huiles d'arachide est un fait certain [53, 54]. Toutefois, les quantités de protéines ingérées sont si faibles que l'allergénicité de la protéine native ne paraît

pas pouvoir expliquer ces réactions. L'hypothèse rationnelle est celle d'une néo-allergénicité créée par des modifications de structure des allergènes natifs.

Par ailleurs, une publication a confirmé la possibilité d'une sensibilisation à un néo-allergène dérivé du gluten par hydrolyse alcaline, utilisé dans la fabrication des bonbons « marshmallows ». Il est intéressant de constater l'absence de réactivité croisée avec le gluten naturel [55].

Le risque allergique des aliments transgéniques a été envisagé par la FDA (Food and Drug Administration) dès 1992 [56]. Il convient de rappeler que le syndrome éosinophilie-myalgies [57] a pu être mis en relation avec des dimères de tryptophane contaminant les préparations de tryptophane. La présence de ces dimères était le résultat d'une manipulation génétique du *Bacillus factiens* dont la production de tryptophane avait été modifiée par l'insertion d'un gène d'une autre souche, codant pour une enzyme augmentant la quantité de produits intermédiaires dans la synthèse du tryptophane. Le transfert d'un gène codant pour une protéine peut aboutir à une concentration élevée de cette protéine et il vient d'être montré qu'un soja transgénique, contenant l'albumine 2 S de la noix du Brésil, l'exprime dans une quantité telle que ce soja induit une réactivité allergique accentuée de la peau de sujets allergiques à la noix du Brésil. L'immunoblot confirme que cette protéine transgénique n'a rien perdu de ses épitopes B et se lie aux IgE spécifiques de la noix du Brésil [58]. Ce travail marquant montre, par ailleurs, que la caractérisation du risque n'est possible qu'à condition de disposer de sérums de patients sensibilisés à la protéine suspectée. Aucun modèle animal n'avait jusqu'ici identifié l'albumine 2 S comme allergène majeur de la noix du Brésil.

L'introduction de nouvelles protéines d'origine bactérienne dans les aliments en raison de leurs propriétés de résistance aux herbicides a déjà été réalisée. Un soja transgénique contient ainsi la protéine EPSPS (5 énoilpyruvylshikimate - 3 phosphate synthase). Certes, il a été montré que celle-ci n'induit pas de modifications dans la reconnaissance des différents allergènes du soja par les IgE spécifiques [59], mais est-il possible d'affirmer l'absence d'allergénicité de cette protéine ? Il est en effet connu que différentes espèces bactériennes suscitent la formation d'IgE spécifiques. Les possi-

bilités d'allergénicité *de novo* de ces protéines et de réactions croisées avec des protéines de bactéries à tropisme humain existent. Connaître le taux de ces protéines transgéniques dans l'aliment paraît un préalable exigible, ainsi que des études sur une large échelle de la réactivité cutanée immédiate de ces nouveaux aliments, par *prick-tests* prédictifs sur des sujets sains, mais également par tests cutanés et par immunoblots chez des sujets allergiques à l'aliment originel.

Indépendamment des aliments transgéniques et de leur aspect futuriste, il faut prêter attention aux nouvelles protéines qui envahissent progressivement le paysage alimentaire : protéines exotiques dissimulées dans des produits composites comme les *Energy drink*, ou des *Health food products* [60], protéines de latex utilisées en filet de contention de pièces de viande [61] mais qui peuvent être des contaminants de surface, notamment dans le cas d'employés des services de vente et de restauration utilisant des gants de latex comme protection des mains. L'utilisation de mycoprotéines issues de *Fusarium* (Myc Q) ou de *Candida* a paru également provoquer quelques réactions allergiques [62, 64].

Conclusion

Les allergènes alimentaires se prêtent à de multiples modifications par les technologies agoalimentaires. Parmi elles, de nombreux procédés d'hydrolyse visent à modifier les propriétés fonctionnelles des protéines. Outre le fait que l'hydrolyse ne paraît pas diminuer le risque de réactogénicité [64] il faut considérer que la plupart des allergènes sont de poids moléculaire moyen, de 10 à 40 kDa, et que l'hydrolyse ménagée, si elle augmente la quantité de peptides dans cette fourchette, pourrait produire des néo-allergènes. Si l'attention est légitimement attirée par les risques inhérents aux traitements physico-chimiques des protéines, il faut également envisager la possibilité de diminuer l'allergénicité d'un aliment ; le développement commercial des différents laits hypoallergéniques et anallergéniques pour la nutrition infantile est là pour le prouver. Toute la gamme de laits existe, du lait aux protéines de lactosérum partiellement hydrolysées, aux hydrolysats poussés de caséine, de soja, de collagène de bœuf. Un lait à base d'acides est

proche de la commercialisation. Il sera également possible, grâce à la connaissance des allergènes majeurs, de retirer sélectivement ces protéines d'un aliment et de le rendre ainsi hypoallergénique. Les travaux réalisés sur le riz et sur la farine de blé montrent l'intérêt de cette voie [65, 66]. Tous ces exemples illustrent les convergences qui se renforcent entre les sciences fondamentales, le monde de la santé et les développements commerciaux ■

Résumé

Les allergènes alimentaires sont certaines protéines, définies par leur poids moléculaire, leur point isoélectrique et leur capacité de liaison aux IgE spécifiques. Les sites de liaison sont les épitopes, conformationnels ou séquentiels. L'homologie de structure, supérieure à 67 %, définit les isoallergènes. Des différences minimes d'acides aminés caractérisent les variants. La connaissance de la séquence d'acides aminés d'un allergène en permet la synthèse par génie génétique et l'inclusion dans la nomenclature des allergènes. Les allergènes végétaux se répartissent en plusieurs groupes : profilines, protéines PR, enzymes, protéines de stockage, protéines de stress et allergènes ubiquitaires représentés par des résidus carbohydrates. Les conditions d'allergénicité de certaines protéines alimentaires ont trait à la résistance à la dénaturation thermique et aux enzymes digestifs, à l'accès privilégié à la muqueuse digestive (par apport important ou par meilleure endocytose) et à l'existence de réactions croisées avec des allergènes d'exposition obligatoire (pollens). Les technologies agroalimentaires introduisent des modifications : utilisation de protéines alimentaires comme additifs, stockage prolongé, chauffage créant des néo-allergènes, risque des aliments transgéniques et introduction sur le marché de nouvelles protéines alimentaires.

Références

1. Moneret-Vautrin DA, Kanny G. L'anaphylaxie alimentaire. Nouvelle enquête multicentrique française. *Bull Acad Natl Med* 1995 ; 179 : 161-84.
2. Taylor SL, Lemanske RF, Bush RK, Busse WW. Food allergens : structure and immunologic properties. *Ann Allergy* 1987 ; 59 : 93-9.
3. Taylor SL. Chemistry and detection of food allergens. *Food Technol* 1992 ; 46 : 146-52.
4. King TP, Hoffman D, Lowenstein H, Marsh DG, Platts-Mills TA, Thomas W. Allergen nomenclature. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1994 ; 10 : 224-33.
5. Shanti KN, Martin BM, Nagpal S, Metcalfe DD, Sabba-Rao PV. Identification of tropomyosin as the major shrimp allergen and characterization of its IgE binding epitopes. *J Immunol* 1993 ; 151 : 5354-63.
6. King TP, Hoffman D, Lowenstein H, Marsh DG, Platts-Mills TA, Thomas W. Allergen nomenclature. *Allergy* 1995 ; 50 : 765-74.
7. Burks AW, Williams LW, Helm RM, Connaughton C, Cockrell G, O' Brien TJ. Identification of a major peanut allergen, Ara h I, in patients with atopic dermatitis and positive peanut challenges. *J Allergy Clin Immunol* 1991 ; 88 : 172-9.
8. Burks AW, Williams LW, Connaughton C, Cockrell G, O' Brien T, Helm RM. Identification and characterization of a second major peanut allergen, Ara h II, utilizing the sera of patients with atopic dermatitis and positive peanut challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1992 ; 90 : 962-4.
9. Adams SL, Barnett D, Walsh BJ, Pearce RJ. Human IgE-binding synthetic peptides of bovine beta-lactoglobuline and alpha-lactalbumin. *In vitro* cross-reactivity of the allergens. *Cell Biol* 1991 ; 69 : 191-7.
10. Mata E, Favier C, Moneret-Vautrin DA, Nicolas JP, Han Ching L, Guéant JL. Surimi and native codfish contain a common allergen identified as a 63-kDa protein. *Allergy* 1994 ; 49 : 442-7.
11. Wal JM. Structure des antigènes et allergènes alimentaires. In : Navarro J, Schmitz J, eds. *Allergies alimentaires*. Paris : Doin, 1993 : 42-3.
12. Astwood JD, Leqch JN, Fuchs RL. Stability of food allergens to digestion *in vitro*. *Nature Biotechnol* 1996 ; 14 : 1269-73.
13. Lee YH. Food processing approaches to altering allergenic potential of milk-based formula. *J Pediatr* 1992 ; 121 : S47-50.
14. Monti JC, Fritsche R, Pahud JJ. Procédés physicochimiques de modification des antigènes alimentaires. In : Navarro J, Schmitz J, eds. *Allergies alimentaires*. Paris : Doin, 1993 : 228-33.
15. Shibasaki M, Suzukil S, Nemoto H, Huroume T. Allergenicity and lymphocyte-stimulating property of rice protein. *J Allergy Clin Immunol* 1979 ; 64 : 259-65.
16. Spiess JR, Chambers DC, Coulson EJ, Bern-ton HS, Stevens H. The chemistry of allergens. XII proteolysis of the cotton seed allergen. *J Allergy* 1953 ; 24 : 483-91.
17. Burks AW, Williams LW, Thresher W, Connaughton C, Cockrell G, Helm RM. Allergenicity of peanut and soybean extracts altered by chemical and thermal denaturation in patients with atopic dermatitis and positive food challenges. *J Allergy Clin Immunol* 1992 ; 90 : 889-97.
18. Gu J, Matsuda T, Nakamura R. Antigenicity of ovomucoid remaining in boiled shell eggs. *J Food Sci* 1986 ; 51 : 1448-50.
19. Elsayed S, Hammer ASE, Kalvenes MB, Florvaag E, Apold J, Vik H. Antigenic and allergenic determinants of ovalbumin. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1986 ; 79 : 101-7.
20. Elsayed S, Apold J. Allergenic structure of allergen M from cod. Allergenicity of the limited tryptic hydrolysispeptides of fragment TM2. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1977 ; 54 : 171-5.
21. Vallier P, Dechamp C, Valenta R, Vial O, Deviller P. Purification and characterization of an allergen from celery immunochemically related to an allergen present in several other plant species. Identification as a profilin. *Clin Exp Allergy* 1992 ; 22 : 774-82.
22. Walter MH, Liu JW, Grand C, Lamb CJ, Hess D. Bean pathogenesis related proteins deduced from elicitor induced transcripts are members of an ubiquitous new class of conserved PR proteins including pollen allergens. *Mol Gen Genet* 1990 ; 222 : 353-60.
23. Lavaud F, Fontaine JP, Deschamps F, Perdu D. Latex allergens, specific antigens and cross-reactions. *Rev Fr Allerg* 1996 ; 36 : 289-97.
24. Sandiford CP, Tee RD, Newman Taylor J. The role of cereal and fungal amylases in cereal flour hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 1994 ; 24 : 549-57.
25. Murphy DJ. Structure and function of oleosins in oil plants. *Inform* 1993 ; 4 : 922-6.
26. Djurtoft R, Pedersen HS, Aabin B, Barkholt V. *Studies of food allergens : soybean and egg proteins. Nutr. and toxicological consequences of food processing*. In : Friedman M, ed. New York : Plenum Press, 1991 ; 281-93.
27. Gall H, Kalveram CM, Sick H, Sterry W. Allergy to the heat-labile proteins alpha-lactalbumin and beta-lactoglobulin in mare's milk. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 97 : 1304-7.
28. Lehrer SB, Ibanez MD, McCants ML, Daul CB, Morgan JE. Characterization of water-soluble shrimp allergens released during boiling. *J Allergy Clin Immunol* 1990 ; 85 : 1005-13.
29. Moneret-Vautrin DA. Incidence and risk factors for latent sensitization to chymopapain : predictive skin tests in 700 candidates for chemonucleolysis. *Clin Exp Allergy* 1994 ; 24 : 471-6.
30. Adachi T, Izumi H, Yamada T, Tanaka K, Takeuchi S, Nakamura R, Matsuda T. Gene structure and expression of rice seed allergenic proteins belonging to the alpha-amylase/trypsin inhibitor family. *Plant Molecular Biol* 1993 ; 21 : 239-48.
31. Onaderra M, Monsalve RI, Mancheno JM, Villalba M, Martinez Del Pozo A, Gavilanes JG, Rodriguez R. Food mustard allergen interaction with phospholipid vesicles. *Eur J Biochem* 1994 ; 225 : 609-15.
32. Doke S, Nakamura R, Torii S. Allergenicity of food proteins interacted with oxidized lipids in soybean-sensitive individuals. *Agric Biol Chem* 1989 ; 53 : 1231-5.
33. Moutette HF, Olsewski A, Gastin I, Namour F, Moneret-Vautrin DA, Guéant JL. Purification of allergenic proteins from peanut for preparing the reactive solid-phase of a specific IgE-radio immuno assay. *J Chromatol* 1995 ; 664 : 211-7.
34. Axelsson IGK, Ihre E, Zetterstrom O. Anaphylactic reactions to sunflower seed. *Allergy* 1994 ; 49 : 517-20.
35. Dechamp C, Bessot JC, Pauli G, Deviller P. First report of anaphylactic reaction after fig (*Ficus carica*) ingestion. *Allergy* 1995 ; 50 : 514-6.
36. Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Yhevenin F. L'asthme par allergie alimentaire. *Rev Med Interne* 1996 ; 17 : 551-7.
37. Moneret-Vautrin DA, Petithory D. Risques allergiques des technologies alimentaires et des consommations de produits nouveaux. *Med Nut* 1987 ; 23 : 217-24.
38. Gern JE, Yang E, Evrard HM, Sampson HA. Allergic reactions to milk-contaminated « non-dairy » products. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 976-9.
39. Fremont S, Kanny G, Bieber S, Nicolas JP, Moneret-Vautrin DA. Identification of a masked allergen, alpha-lactalbumin, in baby-food cereal flour guaranteed free of cow's milk protein. *Allergy* 1996 ; 51 : 749-54.
40. Moneret-Vautrin DA, et al. Anaphylaxie à la chymopapaïne induite par l'effort. *Presse Med* 1985 ; 14 : 1614.
41. Kanny G, Moneret-Vautrin DA. Alpha-amylase contained in bread can induce food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995 ; 95 : 132-3.
42. Baur X, Sauer W, Weiss W. Baking additives as new allergens in baker's asthma. *Respiration* 1988 ; 54 : 70-2.
43. Binkley KE. Allergy to supplemental lactase enzyme. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 97 : 1414-6.
44. Beaudouin E, Kanny G, Lambert H, Fremont S, Moneret-Vautrin DA. Food anaphylaxis following ingestion of carmine. *Ann Allergy* 1995 ; 74 : 427-30.
45. Hsieh LS, Moos M, Lin Y. Characterization of apple 18 and 31 kd allergens by microsequencing and evaluation of their content during storage and ripening. *J Allergy Clin Immunol* 1995 ; 96 : 960-70.
46. Malanin K, Lundberg M, Johansson SGO. Anaphylactic reaction caused by neoallergens in heated pecan nut. *Allergy* 1995 ; 50 : 988-91.
47. Bleumink E, Berrens L. Synthetic approaches to the biological activity of beta-lactoglobulin in human allergy to cow's milk. *Nature* 1966 ; 212 : 541-3.
48. Moneret-Vautrin DA, Hatahet R, Kanny G. Risks of milk formulas containing peanut oil contaminated with peanut allergens in infants with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 1994 ; 5 : 184-8.
49. Kanny G, Fremont S, Nicolas JP, Moneret-Vautrin DA. Food allergy to sunflower oil in a patient sensitized to mugwort pollen. *Allergy* 1994 ; 49 : 561-4.
50. Kanny G, de Hauteclouque C, Moneret-Vautrin DA. Sesame seed and sesame oil, masked allergens of growing importance. *Allergy* 1996 (à paraître).
51. Chiu JT, Haydick IB. Sesame seed oil anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1991 ; 88 : 414-5.
52. Rubenstein L. Sensitivity to sesame seed and sesame oil. *NY State J M* 1950 ; 50 : 343-4.
53. Guéant JL, Moutette F, Olsewski A, Pons L, Gastin I, Moneret-Vautrin DA. Allergie à l'arachide et à l'huile d'arachide. *Rev Fr Allerg* 1995 ; 35 : 312-9.
54. Hoffman DR, Collins-Williams C. Cold-preserved peanut oils may contain peanut allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1994 ; 93 : 801-2.

55. Lachance P, Cartier A, Dolovich J, Malo JL. Occupational asthma from reactivity to an alkaline hydrolysis derivative of gluten. *J Allergy Clin Immunol* 1988 ; 81 : 385-90.

56. Nestlé M. Allergies to transgenic foods. Questions of policy. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 726-8.

57. Hertzmann PA, Blevins WL, Mayer J, Grienfield B, Timm M, Gleinch G. Association of the eosinophilia-myalgia syndrome with the ingestion of tryptophan. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 869-73.

58. Nordlee JA, Taylor SL, Townsend JA, Thomas LA, Bush RK. Identification of a brazil-nut allergen in transgenic soybeans. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 688-92.

59. Burks AW, Fuchs RL. Assessment of the endogenous allergens in glyphosate-tolerant and commercial soybean varieties. *J Allergy Clin Immunol* 1995 ; 96 : 1008-10.

60. Kaplan MJ. Anaphylactic reaction to « heart-wise ». *N Eng J Med* 1990 ; 323 : 1072-3.

61. Bergeron AM. Histoire d'L comme latex. *Allergy Immunol* 1995 ; 27 : 94-5.

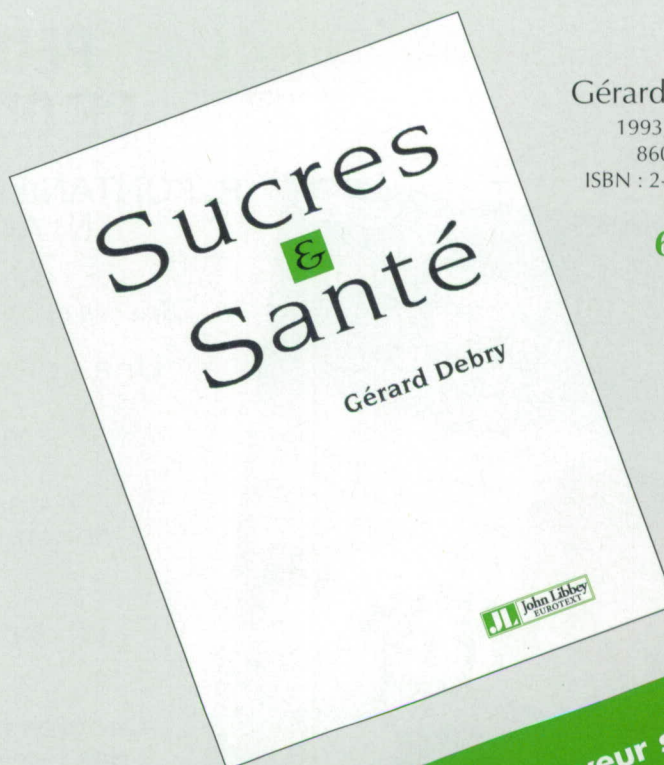
62. Dillon JC. Allergic responses to some single cell proteins in human subjects. In : GS, ed. Paglialungas. Scrimshaw : Pergamon Press, 1979 : *Symposium 1979, Single Protein Safety for Animal and Human Feeding* 171-8.

63. Tee RD, Gordon DJ, Welch JA, Newman Taylor AJ. Investigation of possible adverse allergic reactions to mycoprotein (Quorn). *Clin Exp Allergy* 1993 ; 23 : 257-60.

64. Herian AM, Taylord SL, Bushr K. Allergenicity of various soy bean products as determined by RAST inhibition. *J Food Sci* 1993 ; 58 : 385-8.

65. Ikezawa Z, et al. Mass trial of hypoallergenic rice (HRS-1) produced by enzymatic digestion in atopic dermatitis with suspected rice allergy. *Acta Derm Venereol* 1992 ; 176 : 108-12.

66. 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.



Gérard DEBRY

1993, broché

860 pages

ISBN : 2-7420-0070-4

690 F

La « somme » sur les glucides à saveur sucrée :
saccharose, glucose, fructose

- Beaucoup de fausses notions ont été diffusées à tort aux professions de santé et aux consommateurs.
- Il convenait donc de réaliser une étude critique des données scientifiques publiées afin de distinguer celles qui sont établies avec certitude de celles qui sont douteuses ou erronées.
- L'analyse de plus de 4 500 publications scientifiques présentées dans cet ouvrage devrait permettre aux différents publics de satisfaire leur plaisir sans mettre en danger leur santé.

Bon de commande

Éditions John Libbey Eurotext 127, avenue de la République
92120 Montrouge - FRANCE Tél : 33 (1) 46 73 06 60 Fax : 33 (1) 40 84 09 99



Je désire recevoir :

Sucres et Santé 550 FF
Frais de port forfaitaires 30 FF
Total : **580 FF**

NOM : _____

Prénom : _____

Adresse : _____

CP : _____ Ville : _____

Pays : _____

Ci-joint mon règlement
d'un montant de :

FF

Par chèque, à l'ordre des Éditions John Libbey Eurotext

Par carte bancaire :

Visa Eurocard/Mastercard American Express

Carte N° | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | | | |

Signature :