

Croissance potentielle de l'allergie alimentaire

Conséquences des traitements thermiques et de la formulation sur la structure et l'allergénicité des protéines alimentaires

Consequences of heat treatment and processing of food on the structure and allergenicity of component proteins

C. Sanchez ^{a,*}, S. Frémont ^b

^a Laboratoire de physicochimie et génie alimentaires, ENSAIA-INPL, 2, avenue de la Forêt-de-Haye,
BP 172, 54505 Vandœuvre-lès-Nancy cedex, France

^b Laboratoire de biochimie médicale et pédiatrique, faculté de médecine, BP 184, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

Reçu le 7 octobre 2002 ; accepté le 23 octobre 2002

Résumé

Une augmentation importante du nombre de cas d'allergies alimentaires a été constatée au cours des cinq dernières années. Parmi les causes possibles, les procédés alimentaires et les interactions entre ingrédients et additifs sont fortement suspectés. Cette revue présente l'état des connaissances sur la relation entre chauffage, formulation, structure et allergénicité des protéines. Les procédés de fabrication alimentaire comprennent un ensemble d'opérations unitaires thermiques et mécaniques dont l'objet est de structurer, texturer et permettre une conservation satisfaisante de l'aliment. Les opérations de chauffage entraînent dans la plupart des cas une dénaturation irréversible de la conformation de la protéine pouvant conduire à son agrégation. Ces changements structuraux ne sont pas corrélés avec une diminution du potentiel allergénique des protéines. Selon les cas, un chauffage peut n'avoir aucun effet, diminuer ou augmenter ce potentiel. L'existence d'épitopes séquentiels et conformationnels, le démasquage de nouveaux épitopes ou la modification d'épitopes par réaction de Maillard peut expliquer partiellement les résultats reportés dans la littérature. Des interactions entre protéines allergènes et autres molécules présentes dans les aliments peuvent entraîner des modifications conformationnelles des protéines, même sans chauffage, et affecter leur stabilité thermique. En particulier, une augmentation ou une diminution de l'agrégation thermique des protéines peuvent être observées. L'effet de ces interactions sur le potentiel allergénique des protéines est aujourd'hui pratiquement inconnu.

© 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The number of publications on food allergy has increased over the past five years. Food processing and interactions between constituents and additives are strongly suspected to be responsible for at least part of this increase. The present review will consider current knowledge of the relationship between heating, formulation, structure and allergenicity of food proteins. Food processing encompasses a number of thermal and mechanical treatments that are meant to provide structure, texture and optimum shelf life. Heat processing induces, in most cases, irreversible denaturation of proteins, leading to aggregation; such structural changes do not always correlate with decreased allergenicity. Depending on the system, heating may have no effect or it may decrease or increase allergenicity. The existence of sequential and conformational epitopes, the demasking of new epitopes or the modification of epitopes through Maillard reactions can explain some of the results reported in the literature. Even in the absence of heating, interactions between proteins and other components of food can cause conformational changes in allergens, thereby affecting their thermal stability. In such an event, increased or decreased thermal aggregation of affected proteins can occur. The effect of such interactions on the allergenicity of proteins is practically unknown today.

© 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. All rights reserved.

Mots clés : Agrégation ; Additifs ; Allergie alimentaire ; Chauffage ; Dénaturation ; Ingrédients ; Interactions moléculaires ; Procédés

Keywords: Aggregation; Allergens; Food additives; Food allergy; Food processing; Molecular interactions; Protein denaturation

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Christian.Sanchez@ensaia.inpl-nancy.fr (C. Sanchez)

1. Introduction

Le problème de l'allergie alimentaire préoccupe de plus en plus le monde médical qui note depuis ces dernières années une augmentation importante du nombre d'allergies [1,2]. Cette augmentation est liée en particulier à la multiplication des protéines utilisées comme additifs dans les produits manufacturés, avec en particulier des problèmes d'allergènes masqués ou modifiés. Il est important ici de rappeler que le terme « allergie alimentaire » se réfère à différentes réactions immunologiques provoquées par des aliments et qui se manifestent habituellement par la production d'anticorps de type IgE spécifiques des protéines ingérées. En France, la prévalence des allergies alimentaires est de l'ordre de 3 % si l'on considère la population générale et de l'ordre de 8 % si on se restreint à la population pédiatrique [3,4]. Les principaux allergènes chez l'enfant sont les protéines animales avec plus de 50 % des cas (lait, œuf, viandes, poissons, crustacés) et les arachides (20–30 % des cas) [5]. Chez l'adulte, ce sont essentiellement des allergènes issus de fruits et légumes qui sont incriminés [6].

Les allergies alimentaires ont des conséquences importantes au niveau de la santé (dermatite atopique, urticaire, angio-dème, rhinite, asthme, troubles digestifs) et peuvent mettre en jeu le pronostic vital (œdème de Quincke généralisé, choc anaphylactique). Elles ont des répercussions directes sur la qualité de vie des personnes allergiques, mais également d'un point de vue économique [2,7]. En France, on peut estimer que les coûts globaux liés aux allergies alimentaires sont largement supérieurs à 2 milliards d'euros par an. Alors que la rapide augmentation de leur fréquence fait désormais des maladies allergiques d'origine alimentaire un problème de santé publique, une meilleure connaissance globale de leurs causes dans les aliments formulés modernes devient donc primordiale [8,9]. En particulier, comme cela a été noté dans un rapport récent de l'Agence française pour la sécurité sanitaire des aliments (AFSSA), une meilleure connaissance des allergènes en relation avec les technologies alimentaires permettrait une meilleure appréhension des phénomènes allergiques et des conditions du risque allergique alimentaire [10]. Le même constat a été fait dans le cadre du programme de recherche européen Protall puisque les quatrième et cinquième tâches identifiées de ce projet concernent, respectivement, l'étude de l'effet des procédés alimentaires (par exemple, traitement thermique) et de la digestion sur l'activité allergénique et l'étude de l'effet des interactions entre protéines allergènes et autres ingrédients sur l'assimilation et la sensibilisation à l'allergène.

Devant l'importance reconnue de ces différents points, l'objectif global de cette revue est de présenter l'état actuel des connaissances sur les conséquences des traitements thermiques d'une part et des interactions entre ingrédients majeurs d'autre part, sur l'allergénicité des protéines. Une attention particulière sera donnée aux protéines de lactosérum (β -lactoglobuline) et aux protéines de graines d'arachide qui sont très activement étudiées.

2. Traitement thermique, structure et allergénicité des protéines alimentaires

2.1. Traitement thermique et structure des allergènes

Les procédés de transformation alimentaires englobent un ensemble d'opérations unitaires mécaniques et thermiques, tels que mélange, homogénéisation, pasteurisation, stérilisation, cuisson/extrusion. Chacune de ces opérations imposent à la fois des contraintes de cisaillement et un chauffage (le refroidissement n'entre pas dans le cadre de cette revue). Au cours d'une préparation alimentaire industrielle, qui peut comprendre séquentiellement plusieurs de ces opérations unitaires, une protéine dans un aliment est donc soumise à des contraintes répétées pouvant altérer sa structure. Ces changements de structure n'affectent a priori que les protéines dites globulaires, c'est-à-dire ayant une structure secondaire (présence d'hélices α et de feuillets β) et tertiaire (agencement dans l'espace des structures secondaires), voire quaternaire (assemblage de plusieurs molécules protéiques). C'est le cas de la plupart des protéines alimentaires animales (protéines de lactosérum, de blanc d'œuf, de viande et de poisson) et végétales (par exemple, protéines d'arachide, de soja, de pommes de terre, de blé, de colza). Mais ce n'est pas le cas des protéines majeures du lait, les caséines, qui n'ont quasiment pas de structures secondaires. À titre d'exemple, la Fig. 1 montre la structure tertiaire tridimensionnelle de trois protéines globulaires classiquement présentes dans les aliments. Schématiquement, le chauffage d'une protéine globulaire provoque, s'il est d'intensité suffisante, des changements conformationnels irréversibles se traduisant par une perte de structure secondaire et tertiaire, c'est la phase de dénaturation. Cette dénaturation est suivie par une phase d'aggrégation des protéines dénaturées qui forment alors des structures supramoléculaires appelées agrégats dont le diamètre apparent peut atteindre plusieurs micromètres ou dizaines de micromètres. Si la concentration en protéines est supérieure à une concentration critique, dépendante du type de protéines, les agrégats interagissent pour former un réseau tridimensionnel (gel). D'autres changements structuraux peuvent être induits par un chauffage tels que rupture de ponts disulfures et réactions de Maillard, ces dernières jouant un rôle fondamental dans l'allergie aux protéines comme nous le verrons dans la section suivante. La Fig. 2 résume les principaux changements structuraux pouvant affecter une protéine chauffée. Il est cependant utile de préciser que le niveau de dénaturation et d'aggrégation subie par une protéine dépend de sa structure initiale et de sa concentration, de la température, du temps de chauffage et du mode de chauffage utilisés, de paramètres environnementaux (pH et force ionique) et, comme nous le verrons, de la présence d'autres molécules.

La protéine alimentaire allergène dont la sensibilité thermique a été probablement la plus étudiée est la β -lactoglobuline, qui est considérée comme un modèle d'étude des protéines globulaires. La β -lactoglobuline, pro-

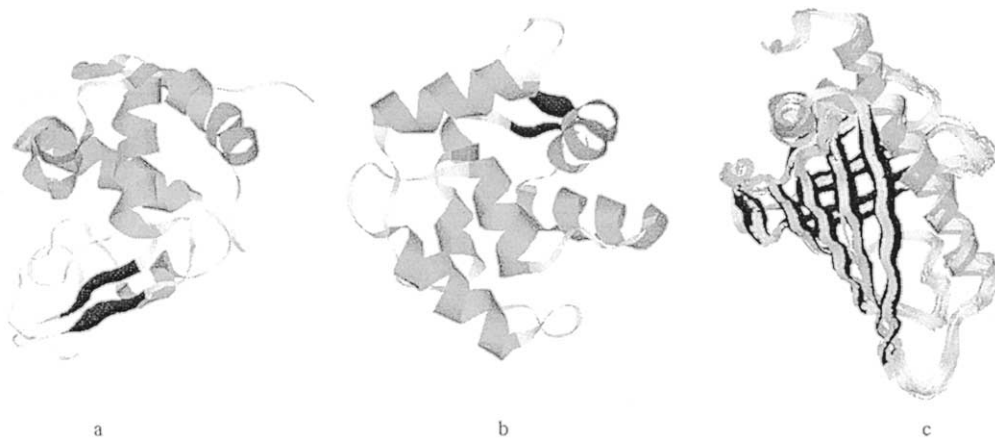


Fig. 1. Exemples de structures moléculaires de trois protéines alimentaires allergènes: l' α -lactalbumine bovine (a), une parvalbumine de carpe (b) et une protéine de cerise (c). Les segments en gris et noir représentent, respectivement, les hélices- α et les feuillets- β . La représentation 3D a été effectuée à l'aide du logiciel RasWin Molecular Graphics version 2.7.1.1. à partir des données structurales obtenues dans la banque de données Protein Data Bank (PDB).

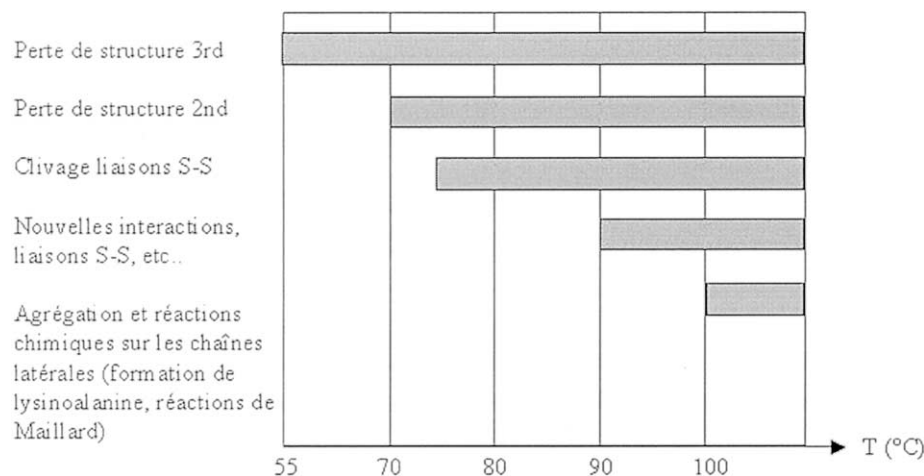


Fig. 2. Principales conséquences d'une augmentation de température (T, °C) sur la structure secondaire, tertiaire et quaternaire d'une protéine globulaire (adaptée à partir de [11]).

téine majeure du lactosérum (~ 50 %), fait partie de la famille des Lipocalines. C'est une protéine dont le poids moléculaire est de 18 400 g mol et dont la structure secondaire est constituée d'environ 50 % de feuillets β , 10 % d'hélices α , 8 % de coudes β et plus de 30 % de structure désordonnée [12,13]. Selon le pH, cette protéine peut former des dimères, des tétramères ou des octamères [14]. Sans entrer dans les détails, un très grand nombre d'études ont montré qu'un chauffage à une température supérieure à 70 °C entraînait une dénaturation irréversible et une agrégation de cette protéine [15–26]. Pour illustrer ces deux phénomènes, la Fig. 3a montre une série de spectres infra-rouge en dérivée seconde obtenus sur une β -lactoglobuline chauffée à 80 °C pendant des durées variables [27]. Les nombres d'ondes indiqués sont caractéristiques de structures secondaires particulières de la protéine, par exemple feuillets β exposés au solvant

(1625 cm^{-1}), feuillets β intramoléculaires (1636 et 1693 cm^{-1}) et hélices α /structures désordonnées (1650 cm^{-1}). Comme on le voit clairement sur la figure, un chauffage prolongé provoque une forte diminution de la bande à 1651 cm^{-1} avec apparition d'une bande à 1644 cm^{-1} (diminution des hélices α et augmentation des structures désordonnées), la disparition des bandes à 1636 et 1693 cm^{-1} et un déplacement de la bande à 1625 cm^{-1} vers 1620 cm^{-1} (diminution des feuillets β intramoléculaires et augmentation des feuillets β intermoléculaires caractéristiques d'une agrégation). Un exemple d'agrégat thermique de β -lactoglobuline est montré dans la Fig. 3b [27]. De façon non exhaustive, des changements conformationnels et des phénomènes d'agrégation induits par chauffage ont été aussi mis en évidence avec d'autres allergènes importants, tels que l' α -lactalbumine bovine [28,29], l'ovalbumine [30,31], les protéines de

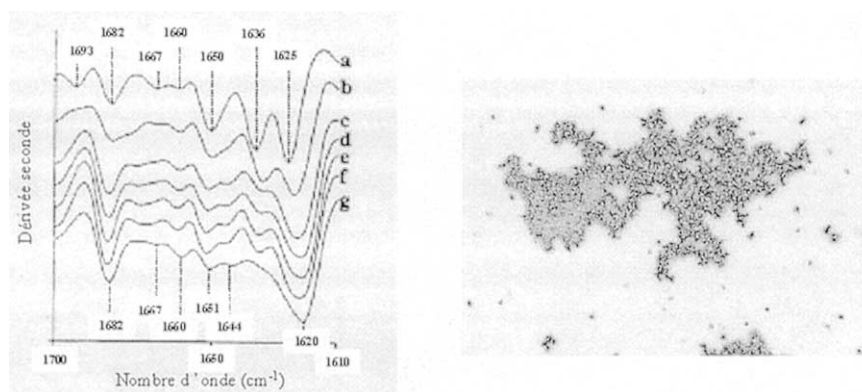


Fig. 3. Conséquences d'un chauffage sur la structure secondaire (a) et quaternaire (b) de la β -lactoglobuline. La Fig. 3a représente les spectres de dérivée seconde obtenus par spectroscopie infra-rouge à transformée de Fourier sur une solution de β -lactoglobuline [pH 6,4, 3 % (p/p)] chauffée à 80 °C pendant: 0 min (a, témoin), 1 min (b), 5 min (c), 10 min (d), 20 min (e), 50 min (f) et 100 min (g). La Fig. 3b est une microphotographie d'agrégat thermique de β -lactoglobuline obtenue par microscopie optique à contraste de phase sur une solution de β -lactoglobuline [pH 5,2, 3 % (p/p)] chauffée à 80 °C pendant 50 min. Dix millimètres correspondent à 80 μ m sur la microphotographie (obtenue à partir de [27]).

muscle [32], la patatine [33–37], la protéine de graines d'arachide de la famille des vicilines appelée Ara h1 [38] et les protéines de soja [39,40].

2.2. Traitement thermique et allergénicité des protéines

Une revue récente propose un état des lieux de l'influence des procédés sur l'allergénicité des protéines présentes ou ajoutées dans les aliments [41]. Le Tableau 1 montre un bilan très global de ce qu'on trouve dans la littérature. Une première remarque est que la plupart des allergènes sont stables à la chaleur, une caractéristique communément observée [42,43]. Il est important de préciser que la stabilité à la chaleur n'indique pas nécessairement une stabilité structurale (au sens physicochimique), mais la persistance d'une immunoréactivité après chauffage. D'après le Tableau 1,

d'autres allergènes sont partiellement stables, certains labiles (principalement des allergènes d'origine végétale), la situation est donc assez contrastée.

Il paraît cependant important d'examiner des exemples plus précis car, par exemple, le Tableau 1 indique que la majorité des allergènes d'origine animale sont stables à la chaleur alors que cela semble dépendre des conditions de chauffage et qu'en réalité, dans la plupart des cas, c'est une simple diminution du potentiel allergénique qui est observée. Par exemple, un lait écrémé bouilli pendant 10 min a montré une forte réduction du potentiel allergénique des caséines et des protéines sériques (diminution de la capacité à lier des IgE), l'effet étant le plus marqué pour l'albumine bovine de sérum, la β -lactoglobuline et les immunoglobulines [44]. Par contre, un lait de jument bouilli vingt cinq minutes perd totalement son potentiel allergénique par totale dénaturation de l' α -lactalbumine et la β -lactoglobuline [45]. Dans une autre étude, le nombre de patients allergiques à la viande de bœuf a diminué après cuisson de la viande, aucune allergie n'ayant été détectée avec de la viande très fortement chauffée de façon industrielle [46]. De même, un chauffage modéré de protéines de viande de poulet [47] ou de blanc d'œuf [48] n'a provoqué qu'une baisse plus ou moins importante de leur capacité à interagir avec des immunoglobulines. Concernant les allergènes d'origine végétale, on trouve des allergènes totalement résistants à la chaleur comme des protéines de pêche [49] ou d'arachide [38] et des allergènes dont l'immunoréactivité diminue à la fois avec l'augmentation de la température et le temps de chauffage sans jamais disparaître totalement, par exemple l' α -amylase de blé [50] ou différents extraits protéiques de céréales [51], certaines protéines de céleri [52,53] et de pomme de terre [37,54–56]. Cependant, la conséquence la plus remarquable d'un chauffage est l'augmentation possible de l'immunoréactivité de certains allergènes, qu'ils soient d'origine animale ou végétale. Cette observation a été rapportée dans le cas de protéines de lait [57–64], de bœuf [46,65], de poisson [66], de crustacés [67,68], de

Tableau 1
Résistance au chauffage des allergènes d'origines animale et végétale

Source des allergènes	Résistance au chauffage
<i>Origine animale</i>	
Lait et produits laitiers	stable
Œufs et produits dérivés	stable
Poisson et produits dérivés	stable
Crustacés et produits dérivés	stable
Viandes et produits dérivés	partiellement stable
<i>Origine végétale</i>	
Arachides et produits à base d'arachide	stable
Graines de soja et produits dérivés	partiellement stable
Fruits à coques et produits dérivés	partiellement stable
Graines de sésame et produits dérivés	aucune donnée
Céréales et produits dérivés	partiellement stable
Fruits de la famille des Rosacées	principalement labile
Fruits associés au latex	aucune donnée
Céleri et produits dérivés	partiellement stable
Carottes et produits dérivés	labile

Adapté à partir de [41].

gastéropodes [69], de noix de pécan [70,71] et d'arachide [72–76].

Pour mieux tenter de comprendre ces effets contrastés de la chaleur sur l'immunoréactivité des allergènes alimentaires, il faut revenir sur la structure des protéines et la répartition des épitopes, c'est-à-dire les déterminants antigéniques. Les épitopes sont de petits peptides (4–6 à 15–22 résidus d'acides aminés) qui correspondent soit à un fragment de la séquence primaire de la protéine (épitopes séquentiels ou continus), soit à plusieurs fragments de la chaîne peptidique rapprochés les uns des autres par la conformation de la molécule (épitopes conformationnels) [77,78]. Les épitopes sont généralement situés en surface des protéines, dans des zones de forte flexibilité et de forte hydrophilie [78], mais ils peuvent aussi bien être situés dans des zones hydrophobes, non accessibles aux anticorps, dans la conformation native de la protéine [79]. Ces épitopes peuvent être répartis tout le long de la molécule, comme dans le cas de la β -lactoglobuline [79], ou principalement localisés dans une zone particulière comme dans le cas de la protéine d'arachide Ara h1 [80,81]. On peut maintenant admettre, de façon très schématique, que si on chauffe une protéine et qu'on dénature une partie de sa structure secondaire et tertiaire, le niveau de diminution de son immunogénicité va dépendre de l'équilibre entre le nombre d'épitopes séquentiels et conformationnels accessibles. Plus l'équilibre sera en faveur de ces derniers et plus on peut s'attendre à une diminution de l'immunogénicité de la protéine. Dans le cas contraire, un traitement thermique est supposé n'avoir que peu d'effets. La résistance à un traitement thermique peut aussi être dû au masquage des épitopes. Par exemple, la protéine Ara h1 adopte une structure trimérique stable par l'intermédiaire d'interactions hydrophobes qui ont lieu dans une zone qui contient aussi une majorité d'épitopes. Un traitement thermique dénature et agrège la protéine mais n'affecte quasiment pas son immunoréactivité [38], il est alors possible que la structure quaternaire de celle-ci joue un rôle significatif dans cette résistance [81]. Dans le cas d'une augmentation de l'immunoréactivité d'une protéine induite par le chauffage, deux causes ont été identifiées dans la littérature citée, un démasquage d'épitopes par changement conformationnel et une modification chimique d'acides aminés par réaction de Maillard avec des sucres. L'implication des sucres dans cette augmentation de l'immunoréactivité des protéines pose le problème fondamental, souligné dans l'introduction, de l'effet des interactions entre protéines et autres composants alimentaires sur l'allergénicité des protéines, en relation avec le chauffage ou toute autre opération unitaire.

2.3. Traitement thermique, interactions moléculaires et allergénicité des protéines

Tous les aliments, qu'ils soient directement issus des ressources animales et végétales ou formulés, sont des systèmes hétérogènes structurés, constitués de nombreuses molécules parmi lesquelles protéines, polysaccharides, lipides, sucres,

minéraux, arômes, vitamines, conservateurs, colorants etc. Les interactions possibles ou probables entre ces différentes molécules ont-elle un impact sur la dénaturation/agrégation thermique des protéines et, par voie de conséquence, sur leur allergénicité ? Nous avons déjà répondu par l'affirmative dans le cas des sucres. Concernant les autres composants, la problématique est beaucoup moins documentée, aux niveaux biochimique et physicochimique mais surtout en terme d'allergénicité. On sait par exemple que des interactions entre protéines et composés phénoliques oxydés contribuent fortement à la suppression de l'immunoréactivité induite par chauffage de protéines de pommes [82], les protéines isolées étant résistantes à un traitement thermique [83]. La présence de néoallergènes induits par interactions entre protéines et lipides après chauffage est une des hypothèses émises, mais non vérifiées, pour expliquer l'allergénicité particulière des protéines contenues dans les huiles de graines oléagineuses telles que arachide, tournesol, soja ou sésame. En effet, les quantités réactogènes de protéines sous forme d'huile sont considérablement inférieures aux quantités réactogènes de protéine sous forme de graine [84,85]. Une étude récente a montré que la labilité thermique de la patatine chauffée s'expliquait par son agrégation thermique avec les autres protéines de pomme de terre plutôt que par sa propre dénaturation [37]. Il est notable que cette étude a montré que c'est uniquement lorsque la patatine est agrégée qu'elle montre une diminution d'affinité pour les IgE, suggérant de nouveau un rôle particulier de la structure quaternaire de certaines protéines. Une forte réduction de l'immunoréactivité des protéines a été observée après formation de complexes covalents protéines-polysaccharides par réaction de Maillard contrôlée, tels que soja-galactomannane [86], β -lactoglobuline-chitosane [87] ou β -lactoglobuline-carboxyméthyl dextrane [88]. Cette dernière étude a montré que la formation des complexes n'entraîne qu'une faible modification conformationnelle de la protéine, ne révèle pas de nouveaux épitopes mais masque apparemment les épitopes accessibles aux anticorps. Ces complexes covalents diminuent fortement l'agrégation thermiques des protéines complexés et possèdent en outre d'excellentes propriétés fonctionnelles.

Malgré le faible nombre d'études concernant l'allergénicité des protéines chauffées en présence d'autres ingrédients, il est manifeste que des interactions avec d'autres molécules peuvent modifier la structure moléculaire et la capacité des protéines à se dénaturer et s'agréger par la chaleur. On peut donc légitimement supposer que des changements d'immunoréactivité pourraient découler de ces modifications. Citons simplement quelques exemples. La simple présence d'acides aminés peut soit accentuer soit diminuer la dénaturation/agrégation thermique des protéines, selon les conditions expérimentales et le type d'acide aminé [27,89–92]. Les sucres simples, si l'on excepte les réactions de Maillard citées dans la section précédente, stabilisent les protéines [92,93]. Les effets de stabilisation thermique des protéines par les acides aminés et les sucres sont connus depuis très longtemps et sont dus essentiellement à une augmentation de la tension

interfaciale de l'eau [94]. Des interactions protéines-peptides peuvent aussi conduire à une stabilisation thermique des protéines [95]. Il a été aussi montré que des interactions protéines-acides gras pouvait conduire à une modification de la structure secondaire de la β -lactoglobuline, à température ambiante ou après chauffage [96]. Tous les acides gras testés dans cette étude, oléate, butyrate et palmitate conduisaient après chauffage à un gain en hélices- α et une perte en feuillets- β par rapport à la protéine chauffée sans lipides, seul l'oléate ayant cet effet à 25 °C. Des interactions non spécifiques entre protéines et polysaccharides (essentiellement électrostatiques et hydrogènes) peuvent aussi conduire à des modifications conformationnelles des protéines et/ou des modifications des capacités d'agrégation de ces dernières, en général une diminution de l'agrégation [97,98]. Ces interactions protéines-polysaccharides conduisent à la formation de complexes macromoléculaires et, dans certains cas, à des gouttelettes liquides ou des vésicules géantes issues d'un phénomène de séparation de phase appelé coacervation complexe [99]. Le potentiel allergénique des protéines présentes dans ces entités structurales supramoléculaires est inconnu à l'heure actuelle.

3. Conclusion

Les traitements thermiques appliqués au cours des procédés de fabrication entraînent, dans une très grande majorité des cas, des modifications conformationnelles des protéines alimentaires pouvant conduire à leur agrégation. Les traitements thermiques peuvent ne pas modifier, diminuer ou augmenter l'immunoréactivité des protéines. Il n'y a donc pas de relations évidentes entre les modifications structurales induites par un chauffage et les modifications d'allergénicité constatées. Une augmentation de la température et du temps de chauffage conduit généralement à une plus grande réduction de l'allergénicité des protéines. Cependant, un chauffage trop important peut conduire à des réactions de Maillard, en particulier entre protéines et sucres et à une augmentation de l'allergénicité. L'effet des traitements thermiques sur les protéines est profondément modulé par la présence d'autres ingrédients, qui peuvent diminuer ou accentuer les modifications structurales qu'elles subissent. Il apparaît donc fondamental de tester le potentiel allergénique des protéines après traitements thermiques en présence des autres composants alimentaires. Dans l'idéal, les systèmes devraient être traités par un enchaînement d'opérations unitaires afin de mimer au mieux les procédés industriels. L'étude de mélanges complexes suppose au préalable une optimisation des méthodes immunologiques et biochimiques existantes, mais aussi une systématisation des études structurales aux niveaux moléculaires et microscopiques. Il s'agit donc à l'avenir de développer des approches transversales incluant des compétences dans les domaines clinique, biochimique, immunologique, biophysique et du génie des procédés.

Références

- [1] André F, André C, Colin L, Cacaraci F, Cavagna S. Role of new allergens and allergens consumption in the increased incidence of food sensitizations in France. *Toxicology* 1994;93:77–83.
- [2] Moneret-Vautrin DA, Kanny G. Hypersensibilité alimentaire. *Rev Prat* 1996;46:961–7.
- [3] Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Thévenin F. A population study of food allergen in France: a survey concerning 33 100 individuals. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:S87.
- [4] Moneret-Vautrin DA. Épidémiologie de l'allergie alimentaire et prévalence relative des trophallergènes en France. 41^e Journée Annuelle de Nutrition et Diététique. Hôtel-Dieu, Université Paris VI; 2001.
- [5] Rancé F, Kanny G, Dutau G, Moneret-Vautrin DA. Food allergens in children. *Arch Pediatr* 1999;6(suppl. 1):61S–6S.
- [6] Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Rancé F, Le Merdy P. Les allergènes alimentaires-Allergies associées et réactions croisées. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1997;3:316–24.
- [7] Sicherer SH. Manifestations of food allergy: evaluation and management. *Am Fam Physician* 1999;59:429–30.
- [8] Moneret-Vautrin DA. Vers une politique de santé en allergologie alimentaire. *Alim'Inter* 1998, 3, Juillet.
- [9] Wal JM. Assessment of allergic potential of (novel) foods. *Nahrung* 1999;43:168–74.
- [10] Dubuisson C, La Vieille S, Martin A. Allergies alimentaires : État des lieux et propositions d'orientations. Rapport de l'AFSSA, 2002.
- [11] Lee YH. Food-processing approaches to altering allergenic potential of milk-based formula. *J Pediatr* 1992;121:S47–50.
- [12] Qi XL, Holt C, McNulty D, Clarke DT, Brownlow S, Jones GR. Effect of temperature on the secondary structure of β -lactoglobulin at pH 6.7 as determined by CD and IR spectroscopy: a test of the molten globule hypothesis. *Biochem J* 1997;324:341–6.
- [13] Brownlow S, Cabral JHM, Cooper R, Flower DR, Yewdall SJ, Polikarpov I, et al. Bovine β -lactoglobulin at 1.8 Å resolution - still an enigmatic liocalin. *Structure* 1997;5:481–95.
- [14] McKenzie HA, Sawyer WH. Effect of pH on β -lactoglobulins. *Nature* 1967;214:1101–4.
- [15] Pantaloni D. Structure et changements de conformations de la β -lactoglobuline en solution [thèse]. Paris: université de Paris; 1965.
- [16] Rüegg M, Moor U, Blanc B. Hydration and thermal denaturation of β -lactoglobulin. A calorimetric study. *Biochim Biophys Acta* 1975; 400:334–42.
- [17] De Rham O, Chanton S. Role of ionic environment in insolubilization of whey protein during heat treatment of whey products. *J Dairy Sci* 1984;67:939–49.
- [18] Casal HL, Köhler U, Mantch HH. Structural and conformational changes of β -lactoglobulin B: an infrared spectroscopic study of the effect of pH and temperature. *Biochim Biophys Acta* 1988;957: 11–20.
- [19] Renard D. Étude de l'agrégation et de la gélification de protéines globulaires: Application à la β -lactoglobuline [thèse]. Nantes: université de Nantes; 1994.
- [20] Aymard P, Durand D, Nicolai T. The effects of temperature and ionic strength on the dimerisation of β -lactoglobulin. *Int J Biol Macromol* 1996;19:213–21.
- [21] Hoffmann MAM, van Mil PJJM. Heat-induced aggregation of β -lactoglobulin: Role of the free thiol group and disulfide bonds. *J Agric Food Chem* 1997;45:2942–8.
- [22] Bauer R, Hansen S, Øgendal L. Detection of intermediate oligomers, important for the formation of heat aggregates of β -lactoglobulin. *Int Dairy J* 1998;8:105–12.
- [23] Manderson GA, Creamer LK, Hardman MJ. Effect of heat treatment on the circular dichroism spectra of bovine β -lactoglobulin A, B and C. *J Agric Food Chem* 1999;47:3617–27.
- [24] Verheul M. Aggregation and gelation of whey proteins [thèse]. Université de Twente, Pays-Bas: Twente; 1999.

- [25] Lefevre T, Subirade M. Molecular structure and interaction of biopolymers as viewed by Fourier transform infrared spectroscopy: model studies on β -lactoglobulin. *Food Hydrocoll* 2001;15:365–76.
- [26] Edwards PJB, Jameson GB, Palmano KP, Creamer LK. Heat-resistant structural features of bovine β -lactoglobulin A revealed by NMR H/D exchange observations. *Int Dairy J* 2002;12:331–44.
- [27] Chabanon G. Effet des interactions β -lactoglobuline- β -alanine sur les cinétiques d'agrégation thermique et la structure moléculaire de la protéine [DEA]. Vandœuvre-lès-Nancy: INPL-ENSAIA; 2001.
- [28] Owusu RAK. A three-state heat-denaturation of bovine β -lactalbumin. *Food Chem* 1995;52:131–3.
- [29] Dzwolak W, Kato M, Shimizu A, Taniguchi Y. Comparative two-dimensional Fourier transform infrared correlation spectroscopic study on the spontaneous, pressure-, and temperature-enhanced H/D exchange in α -lactalbumin. *Appl Spectrosc* 2000;54:963–7.
- [30] Doi E, Kitabake N. Structure and functionality of egg proteins. In: Damodaran A, Paraf A, editors. *Food Proteins and their Applications*. New York: Marcel Dekker; 1997. p. 325–40.
- [31] Huntington JA, Stein PE. Structure and properties of ovalbumin. *J Chrom B* 2001;756:189–98.
- [32] Xiong YL. Structure-function relationships of muscle proteins. In: Damodaran A, Paraf A, editors. *Food Proteins and their Applications*. New York: Marcel Dekker; 1997. p. 341–92.
- [33] Pots AM, de Jongh HHJ, Gruppen H, Hamer RJ, Voragen AGJ. Heat-induced conformational changes of patatin, the major potato tuber protein. *Eur J Biochem* 1998;252:66–72.
- [34] Pots AM, ten Grotenhuis E, Gruppen H, Voragen AG, de Kruif KG. Thermal aggregation of patatin studied in situ. *J Agric Food Chem* 1999;47:4600–5.
- [35] Ralet MC, Guéguen J. Fractionation of potato proteins: Solubility, thermal coagulation and emulsifying properties. *Lebensm-Wissensch-Technol* 2000;33:380–7.
- [36] van Koningsveld GA, Gruppen H, de Jongh HH, Wijngaards G, van Boekel MA, Walstra P, et al. Effects of pH and heat treatments on the structure and solubility of potato proteins in different preparations. *J Agric Food Chem* 2001;49:4889–97.
- [37] Koppelman SJ, van Koningsveld GA, Knulst AC, Gruppen H, Pigman IG, de Jongh HHJ. Effect of heat-induced aggregation on the IgE binding of patatin (Sol t 1) is dominated by other potato proteins. *J Agric Food Chem* 2002;50:1562–8.
- [38] Koppelman SJ, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Hessing M, de Jongh HHJ. Heat-induced conformational changes of Ara h1, a major peanut allergen, do not affect its allergenic properties. *J Biol Chem* 1999;274:4770–7.
- [39] Utsumi S, Matsumura Y, Mori T. Structure-function relationships of soy proteins. In: Damodaran A, Paraf A, editors. *Food Proteins and their Applications*. New York: Marcel Dekker; 1997. p. 257–92.
- [40] Robert P, Mangavel C, Renard D. Infrared spectroscopy as applied to glycinin film and gel formation kinetics. *Appl Spectr* 2001;55:781–7.
- [41] Besler M, Steinhart H, Paschke A. Stability of food allergens and allergenicity of processed foods. *J Chromat B* 2001;756:207–28.
- [42] Taylor S, Lehrer SB. Principles and characteristics of food allergens. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1996;36(S):S91–S118.
- [43] Astwood JD, Leach JN, Fuchs RL. Stability of food allergens to digestion in vitro. *Nature Biotechnol* 1996;14:1269–73.
- [44] Gjesing B, Østerballe O, Schwartz B, Wahn U, Løweinstein H. Allergen-specific IgE antibodies against antigenic components in cow milk and milk substitutes. *Allergy* 1986;41:51–6.
- [45] Gall H, Kalveram K-M, Sick H, Sterry W. Allergy to heat-labile proteins α -lactalbumin and β -lactoglobulin in mare's milk. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1304–7.
- [46] Fiocchi A, Restani P, Riva E, Mirri GP, Bernardo L, Galli CL. Heat treatment modifies the allergenicity of beef and bovine serum albumin. *Allergy* 1998;53:798–802.
- [47] Quirce S, Marañón F, Umpiérrez A, de las Heras M, Fernández-Caldas E, Sastre J. Chicken serum albumin (Gal d5) is partially heat-labile inhalant and food allergen implicated in the bird-egg syndrome. *Allergy* 2001;56:754–62.
- [48] Mine Y, Zhang JW. Comparative studies on antigenicity and allergenicity of native and denatured egg white proteins. *J Agric Food Chem* 2002;50:2679–83.
- [49] Brenna O, Pompei C, Ortolani C, Pravettoni V, Farioli L, Pastorello EA. Technological processes to decrease the allergenicity of peach juice and nectar. *J Agric Food Chem* 2000;48:493–7.
- [50] Bauer X, Czuppo AB, Sander I. Heating inactivates the enzyme activity and partially inactivates the allergenic activity of Asp o 2. *Clin Exp Allergy* 1996;26:232–4.
- [51] Varjonen E, Björkstén F, Savolainen J. Stability of cereal allergens. *Clin Exp Allergy* 1996;26:436–43.
- [52] Vieths S, Jankiewicz A, Aulepp H, Hausteil D. Allergy to heated and processed foods. 8th International Paul Ehrlich Seminar, Arbeiten aus dem Paul-Ehrlich-Institut. Stuttgart: Gustav Fisher Verlag; 1997. p. 250–62.
- [53] Ballmer-Weber BK, Hoffman A, Wuthrich B, Luttkopf D, Pompei C, Wangorsch A, et al. Influence of food processing on the allergenicity of celery: DBPCFC with celery spice and cooked celery in patients with celery allergy. *Allergy* 2002;57:228–35.
- [54] Pearson RS. Potato sensitivity, and occupational allergy in housewives. *Acta Allergol* 1966;21:507–14.
- [55] Castells MC, Pascual C, Esteban MM, Ojeda JA. Allergy to white potato. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:1110–4.
- [56] Majamaa H, Seppälä U, Palosuo T, Turjanmaa K, Kalkkinen N, Reunala T. Positive skin and oral challenge responses to potato and occurrence of immunoglobulin E antibodies to patatin (Sol t 1) in infants with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:283–8.
- [57] 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.
- [58] Bleumink E, Young E. Identification of the atopic allergen in cow's milk. *Int Arch Allergy* 1968;34:521–43.
- [59] Mukoyama T, Baba M, Morita H, Miyamoto T, Kaminogawa S, Yamauchi K. Allergenicity of β -lactoglobulin in milk allergic children. *J Clin Immunol* 1977;9:227–30.
- [60] Kilshaw PJ, Heppel LMJ, Ford JE. Effects of heat treatment of cow's milk and whey on the nutritional quality and antigenic properties. *Arch Dis Child* 1982;57:842–7.
- [61] Kaminogawa S, Kumagai Y, Yamauchi K, Iwasaki E, Mukoyama T, Baba M. Allergic skin reactivity and chemical properties of allergens in two grades of lactose. *J Food Sci* 1984;4:529–35.
- [62] Høst A, Samuelsson E-G. Allergic reactions to raw, pasteurized, and homogenized/pasteurized cow milk: a comparison. *Allergy* 1988;43:113–8.
- [63] Matsuda T, Nakashima I, Kato Y, Nakamura R. Antibody response to haptenic sugar antigen: Immunodominancy of protein-lactose formed by amino-carbonyl reaction. *Mol Immunol* 1987;24:421–5.
- [64] Matsuda T, Ishiguro H, Ohkubo I, Sasaki M, Nakamura R. Carbohydrate binding specificity of monoclonal antibodies raised against lactose-protein maillard adducts. *J Biochem* 1992;111:383–7.
- [65] Werfel SJ, Cooke SK, Sampson HA. Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:292–300.
- [66] Prausnitz C, Küstner H. Studies on supersensitivity. *Centralb Bakteri* 1921;86:160–9.
- [67] Lombard C, de Blay F, Vonillot C, Thierry R. Evidence of enhanced allergenicity of shrimp proteins following heating. *Allergy* 1992;12:242–7.
- [68] Rosen JP, Selcow JE, Mendelson LM, Grodofski MP, Factor JM, Sampson HA. Skin testing with natural foods in patients suspected of having food allergies: is it a necessity. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:1068–70.

- [69] Carillo C, De Castro FR, Cuevas M, Caminero J, Cabrera P. Allergy to limpet. *Allergy* 1991;46:515–9.
- [70] Malanin K, Lundberg M, Johansson SGO. Anaphylactic reaction caused by neoallergens in heated pecan nut. *Allergy* 1995;50:988–91.
- [71] Berrens L. Neoallergens in heated pecan nut: products of Maillard-type degradation? *Allergy* 1996;51:277–8.
- [72] Nordlee JA, Taylor SL, Jones RT, Yunginger JW. Allergenicity of various peanut products as determined by RAST inhibition. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:376–82.
- [73] Chung S-Y, Champagne ET. Allergenicity of Maillard reaction products from peanut proteins. *J Agric Food Chem* 1999;47:5227–31.
- [74] Chung S-Y, Champagne ET. Association of end-product adducts with increased IgE binding of roasted peanuts. *J Agric Food Chem* 1999;49:3911–6.
- [75] Maleki SJ, Chung S-Y, Champagne ET, Raufman J-P. The effects of roasting on the allergenic properties of peanut proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:763–8.
- [76] Beyer K, Morrow E, Li X-M, Bardina L, Bannion GA, Burks AW, et al. Effects of cooking methods on peanut allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:1077–81.
- [77] Wal J-M. Structure des protéines impliquées dans les allergies alimentaires. *Cahiers Agricultures* 1996;5:403–13.
- [78] Moneret-Vautrin DA. Les allergènes alimentaires et leurs modifications par les technologies agro-alimentaires. *Cahiers Agricultures* 1997;6:21–9.
- [79] Sélo I, Clément G, Bernard H, Chatel J-M, Créminon C, Pelletre G, et al. Allergy to bovine β -lactoglobulin: specificity of human IgE to tryptic peptides. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1055–63.
- [80] Shin DS, Compadre CM, Maleki SJ, Kopper RA, Sampson H, Huang SK, Burks AW, Bannion GA. Biochemical and structural analysis of the IgE binding sites on Ara h1, an abundant and highly allergenic peanut protein. *J Biol Chem* 1998;273:13753–9.
- [81] Maleki SJ, Kopper RA, Shin DS, Park C-W, Compadre CM, Sampson H, et al. Structure of the major peanut allergen Ara h1 may protect IgE-binding epitopes from degradation. *J Immunol* 2000;164:5844–9.
- [82] Björkstén F, Halmepuro L, Hannuksela M, Lahti A. Extraction and properties of apple allergens. *Allergy* 1980;35:671–7.
- [83] Vieths S, Janek K, Aulepp H, Petersen A. Isolation and characterization of the 18-kDa major apple allergen and comparison with the major birch pollen allergen (Bet v 1). *Allergy* 1995;50:421–30.
- [84] Olszewski A, Pons L, Moutétié F, Aimone-Gastin I, Kanny G, Moneret-Vautrin DA, et al. Isolation and characterization of proteic allergens in refined peanut oil. *Clin Exp Allergy* 1998;28:850–9.
- [85] Zitouni N, Errahali Y, Metche M, Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Nicolas JP, et al. Influence of refining steps on trace allergenic protein content in sunflower oil. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:962–7.
- [86] Babiker EE, Hiroyuki A, Matsudomi N, Iwata H, Ogawa T, Bando N, et al. Affect of polysaccharide conjugation or transglutaminase treatment on the allergenicity and functional properties of soy proteins. *J Agric Food Chem* 1998;46:866–71.
- [87] Hattori M, Numamoto K-I, Kobayashi K, Takahashi K. Functional changes in β -lactoglobulin by conjugation with cationic saccharides. *J Agric Food Chem* 2000;48:2050–6.
- [88] Kobayashi K, Hirano A, Ohta A, Yoshida T, Takahashi K, Hattori M. Reduced immunogenicity of β -lactoglobulin by conjugation with carboxymethyl dextran differing in molecular weight. *J Agric Food Chem* 2001;49:823–31.
- [89] Santoro MM, Liu Y, Khan SMA, Hou L-X, Bolen DW. Increased thermal stability of proteins in the presence of naturally occurring osmolytes. *Biochemistry* 1992;31:5278–83.
- [90] Taneja S, Ahmad F. Increased thermal stability of proteins in the presence of amino acids. *Biochem J* 1994;303:147–53.
- [91] Rishi V, Anjum F, Ahmad F, Pfeil W. Role of non-compatible osmolytes in the stabilization of proteins during heat stress. *Biochem J* 1998;329:137–43.
- [92] Ueda T, Nagata M, Imoto T. Aggregation and chemical reaction in hen lysozyme caused by heating at pH 6 are depressed by osmolytes, sucrose and trehalose. *J Biochem* 2001;130:491–6.
- [93] Xie G, Timasheff SN. The thermodynamic mechanism of protein stabilization by trehalose. *Biophys Chem* 1997;64:25–43.
- [94] Lin TY, Timasheff SN. On the role of surface tension in the stabilization of globular proteins. *Protein Sci* 1996;5:372–81.
- [95] Barbeau J. Effet de fractions peptidiques sur la stabilité thermique de la β -lactoglobuline bovine [Ms.C]. Québec: université Laval, Canada; 1995.
- [96] Ikeda S, Foegeding EA, Hardin CC. Phospholipid/fatty acid-induced secondary structural changes in beta-lactoglobulin during heat-induced gelation. *J Agric Food Chem* 2000;48:605–10.
- [97] Schmitt C, Sanchez C, Desobry-Banon S, Hardy J. Structure and technofunctional properties of protein-polysaccharide complexes - A review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1998;38:689–753.
- [98] Doublier J-L, Garnier C, Renard D, Sanchez C. Protein-Polysaccharide Interactions. *Cur Opin Coll Interf Sci* 2000;5:184–96.
- [99] Schmitt C, Sanchez C, Lamprecht A, Renard D, Lehr CM, de Kruif KG, et al. Study of β -lactoglobulin-acacia gum complex coacervation by diffusing wave spectroscopy and confocal laser scanning microscopy. *Coll Surf B : Biointerf* 2001;20:267–80.