

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

D.A. MONERET-VAUTRIN

RÉSUMÉ

Les allergènes alimentaires sont certaines protéines, définies par leur poids moléculaire, leur point iso-électrique, 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 iso-allergènes. De minimales différences d'acides aminés caractérisent les variants. La connaissance de la séquence d'acides aminés d'un allergène 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, 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), à l'existence de réactions croisées avec des allergènes d'exposition obligatoire (pollens). Les technologies agro-alimentaires introduisent des modifications : utilisation de protéines alimentaires comme additifs, stockage prolongé, chauffage créant des néo-allergènes, risques des aliments transgéniques, introduction sur le marché de nouvelles protéines alimentaires.

SUMMARY

Food allergens, and their modifications by food technology. – Food allergens are certain proteins, defined by their molecular weight, their isoelectric point, and their capacity to bind to specific IgE. Binding site are conformational or sequential epitopes. Isoallergens are defined by their structural homology, greater than 67 %. Variants are characterized by minimal differences of amino acids. Identification of the amino acid sequence of an allergen allows its synthesis by genetic engineering, and inclusion in the nomenclature of allergens. Vegetable allergens can be classified into several groups: profilins, PR proteins, enzymes, storage proteins, stress proteins, ubiquitous allergens represented by carbohydrate residues. The conditions of allergenicity of certain food proteins depend on the resistance to heat denaturation and gastrointestinal enzymes, preferential access to the gastrointestinal mucosa (due to a high intake or by more effective endocytosis), the existence of crossed reactions with inevitable exposure allergens (pollens). Food industry technologies introduce certain changes: the use of dietary proteins as additives, prolonged storage, heating creating neoallergens, risks of transgenic foods, introduction of new dietary proteins onto the market.

INTRODUCTION

Les allergies alimentaires (A.A.) sont définies comme l'ensemble des tableaux et affections cliniques liées à une sensibilisation de l'organisme aux allergènes alimentaires. Cette sensibilisation s'exprime par des IgE spécifiques. Bien que la prévalence ne soit pas suffisamment connue, il ne fait

pas de doute qu'elle pourrait survenir chez plus de 1 p. cent de la population, d'une part, et que d'autre part, elle croît rapidement depuis 15 ans. [1] Une particulière attention doit être apportée en conséquence aux connaissances acquises sur les allergènes alimentaires, les conditions d'allergénicité, et les modifications induites par les technologies agro-alimentaires.

Service de Médecine D Médecine Interne - Immunologie Clinique et Allergologie, Hôpital Central, 29, Avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 54035 NANCY Cedex.

Tirés à part : Pr D.A. Moneret-Vautrin (même adresse).

Reçu le 23 octobre 1996. Accepté le 8 novembre 1996.

MONERET-VAUTRIN D.A. – Les allergènes alimentaires, et leurs modifications par les technologies agro-alimentaires. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, 37 (1), 21-28.

ALLERGÈNES, ISO-ALLERGÈNES, VARIANTS ET ÉPITOPES : GÉNÉRALITÉS

Les allergènes sont une variété 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. Beaucoup d'entre elles ont une activité enzymatique.

Les allergènes alimentaires, ou trophallergènes en 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 p. cent des patients testés présentent des IgE spécifiques et qui donne des tests cutanés immédiatement positifs, à une concentration très faible, chez au moins 90 p. cent des sujets ayant une maladie allergique en relation avec cet allergène. Les isoallergènes sont des molécules de même poids moléculaire, de fonctions biologiques identiques (par exemple de même activité enzymatique) et qui présentent une homologie d'identité des séquences amino-acides d'au moins 67 p. cent (ils se différencient donc par le point isoélectrique, puisque celui-ci dépend des charges positives et négatives des acides aminés). A 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 amino-acides). La connaissance de ces variants doit beaucoup à la biologie moléculaire et en particulier au séquençage 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. Ces derniers n'ont donc pas exactement la même structure que les allergènes naturels.

La dénomination des allergènes s'effectue selon le nom taxonomique : 3 premières lettres du genre, espace, première lettre de l'espèce, espace et numéro arabe (selon la 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 I) [4, 5, 6, 7, 8].

Tableau I. - Allergènes alimentaires selon la nomenclature

Source d'allergènes	Dénomination	PM (k Da)
Gadus callarias (morue)	Gal c 1 ; allergène M	12
Gallus domesticus (poulet)	Gal d 1 ; ovomucoïde	28
	Gal d 2 ; ovalbumine	44
	Gal d 3 ; conalbumine (Ag22)	78
	Gal d 4 ; lysozyme	14
Penaeus aztecus (crevette)	Pen a 1 ; tropomyosine	36
	Pen a 2 ;	34
Brassica Juncea (moutarde orientale)	Bra j 1 ; 2 S albumine	14
Hordeum vulgare (orge)	Hor v 1 ; BMAI-1	15
Sinapis alba (moutarde jaune)	Sin a 1 ; 2 S albumine	14
Glycinus max (soja)	Gly m 1	34
Arachis hypogaea (cacahuète)	Ara h 1	63
	Ara h 2	17
Bertholletia excelsa (noix du Brésil)	Ber e 1 ; 2 S albumine	12

Tableau II. - Épitopes B de deux allergènes majeurs alimentaires

Origine	Allergène majeur	Séquence acides aminés
Crevette	Tropomyosine résidu 153-161 (Shanti)	Phe Leu Ala Glu Glu Ala Asp Arg Lys
Lait	Bêta-lactoglobuline résidu 124-134 (réf. 65)	Arg Thr Pro Glu Val Asp Asp Glu Ala Leu Glu Ala

L'allergénicité (= l'immunogénicité d'un allergène) est la propriété d'induire une réponse immunitaire caractérisée par la synthèse d'IgE spécifiques. Ceci 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, des agrépotes pour la présentation par les cellules présentant l'antigène. Les agrépotes sont une partie de la molécule capables 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. Huit à 12 acides aminés le constituent, le plus souvent, mais les acides aminés adjacents sont utiles pour maintenir la configuration de cet épitope, si bien que le déterminant antigénique est d'une vingtaine d'acides aminés (tableau II). 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 4 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. Les épitopes 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 : ce type d'épitope est dit : discontinu. Trois épitopes jusqu'ici ont été bien caractérisés dans la lysozyme.

LES ALLERGÈNES ALIMENTAIRES : CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES

La plupart des allergènes alimentaires ont entre 10 000 et 70 000 daltons. La taille de 10 000 daltons est la limite inférieure probable pour que la molécule soit immunogénique. La limite supérieure à envisager est liée à la capacité de l'absorption intestinale. Quelques allergènes connus ont des tailles plus importantes, comme Ara h 1 (63,5 kd) et Ara h 2 (17 kd) qui existent sous forme de polymères de 200 à 300 kd. 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 ou solubles en solution saline, et appartiennent à la famille des albumines (solubles dans l'eau) ou des globulines (soluble en solution saline). Plus rarement elles sont solubles dans l'alcool, comme les gliadines. Un allergène identifié récemment dans le surimi n'est pas hydrosoluble, puisque le surimi est préparé à partir du poisson par un lavage prolongé qui élimine les protéines hydrosolubles [9].

Les allergènes alimentaires sont en général résistants à la chaleur et à la protéolyse [3, 10, 11, 12]. Les protéines de lait (caséines et alpha-lactalbumine encore plus que la bêta-lactoglobuline et la BSA), gardent leur pouvoir de liaison aux IgE spécifiques après chauffage à 80 - 100° pendant 15 minutes [6, 8]. Les allergènes de poisson, de crevette sont très résistants à la chaleur. Après chauffage de 60° à 80° pendant une demi-heure à une heure, les allergènes de riz et de soja ne sont que partiellement dénaturés [13, 14]. Les allergènes majeurs de l'arachide sont particulièrement thermostables à 100° ainsi que les allergènes de coton [14, 15]. L'ovomucoïde et l'ovalbumine sont

très thermo-stables [16, 17]. Inversement de nombreux fruits aqueux contiennent des allergènes thermolabiles comme la pomme. Il ne faut pas oublier que 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 [10, 11, 12], l'allergène Gad c 1 [18], l'ovomucoïde et l'ovalbumine [15], le coton [15]. Le soja, l'arachide voient décroître leur allergénicité après un traitement par pepsine, trypsine et peptidases intestinales [14]. 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, et aussi l'ovalbumine ne sont pas dénaturés à pH3.

LES ALLERGÈNES VÉGÉTAUX

Les allergènes végétaux ont été particulièrement étudiés depuis ces dernières années. A 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 qu'issus de graines et oléagineux. Une grande variabilité des iso-allergènes 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 pan allergènes [18, 19].

- Plusieurs groupes peuvent être individualisés :

Les profilines

Les profilines sont des 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 kd) est Bet v II ; 15 p. cent des allergiques au pollen de bouleau sont sensibilisés à Bet v II [18]. Cette profiline a d'importantes homologues avec celles d'autres arbres, de Graminées, d'armoise [19] mais aussi de céleri [19]. En cas d'allergie à la pomme ou pêche chez des sujets allergiques au pollen de Graminées, on démontre

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) [20]

Deux allergènes de *Phaseolus vulgaris* mais aussi 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 en serait 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 A.A. à l'avocat, réagissent [21].

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, mais aussi la ficine de la figue. La réaction croisée entre les farines de céréales repose également sur l'homologie entre les amylases [22].

Les protéines de stockage

Les protéines de stockage des graines, comme les vicillines. Des caractéristiques particulières s'attachent aux oléosines, fortement hydrophobes, et qui sont des candidats à une activité allergénique [23].

Les protéines de stress (heat shock proteins)

Cette possibilité est avancée pour l'allergie au latex [21].

Résidus Carbohydrates : CHD

Chez des sujets sensibilisés aux Graminées, avec A.A. à la Pomme et à la pêche, presque tous les sérums ont des IgE spécifiques de CHD, portés par un allergène majeur de l'ivraie, Lol p XI, de 40 kd. Les résidus CHD 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

Elles ressortent du terrain comme des protéines responsables.

Il est certain qu'un terrain génétique particulier, l'atopie, prédispose à la synthèse d'IgE spécifiques

contre 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 liés 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 au 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, l'ovomucoïde [14, 24], 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 mn d'ébullition, la dénaturation de l'alpha-lactalbumine étant déjà très avancée au bout de 10 mn [25].

- 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 µg de l'allergène majeur de *Dermatophagoides Pteronyssinus* 1 par g de poussières. En ce qui concerne les allergènes alimentaires, il existe aussi bien sur le plan collectif des habitudes 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'A.A. au riz est particulièrement fréquente au Japon, rarissime en France). Mais lorsqu'on considère la concentration relative d'un allergène majeur dans un aliment, elle n'est pas toujours importante. (pêche...). Inversement des protéines présentes en quantité importante, 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 hydrophile marqué de certaines protéines favorise leur passage dans la vapeur de cuisson. La présence d'allergènes de crevettes dans la vapeur a été démontrée [26]. 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, 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 papaine : l'incidence de la sensibilisation dans la population (en consommant épisodiquement) est de 1 p. cent à 3 p. cent. Mais l'injection intradiscale, pour chimionucléolyse, de la même protéine, 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 p. cent des sujets [27]. 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, 10].

- 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 intraluminaire, et favoriser l'accès de molécules intactes en plus grand nombre à la muqueuse digestive ? [28].

- 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, ceci facilitant donc son endocytose et son accès privilégié aux cellules immuno-compétentes [29]. D'autres protéines des oléagineux, pourraient représenter ce même cas de figure [30].

Un facteur certain de l'allergénicité alimentaire est lié à l'existence de réactions croisées entre allergènes polliniques et allergènes végétaux alimentaires, telles que les IgE spécifiques des premières sont aptes à induire une réaction allergique lorsqu'elles rentrent en contact avec les seconds. Ceci est dû à d'importantes homologues de structure de ces pan-allergènes [18, 19]. Or, le caractère répété, 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 ses chances d'expression aux allergies alimentaires aux fruits et légumes. A cet égard, les oléo-

sines, protéines hydrophobes des pollens et des graines (soja, maïs, tournesol, etc.) paraissent d'excellents candidats à un rôle allergénique encore ignoré, parce que d'une part elles sont présentes en grandes quantités et que d'autre part leur hydrophobicité pourrait favoriser leur liaison aux membranes entérocytaires puis leur endocytose [23, 31]. L'analyse de la littérature récente montre que la possibilité d'allergie alimentaire à un fruit ou 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 [32, 33]. 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 [34].

INCIDENCES DES TECHNOLOGIES AGRO-ALIMENTAIRES SUR L'ALLERGÉNITÉ

Comme nous l'avions souligné en 1987, elles induisent de nombreuses modifications de l'allergénicité [35]. Principalement depuis 1987, une vision plus précise peut être élaborée. 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, 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 utilisés comme agents de texture [36], lysozyme d'œuf utilisé comme agent bactéricide dans la fabrication de fromages [37], papaïne, agent clarifiant des bières [38], alpha-amylase fungique, améliorant des farines [39, 40], lactase fungique ajoutée à certains laits [41], etc., rouge cochenille colorant de préparations lactées, confiseries, apéritif... [41], vanille, arôme envahissant une large gamme de produits, [42], etc. Les quantités ingérées sont minimales, de l'ordre de quelques milligrammes. Elles 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 puisse modifier leur allergénicité : le taux de l'allergène majeur de pomme augmente avec la durée de conservation [43]. Un néo-allergène apparaît en quelques semaines dans la noix de Pécan [44]).

- 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. Il incriminait la formation de composés de Maillard, formés à partir des protéines et du lactose [45]. 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 Pécan [44]. 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, et 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, de tournesol [46, 47, 48, 49, 50]. La présence d'allergènes dans les huiles d'arachide est un fait certain [51, 52]. Toutefois, les quantités de protéines ingérées sont si minimes 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, fabriqué comme composant de marshmallows. Il est intéressant de constater l'absence de réactivité croisée avec le gluten naturel [53].

- Le risque allergique des aliments transgéniques a été envisagé par la FDA dès 1992 [54]. Il convient de rappeler que le syndrome éosinophilie-myalgies [55] 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*

amylotique factiens puisque sa 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 correspondre à une quantité importante 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 [56].

Ce travail marquant montre d'autre part 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 enolpyruvylshikimate - 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 [57]. 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. La possibilité d'allergénicité de novo de ces protéines, comme la possibilité 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 Drinks », ou des « Health food products [58] », protéines du latex utilisé en filet de contention de pièces de viande [59] mais pouvant être des contaminants de surface en raison de la protection des mains des employés des services de vente et restauration, par des gants de latex. L'utilisation de mycoprotéines issues de *Fusarium* (Myco Q) ou de *Candida* a paru provoquer quelques réactions allergiques [60, 61].

CONCLUSION

Les allergènes alimentaires se prêtent à de multiples modifications par les technologies agro-alimentaires. 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 [62] il faut garder en mémoire 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 diffé-

rents laits hypo allergéniques et anallergéniques pour la nutrition infantile est là pour le prouver. Toute la gamme de laits existe, du lait aux protéines du lactosérum partiellement hydrolysées, aux hydrolysats poussés de caséine, de soja, de collagène de bœuf. Un lait à base d'acides aminés est proche de la commercialisation. Il sera également possible grâce à la connaissance des allergènes majeurs, de déléter sélectivement un aliment en ces protéines, le rendant hypoallergénique. Les travaux réalisés sur le riz et sur la farine de blé, montrent l'intérêt de cette voie [63, 64].

Tous ces exemples illustrent les convergences se renforçant entre les sciences fondamentales, le monde de la santé, et les développements commerciaux.

Article publié dans les Cahiers d'agriculture 1996.

RÉFÉRENCES

- Moneret-Vautrin D.A., Kanny G. – L'anaphylaxie alimentaire Nouvelle enquête multicentrique française. *Bull. Acad. Natl. Méd.*, 1995, 179, 161-184.
- Taylor S.L., Lemanske R.F., Bush R.K., Busse W.W. – Food allergens: Structure and immunologic properties. *Ann. Allergy*, 1987, 59, 93-99.
- Taylor S.L. – Chemistry and detection of food allergens. *Food technol.*, 1992, 46, 146-152.
- King T.P., Hoffman D., Lowenstein H., Marsh D.G., Platts-Mills T.A., Thomas W. – Allergen nomenclature. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1994, 10, 224-233.
- Shanti K.N., Martin B.M., Nagpal S., Metcalfe D.D., Sabba-Rao P.V. – Identification of tropomyosin as the major shrimp allergen and characterization of its IgE binding epitopes. *J. Immunol.*, 1993, 151, 5354-5363.
- Te Piao King, Hoffmann D., Lowenstein H., Marsh D.G., Platts-Mills T.A.E., Thomas W. – Allergen nomenclature. *Allergy*, 1995, 50, 765-774.
- Burks A.W., Williams L.W., Helm et coll. – Identification of a major peanut allergen, Ara h 1, in patients with atopic dermatitis and positive peanut challenges. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 88, 172-179.
- Burks A.W., Williams L.W., Connaughton et coll. – 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, 962-964.
- Mata E., Favier C., Moneret-Vautrin D.A., Nicolas J.P., Han Ching L., Gueant J.L. – Surimi and native codfish contain a common allergen identified as a 63-kDa protein. *Allergy*, 1994, 49, 442-447.
- Wal J.M. – Structure des antigènes et allergènes alimentaires. In: J. Navarro, J. Schmitz, *Allergies alimentaires*, Paris, éd. Doin 42-43, 1993.
- Lee Y.H. – Food processing approaches to altering allergenic potential of milk-based formula. *J. Pediatr.*, 1992, 121, S47-S50.
- Monti J.C., Fritsche R., Pahud J.J. – Procédés physicochimiques de modification des antigènes alimentaires. In: J. Navarro, J. Schmitz, *Allergies Alimentaires*, Paris, Édition Doin, 1993, 228-233.
- Shibasaki M., Suzuki S., Nemoto H., Huroume T. – Allergenicity and lymphocyte-stimulating property of rice protein. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1979, 64, 259-265.
- Burks A.W., Williams L.W., Thresher W., Connaughton C., Cockrell G., Helm R.M. – 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, 889-897.
- Spiess J.R., Chambers D.C., Coulson E.J., Bernton H.S., Stevens H. – The chemistry of allergens. XII proteolysis of the cotton seed allergen. *J. Allergy*, 1953, 24, 483-491.
- Gu J., Matsuda T., Nakamura R. – Antigenicity of ovomucoid remaining in boiled shell eggs. *J. Food Sci.*, 1986, 51, 1448-1450.
- Elsayed S., Hammer A.S.E., Kalvenes M.B., Florvaag E., Apold J., Vik H. – Antigenic and allergenic determinants of ovalbumin. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1986, 79, 101-107.
- 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, 171-175.
- Vallier P., Dechamp C., Valenta R., Vial O., Deviller P. – Purification and caractérisation 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, 774-782.
- Walter M.H., Liu J.W., Grand C., Lamb C.J., 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, 353-360.
- Lavaud F., Fontaine J.P., Deschamps F., Perdu D. – Allergènes du latex antigènes spécifiques et réactions croisées. *Rev. Fr. Allergol.*, 1996, 36, 289-297.
- Sandiford C.P., Tee R.D., Newman Taylor J. – The role of cereal and fungal amylases in cereal flour hypersensitivity. *Clin. Exp. Allergy*, 1994, 24, 549-557.
- Murphy D.J. – Structure and function of oleosins in oil plants. *Inform.*, 1993, 4, 922-926.
- Djurtoft R., Pederson H.S., Aabin B., Barkholt V. – Studies of Food Allergens : Soybean and egg proteins. *Nutr. and Toxicological Consequences of food processing*. Edited by M. Friedman, New York, Plenum Press, 1991.
- Gall H., Kalveram C.M., 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, 1304-1307.
- Lehrer S.B., Ibanez M.D., McCants M.L., Daul C.B., Morgan J.E. – Characterization of water-soluble shrimp allergens released during boiling. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 85, 1005-1013.
- Moneret-Vautrin D.A. – Incidence and risk factors for latent sensitization to chymopapain : predictive skin tests in 700 candidates for chemonucleolysis. *Clin. Exp. Allergy*, 1994, 24, 471-176.

28. 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, 239-248.
29. Onaderra M., Monsalve R.I., Mancheno J.M., Villalba M., Martinez Del Pozo A., Gavilanes J.G., Rodriguez R. – Food mustard allergen interaction with phospholipid vesicles. *Eur. J. Biochem.*, 1994, 225, 609-615.
30. Doke S., Nakamura R., Torii S. – Allergenicity of food proteins interacted with oxidized lipids in soybean-sensitive individuals. *Agric. Biol. Chem.*, 1989, 53, 1231-1235.
31. Moutette H.F., Olszewski A., Gastin I., Namour F., Moneret-Vautrin D.A., Guéant J.L. – Purification of allergenic proteins from peanut for preparing the reactive solid-phase of a specific IgE- radio immuno assay. *J. Chromatol.*, 1995, 664, 211-217.
32. Axelsson I.G.K., Ihre E., Zetterstrom O. – Anaphylactic reactions to sunflower seed. *Allergy*, 1994, 49, 517-520.
33. Dechamp C., Bessot J.C., Pauli G., Deviller P. – First report of anaphylactic reaction after fig (*Ficus carica*) ingestion. *Allergy*, 1995, 50, 514-516.
34. Moneret-Vautrin D.A., Kanny G., Thevenin F. – L'asthme par allergie alimentaire. *Rev. Med. Interne*, 1996, 17, 551-557.
35. Moneret-Vautrin D.A., Petithory D. – Risques allergiques des technologies alimentaires et des consommations de produits nouveaux. *Méd. Nut.*, 1987, 23, 217-224.
36. Gern J.E., Yang E., Evrard H.M., Sampson H.A. – Allergic reactions to milk-contaminated « nondairy » products. *N. Engl. J. Méd.*, 1991, 324, 976-979.
37. Frémont S., Kanny G., Bieber S., Nicolas J.P., Moneret-Vautrin D.A. – Identification of a masked allergen, alphasalalbumin, in baby-food cereal flour guaranteed free of cow's milk protein. *Allergy*, 1996, 51, 749-754.
38. Moneret-Vautrin D.A. – Anaphylaxie à la chymopapaïne induite par l'effort. *Presse Méd.*, 1985, 14, 1614.
39. Kanny G., Moneret-Vautrin D.A. – Alpha-amylase contained in bread can induce food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 95, 132-133.
40. Baur X., Sauer W., Weiss W. – Baking additives as new allergens in baker's asthma. *Respiration*, 1988, 54, 70-72.
41. Binkley K.E. – Allergy to supplemental lactase enzyme. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, 1414-1416.
42. Beaudouin E., Kanny G., Lambert H., Frémont S., Moneret-Vautrin D.A. – Food anaphylaxis following ingestion of carmine. *Ann. Allergy*, 1995, 74, 427-430.
43. Hsieh L.S., 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, 960-970.
44. Malanin K., Lundberg M., Johansson S.G.O. – Anaphylactic reaction caused by neoallergens in heated pecan nut. *Allergy*, 1995, 50, 988-991.
45. Bleumink E., Berrens E. – Synthetic approaches to the biological activity of beta-lactoglobulin in human allergy to cow's milk. *Nature*, 1966, 212, 541-543.
46. Moneret-Vautrin D.A., 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, 184-188.
47. Kanny G., Frémont S., Nicolas J.P., Moneret-Vautrin D.A. – Food allergy to sunflower oil in a patient sensitized to mugwort pollen. *Allergy*, 1994, 49, 561-564.
48. Kanny G., de Hauteclocque C., Moneret-Vautrin D.A. – Sesame seed and sesame oil, masked allergens of growing importance. *Allergy*, 1997 (à paraître).
49. Chiu J.T., Haydik I.B. – Sesame seed oil anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 88, 414-415.
50. Rubenstein L. – Sensitivity to sesame seed and sesame oil. *NY State J.M.*, 1950, 50, 343-344.
51. Guéant J.L., Moutete F., Olszewski A., Pons L., Gastin I., Moneret-Vautrin D.A. – Allergie à l'arachide et à l'huile d'arachide. *Rev. Fr. Allergol.*, 1995, 35, 312-319.
52. Hoffman D.R., Collins-Williams C. – Cold-pressed peanut oils may contain peanut allergen. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 93, 801-802.
53. Lachance P., Cartier A., Dolovich J., Malo J.L. – Occupational asthma from reactivity to an alkaline hydrolysis derivative of gluten. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1988, 81, 385-390.
54. Nestle M. – Allergies to transgenic foods - Questions of policy. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 334, 726-728.
55. Hertzmann P.A., Blevins W.L., Mayer J., Grienfield B., Timm M., Gleinch G. – Association of the eosinophilic myalgia syndrome with the ingestion of tryptophan. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 322, 869-873.
56. Nordlee J.A., Taylor S.L., Townsend J.A., Thomas L.A., Bush R.K. – Identification of a brazil-nut allergen in transgenic soybeans. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 334, 688-692.
57. Burks A.W., Fuchs R.L. – Assessment of the endogenous allergens in glyphosate-tolerant and commercial soybean varieties. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 96, 1008-1010.
58. Kaplan M.J. – Anaphylactic reaction to « heartwise ». *N. Engl. J. Med.*, 1990, 323, 1072-1073.
59. Bergeron A.M. – Histoire d'L comme latex. *Allerg. Immunol.*, 1995, 27, 94-95.
60. Dillon J.C. – Allergic responses to some single cell proteins in Human subjects. Garantini Silvio Paglialunga Ed. Pergamon Press, Scrimshaw, Symposium 1979, Single Protein Safety for Animal and Human Feeding, 171-178.
61. Tee R.D., Gordon D.J., Welch J.A., Newman Taylor A.J. – Investigation of possible adverse allergic reactions to mycoprotein (Quorn). *Clin. Exp. Allergy*, 1993, 23, 257-260.
62. Herian A.M., Taylord S.L., Bushr K. – Allergenicity of various soy bean products as determined by RAST inhibition. *J. Food Sci.*, 1993, 58, 385-388.
63. Ikezawa Z., Ikebe T., Ogura H. et coll. – Mass trial of hypoallergenic rice (HRS-1) produced by enzymatic digestion in atopic dermatitis with suspected rice allergy. *Acta Derm. Venereol.*, 1992, Suppl. 176, 108-112.
64. Watanabe M., Suzuki T., Ikezawa Z., Arai S. – Controlled enzymatic treatment of wheat proteins for production of hypoallergenic flour. *Biosci. Biochem.*, 1994, 58, 388-390.
65. Adams S.L., Barnett D., Walsh B.J., Pearce R.J. – Human IgE - binding synthetic peptides of bovine beta-lactoglobuline and alpha-lactalbumin. In vitro cross-reactivity of the allergens. *Cell. Biol.*, 1991, 69, 191-197.

