



Données récentes sur les propriétés immunoallergologiques des protéines laitières

Anne Moneret-Vautrin, G. Humbert, C. Alais, J. P. Grilliat

► To cite this version:

Anne Moneret-Vautrin, G. Humbert, C. Alais, J. P. Grilliat. Données récentes sur les propriétés immunoallergologiques des protéines laitières. *Le Lait*, 1982, 62 (617_618_619_620), pp.396-408. <hal-00928938>

HAL Id: hal-00928938

<https://hal.science/hal-00928938v1>

Submitted on 11 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

PROPRIETES BIOLOGIQUES

Données récentes sur les propriétés immunoallergologiques des protéines laitières

par

Anne MONERET-VAUTRIN*, G. HUMBERT**, C. ALAIS**
J. P. GRILLIAT*

Résumé

Le lait, par ses protéines, est le trophallergène le plus incriminé dans les allergies alimentaires de l'enfant, et le cinquième chez l'adulte. Son pouvoir immunogène est démontré par la constance d'une réponse immunologique chez le jeune nourrisson. Due au caractère hétérologue de ses protéines, l'antigénicité du lait existe à trois niveaux : celui des protéines natives, celui des produits de la digestion, celui des produits modifiés par la technologie : condensation, évaporation, conservation à l'état de poudre, chauffage, etc. Des travaux modernes remettent en cause la conception classique de l'importance des réactions de Maillard dans l'antigénicité. Les circonstances favorisant la sensibilisation aux protéines du lait ont trait aux particularités immunologiques de l'organisme, à celles de l'apport alimentaire, aux voies de sensibilisation, au rôle protecteur de l'allaitement, au rôle aggravant ou déclenchant de certaines affections intercurrentes. La multiplicité des diagnostics possibles lorsqu'il existe des symptômes à l'ingestion de lait, la difficulté de mise en

* Service de Médecine « D » (Pr J. P. Grilliat, Pr Ag. D. A. Moneret-Vautrin), Médecine Interne et Immunoallergologie, C.H.U. de Nancy-Brabois, route de Neufchâteau - 54500 Vandœuvre-lès-Nancy.

** Laboratoire de Biochimie Appliquée (Pr C. Alais), Université de Nancy I. B.P. 239 - 54506 Vandœuvre-lès-Nancy.

évidence de la réponse immuno-allergique ne doivent pas faire oublier que le problème est susceptible de se déplacer des protéines natives à des composés encore mal appréciés quant à leurs potentialités immunogènes, créées par les nouvelles technologies, ou à de possibles sensibilisations à des haptènes fixés sur ces protéines, contaminant le lait.

Mots clés

Lait - Bêtalactoglobuline - Alphalactalbumine - Caséine.
Antigénicité - Allergénicité - Modifications par digestion, par technologie.
Atopie - Apport excessif - Voies de sensibilisation - Allaitement.
Tests immunoallergologiques.

Titre abrégé

Immunoallergologie des protéines lactières.

Summary

MODERN APPROACH OF IMMUNOALLERGIC PROPERTIES OF MILK PROTEINS

Milk is the commonest allergen in pediatric food allergy (the fifth in adults) Immunologic potency is proved by the well established immunologic response in normal infants.

Heterologous cow's milk proteins exhibit antigenicity at three levels: native proteins, proteins modified by digestion, and proteins modified by technological processes: condensation, evaporation, drying, heating etc. Conceptions which are now prevailing question the alleged implication of Maillard's reactions in antigenicity. Numerous circumstances favourize hypersensitivity to cow's milk: immunologic peculiarities of the organism, protective role of breast-feeding, average of daily intakes, routes of sensitization, responsibility of arising illnesses like viral infections. The authors insist on the difficulties of the diagnosis of intolerance to cow's milk proteins a which require an immunoallergologic study. They emphasize the possibility of growing allergenicity, depending on new technological processes, and of sensitization to contaminating haptens, reacting with proteins.

Key words

Milk - Betalactoglobulin - Alphalactalbumin - Casein.
Antigenicity - Allergenicity - Modification by digestion, by technology.
Atopy - Excessive intake - Routes of sensitization - Breast-feeding -
Immunoallergic tests.

Run title

Immunoallergology of milk proteins.

INTRODUCTION

Parmi les aliments, le lait d'origine bovine constitue une des principales sources d'allergènes alimentaires : par ordre de fréquence, il est le premier trophallergène chez l'enfant, le cinquième chez l'adulte, après le poisson, l'œuf, les crustacés, le céleri. Les tableaux cliniques les plus fréquents sont, classiquement, de façon prédominante, digestifs : douleurs abdominales, diarrhée, vomissements. Chez l'adulte, il s'agit de symptômes fonctionnels, sans altération de la muqueuse digestive. Chez le nourrisson, ils traduisent une atteinte de la muqueuse du grêle allant jusqu'à l'atrophie villositaire totale (Hill *et al.*, 1979). Les symptômes extra-digestifs comportent le choc anaphylactique, l'urticaire ou l'œdème de Quincke, l'asthme, l'eczéma, et d'autres tableaux plus rares. Les points d'intérêt actuels sont :

1. Une meilleure connaissance des problèmes complexes de l'antigénicité des différentes protéines responsables de l'allergie alimentaire au lait.
2. Une meilleure évaluation des circonstances favorisant la sensibilisation.
3. Un affinement des méthodes de diagnostic.

L'ANTIGENICITE DES PROTEINES

L'antigénicité du lait de vache est liée au caractère hétérologue des protéines qui le constituent. Son importance est démontrée par le fait que, constamment, chez le nouveau-né normal, lui correspond une réponse immunologique, dans les 12 premiers jours de l'alimentation lactée. Les anticorps, de classe IgG, mis en évidence par différentes méthodes (précipitation, fixation du complément, hémagglutination) atteignent leur valeur maximale dès l'âge de 3 mois, restent stables jusqu'à 18 mois, puis déclinent (Lippard *et al.*, 1936 ; Gunther *et al.*, 1960 ; Kletter *et al.*, 1971). Cette réponse anticorps est physiologique : elle correspond au passage facile des protéines lactées à travers la muqueuse intestinale, perméable dans le jeune âge.

Le pouvoir immunogène des protéines du lait de vache est donc accentué. Il doit être étudié à 3 niveaux : celui des protéines natives, celui de leurs produits de digestion, celui des protéines modifiées par la technologie, allant du simple chauffage à des traitements plus complexes.

Antigénicité des protéines natives

Les protéines natives sont une vingtaine environ : les 4/5^e sont représentés par les caséines ; le reste, par les protéines solubles du

TABLEAU 1 - TABLE 1

Rôles respectifs des différentes protéines du lait dans l'allergie alimentaire au lait
(étude par test de dégranulation des basophiles humains)

Relative frequency of different proteins in food allergy to milk (studied by the human basophil degranulation test)

Adultes	Lait de vache	β -lactoglobuline	α -lactalbumine	Caséine	Lysozyme	Sérum albumine	Protéine de lactosérum
Adultes :							
1	+	—	—	—	+		+
2	—	+	—	—			
3	+	+	—	—			
4	—	—	—	—		—	
5	—	—	—	—			
6	—	—	—	—	—		
7	+	—	+	—			
8	+	+	+	—			
9	—	—	+	—		—	
10	+	—	—	+			
11	—	—	+	+			
Nourrissons :							
1	—	+	—	—	—	—	
2	+	—	—	—			
3	+	—	—	+			
4	+	+	—	—			
5		—	—	—			
6		+	—	—			
Total	8/15	6/17	4/17	3/17	1/3	0/3	1/1

L'antigène majeur est la β -lactoglobuline, suivie par l' α -lactalbumine, puis la caséine.

lactosérum : bétalactoglobuline, alpha-lactalbumine et sérumalbumine en représentent 77 %, les immunoglobulines 12 %, les protéoses-peptones 10 %, les protéines enzymatiques le restant.

Une activité antigénique est démontrée pour la caséine (PM = 20 000 à 24 000), la bétalactoglobuline (PM = 18 000), la sérumalbumine (PM = 69 000), l'alpha-lactalbumine (PM = 16 000). Cette dernière présente une grande parenté avec le lysozyme (PM = 14 000) retrouvé dans le blanc d'œuf. Certains cas d'allergie alimentaire au blanc d'œuf et au lait ressortent vraisemblablement d'une sensibilité à la séquence polypeptidique commune à l'alpha-lactalbumine et au lysozyme (une réaction croisée avec les médicaments contenant du lysozyme est également possible). Chez l'homme, l'antigène majeur est, de l'avis de différents auteurs, la bétalactoglobuline. En fait, l'étude immunologique montre que fréquemment les sujets sont sensibilisés à 2 voire 3 protéines différentes (Moneret-Vautrin et Grilliat, 1979) (tab. 1). La sérumalbumine bovine (SAB) est un antigène non négligeable, mis en évidence par les tests cutanés chez les enfants allergiques au lait. Sa séquence amino-acide est connue, ainsi que la structure tri-dimensionnelle. Wahn *et al.*, (1981), ont démontré l'existence de 4 sites antigéniques contre lesquels existent des IgE spécifiques. Contrairement au cas du poisson, l'allergénicité de la SAB dépend de la structure conformationnelle. Il n'y a pas de réactivité croisée avec l'albumine de rat ou de souris.

Modifications de l'antigénicité lors de la digestion

La digestion modifie l'antigénicité dans des sens tout à fait inverses selon les protéines considérées. Ainsi, les quatre sites spécifiques de la SAB sont dégradés facilement par la pepsine et la trypsine (Wahn *et al.*, 1981). Il paraît improbable que la digestion de la SAB démasque d'autres sites antigéniques (Wright et Rothberg, 1971). Effectivement, il est rare que le clinicien incrimine cette protéine dans les allergies au lait. Du reste, il n'est pas fréquent d'observer une allergie croisée avec la viande de bœuf, ce qui devrait être la règle en cas de sensibilisation à la SAB.

Par contre, la pepsine et la trypsine libèrent, à partir de la bétalactoglobuline, de nouveaux antigènes, comme l'ont démontré Haddad *et al.*, en 1979. Sur dix sujets présentant une allergie clinique au lait, seuls quatre sur dix présentaient des anticorps vis-à-vis du lait et de la bétalactoglobuline. Dans les 6 autres cas, la recherche d'anticorps vis-à-vis des produits de digestion peptique, ou peptique puis tryptique, a été positive. Il est intéressant de noter que trois de ces patients présentaient un asthme d'installation tardive, quelques heures après l'ingestion. Cependant, ces antigènes créés par la digestion ne paraissent pas avoir une grande importance pratique.

Modifications de l'antigénicité induites par la technologie

Des modifications de l'antigénicité induites par la technologie doivent être envisagées. On sait que ces traitements induisent des modifications variées des constituants glucidiques et protéiques : dénaturation, dégradation, interactions avec formation de nouveaux types de liaisons, en particulier dues à des réactions de Maillard (Adrian, 1972). La concentration élevée en lactose et la fragilité particulière des protéines du sérum rendent les produits laitiers (poudres de lait) extrêmement sensibles à la réaction de Maillard. Ainsi, évaporation, stérilisation, condensation, traitements U.H.T., sont responsables d'un blocage de la lysine de l'ordre de 5 à 15 %.

Or, Berrens, en 1971, a étudié la structure chimique de nombreux allergènes, constituant les squames, les plumes, les poussières de maison, certains trophallergènes comme la tomate, le lait, l'œuf. Il a montré que ces allergènes comportent tous des composés chimiques incluant les groupes N-substitués 1-amine-1 deoxy-2 cétose, produits par les réactions de Maillard. Il a avancé l'hypothèse que cette configuration chimique caractériserait l'allergénicité d'une molécule.

C'est pourquoi les traitements aboutissant à créer des réactions de Maillard, comme le chauffage, mais également le vieillissement des poudres de lait (Luquet *et al.*, 1980), ont été accusés d'augmenter l'allergénicité du lait. Bleumink et Young (1968), Bleumink (1970) ont soutenu cette hypothèse, en comparant, chez des sujets sensibilisés au lait, le pouvoir réactogène cutané de la bétalactoglobuline native et de la bétalactoglobuline couplée au lactose par chauffage : celle-ci se révèle 100 fois plus réactive que la première. On peut, cependant, remarquer que l'extrapolation d'un pouvoir réactogène (vis-à-vis d'un organisme déjà sensibilisé) à un pouvoir immunogène (vis-à-vis d'un organisme neuf) présente une difficulté méthodologique.

Cette conception est actuellement remise en cause par les travaux d'Anderson *et al.*, (1979), Campbell et Vier (1978) et de Mc Laughlan *et al.*, (1981), fondés sur l'étude d'un modèle expérimental de sensibilisation sur le cobaye. De la comparaison de diverses préparations lactées, il ressort, au contraire, que le produit chauffé 20 min à 110° C n'a plus aucune immunogénicité. La comparaison des laits entiers et en poudre montre que ces derniers sont moins allergisants. Enfin, les hydrolysats de caséine (comme le Prégestimil) présenteraient une innocuité totale. La mise au point de nouveaux produits laitiers, appelés « autogels », nécessite le recours à de semblables modèles expérimentaux, afin d'apprécier leur pouvoir immunogène (Legrand et Paul, 1977).

Cette nouvelle conception correspond mieux aux notations cliniques. En effet, le sujet allergique au lait ne signale pas de réactions

plus accentuées avec le lait chauffé. Bien au contraire, il incrimine davantage le lait cru. Il tolère, en général, le lait en poudre et les fromages. Lorsqu'il présente, inversement, des symptômes en relation avec la consommation de fromages fermentés, il ne s'agit pas le plus souvent d'une allergie aux protéines lactées, car il boit du lait sans incidents. Le diagnostic est une pseudo-allergie alimentaire par intolérance à la tyramine.

LES CIRCONSTANCES FAVORISANT LA SENSIBILISATION AUX PROTEINES LACTEES SONT NOMBREUSES

Elles ont trait aux particularités immunologiques de l'organisme, à celles de l'apport alimentaire, aux voies de sensibilisation, au rôle protecteur de l'allaitement, au rôle aggravant ou déclenchant de certaines affections intercurrentes.

a) L'ALLERGIE AUX PROTÉINES du lait de vache survient le plus souvent, comme toute allergie alimentaire, chez des sujets atopiques, c'est-à-dire ayant une programmation génétique à élaborer une grande quantité d'IgE, et à déclencher avec facilité une réponse allergique à IgE spécifique.

L'atopie est notée dans 85 % des cas d'allergie alimentaire. Le lait étant le premier trophallergène ingéré, l'allergie au lait est l'une des réponses les plus précoces du nourrisson atopique. La maturation du système immunologique local explique l'évolution spontanément régressive, aboutissant le plus souvent à la guérison des symptômes vers l'âge de 2 ans. Il est intéressant de noter que, de nombreuses années après, on peut mettre en évidence la persistance d'anticorps IgE au lait, en faible quantité, en utilisant un test sensible comme le test de dégranulation des basophiles humains (TDBH) (Gérard *et al.*, 1981), dans la moitié des cas (tab. 2). Dans certains cas, la réponse en anticorps allergiques se recrute dans les IgG STS (Short term sensitizing), mises en évidence par Parish (1982).

b) L'APPORT ALIMENTAIRE LACTÉ est souvent important : soit parce qu'il constitue le seul aliment, au début de la vie ; soit en raison de conditions psychologiques (régimes amaigrissants lacto-végétariens), ou liées à la profession (consommation accrue chez les ouvriers de l'industrie laitière, etc.).

c) L'ÉTUDE DES VOIES DE SENSIBILISATION revêt un intérêt particulier. Outre la classique voie digestive, signalons l'importance de l'inhalation. Elle représente, expérimentalement, une excellente voie de sensibilisation. Elle jouerait un rôle méconnu chez le nourrisson présentant, physiologiquement, des régurgitations. Le risque serait majoré chez les nourrissons nerveux et vomisseurs. L'anaphylaxie au lait inhalé pourrait expliquer certains cas de mort subite

TABLEAU 2 - TABLE 2

Etude de 6 cas d'allergie guérie au lait de vache : mise en évidence de la persistance des IgE spécifiques

Persistence of specific IgE clinical recovery, in 6 cases of food allergy

	Sexe	Age (ans)	Signes cliniques dans l'enfance	Prick	ID-R	TDBH	RAST	SL	Natif	IgE	Ingestion courante de lait
1	F	27	Allergie digestive	n.d.	+	+ CL — ST			—	92	oui
2	F	12	Allergie digestive	—	+	+ CL			—	286	oui
3	F	15	Eczéma + Allergie digestive	n.d.	+	— CL — ST	0	—	—	272	non
4	M	7	Eczéma constitutionnel	—	—	+ ST					oui
5	M	33	Eczéma + Allergie digestive	n.d.	n.d.	— CL — ST	0		—	100	oui
6	M	25	Allergie digestive	n.d.	—	n.d.		—	—	990	oui

Ces 6 sujets consultent pour :

1. Choc anaphylactique médicamenteux.
2. Pollinose.
3. Oedème de Quinke.
4. Rhinite allergique.
5. Eczéma constitutionnel.
6. Asthme et urticaire.

Prick = puncture épidermique.
 ID-R = intradermoréaction.
 TDBH = test de dégranulation des basophiles humains.
 RAST = radioallergo-sorbent-test.
 SL = sublingual.
 Natif = aliment natif.
 ST = sang total.
 CL = cellules lavées.
 n.d. = non déterminé.

chez le nourrisson (en effet, des études épidémiologiques ont confirmé que la mort subite est 2 fois moins fréquente chez les enfants nourris au lait maternel que chez les enfants recevant un lait industriel) (Deschamps, 1978). Chez l'adulte, l'inhalation de protéines lactées est réalisée dans certaines branches de l'industrie laitière (extraction des protéines du lactosérum) ou chez les sujets manipulant fréquemment des aliments lactés à usage vétérinaire. La sensibilisation conduit à un asthme professionnel (Moneret-Vautrin *et al.*, 1982). Une sensibilisation croisée est observable chez des techniciens de laboratoire, travaillant à la centrifugation de sang bovin.

La sensibilisation par contact cutané est exceptionnelle pour les protéines, mais il peut exister une dermite de contact aux protéines du lait chez des ouvriers des fromageries amenés à manipuler des fromages blancs de façon prolongée.

Enfin, exceptionnellement, une sensibilisation a pu être déclenchée par injections de protéines lactées à usage thérapeutique (protéines lactées utilisées autrefois par voie intra-veineuse pour le traitement de l'ulcère gastrique, et lysozyme, en forme orale ou injectable).

d) LE ROLE DE L'ALLAITEMENT MATERNEL est fondamental dans la prévention de l'allergie aux protéines de lait de vache. Le nourrisson allaité par sa mère exclusivement n'entre pas en contact avec les PLV à dose importante. Celui qui bénéficie d'une alimentation mixte (lait maternel et lait d'origine bovine) est protégé par des anticorps maternels anti-bétalactoglobulines, présents dans le colostrum. Les IgA sécrétoires contribuent à empêcher le passage de la bétalactoglobuline à travers la muqueuse du nourrisson. D'autre part, le lait maternel, si la mère boit du lait, contient des traces de bétalactoglobuline et de protéines lactées en général. On peut faire l'hypothèse que ces traces d'antigènes informent le système immunologique local du nourrisson (G.A.L.T.*), et l'orientent vers une réponse immunologique particulière de tolérance. Cette réponse fera que la prise ultérieure de lait de vache, en grande quantité, sera bien tolérée.

e) LE ROLE D'AFFECTIONS INTERCURRENTES DANS LA SENSIBILISATION DU LAIT fait l'objet d'un assez large consensus. Une gastro-entérite virale est fréquemment notée dans les 2 mois précédant les signes cliniques, et on invoque essentiellement l'altération de la muqueuse digestive. Il est moins connu que chez l'adulte des infections virales peuvent entraîner la réapparition d'une allergie alimentaire au lait

* G.A.L.T. : Gut Associated Lymphoid Tissue.

guérie. Nous en avons observé un cas, dû à une mononucléose infectieuse sérieuse. L'action serait une stimulation du système immunitaire provoquant une réascension des anticorps, ou une réaccoutumance d'une hypersensibilité retardée.

LE DIAGNOSTIC D'ALLERGIE AU LAIT RESTE DIFFICILE

Sur le plan différentiel, il faut éliminer une intolérance au lactose, par déficit congénital ou acquis, en dissaccharidases ; une fausse allergie alimentaire, par intolérance à l'histamine ou à la tyramine de fromages fermentés, de pâtes cuites, comme le gruyère, ou une intolérance au nitrite de sodium (anti-oxydant présent en quantités élevées dans des fromages importés). Il faut rechercher une allergie à un contaminant, tel que la Pénicilline dont la persistance à l'état de résidus pénicilloyl fixés sur l'albumine est remarquable, comme l'ont montré les travaux de Wahl (1980) ; et distinguer le problème du dégoût psychologique, provoquant des manifestations considérées comme du ressort d'une allergie digestive. Ce dernier cas peut, du reste, être dû à un conditionnement négatif né, dans l'enfance, de l'inconfort d'une authentique allergie au lait.

Les méthodes de diagnostic sont multiples et l'ordre des investigations complexes ne peut être abordé ici (Moneret-Vautrin et Grilliat, 1982). Parmi tous les tests proposés, les tests cutanés (prick-tests et intradermo-réactions) gardent une bonne valeur indicative. En cas de positivité, ils incitent à entreprendre la recherche d'IgE spécifiques par le RAST ou le test de dégranulation des basophiles humains (tab. 3). L'intolérance aux protéines du lait de vache (I.P.L.V.) du nourrisson bénéficie, de surcroît, du test de transformation lymphoblastique (TTL) et du test d'inhibition de migration leucocytaire (TIML). Les tests de provocation ont une place importante pour confirmer la réelle responsabilité de l'allergie mise en évidence, sur le plan biologique, dans les troubles cliniques. Enfin, l'élimination doit entraîner la guérison.

CONCLUSION

L'allergie aux protéines du lait revêt un renouveau d'actualité. La multiplicité des antigènes possibles, l'évolution variable et encore mal connue du pouvoir immunogène de chaque protéine en fonction de la digestion ou des traitements technologiques, posent certains problèmes au chimiste et à l'allergologue au niveau expérimental.

TABLEAU 3 - TABLE 3

Place de différents tests dans le diagnostic de l'allergie alimentaire
au lait de vache

*Usefulness prick tests, RAST, HBDT and challenges for diagnosis of intolerance
to cow's milk proteins*

	Positif	Total des tests	Critère de positivité
Tests cutanés :			
Prick	1	8	$d_0 \geq 5 \text{ mm}$
ID-R	12	20	$d_0 \geq 10 \text{ mm}$
Laboratoire :			
TDBH	27	87	dégranulation $\geq 30 \%$
RAST	4	9	(pour n basophiles ≥ 30)
Provocation :			
SL	2	6	{ apparition des symptômes
Natif	3	9	
Inh.	1	1	

Prick = puncture épidermique.

ID-R = intradermoréaction.

TDBH = test de dégranulation des basophiles humains.

RAST = radioallergo-sorbent-test.

SL = sublingual.

Natif = aliment natif.

Inh. = inhalation.

Ces difficultés de base se croisent à celles qui naissent de tous les facteurs de variabilité, ayant trait à l'organisme : particularités du terrain allergique, de l'âge, de l'apport antigénique, des voies de sensibilisation, du rôle d'affections virales intercurrentes, de celui (protecteur) de l'allaitement maternel.

Au niveau du diagnostic, une méthodologie se dessine, fondée sur différents tests immunologiques, appuyés (chez le nourrisson) par l'étude de la muqueuse intestinale.

L'utilisation extensive des produits laitiers dans l'alimentation humaine, l'apparition de nouveaux produits issus de technologies actuelles, doivent rendre vigilants, de façon à être en mesure d'évaluer les possibles implications d'un pouvoir immunogène inattendu, sur la santé : soit qu'il apparaisse relié à une modification de la structure allergénique, soit qu'il soit en relation avec un haptène contaminant le lait.

Bibliographie

- ADRIAN (J.) (1972). — La réaction de Maillard vue sous l'angle nutritionnel. II. Comportement des matières alimentaires. *Ind. Aliment. Agric.*, 12, 1713-1720.
- ANDERSON (K. J.), MAC LAUGHLAN (P.) and COOMBS (R. R. A.) (1979). — Anaphylactic sensitivity of Guinea-pigs drinking different preparations of cows milks and infant formulae. *Clin. Exp. Immunol.*, 35, 454-461.
- BERRENS (L.) (1971). — The chemical classification of atopic allergens: an attempt at integration. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 41, 186-198.
- BLEUMINK (E.) and YOUNG (E.) (1968). — Identification of the atopic allergen in cow's milk. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 34, 521-534.
- BLEUMINK (E.) (1970). — Food allergy. The chemical nature of the substances eliciting symptoms. *World Rev. Nutr. Diet.*, 12, 505-570.
- CAMPBELL (S. G.) and VIER (E. J.) (1978). — The immunogenicity of milk from various species for the Guinea-pig. *Clin. Exp. Immunol.*, 33, 514-518.
- DESCHAMPS (J. P.) (1978). — Allaitement maternel. Communication aux Journées « Alimentation de l'enfant normal », Monaco, 23-26 avril.
- GÉRARD (H.), LEGRAS (B.) et MONERET-VAUTRIN (D. A.) (1981). — Le test de dégranulation des basophiles humains (T.D.B.H.). Intérêt d'une leucoconcentration et du calcul statistique appliqué au taux de dégranulation. *Pathol. Biol.*, 29, 137-142.
- GUNTHER (M.), CHEEK (R.), MATTHEWS (R. H.), PARISH (W. E.) and COOMBS (R. R. A.) (1960). — The level of antibodies to the proteins of cow's milk in the serum of normal human infants. *Immunology*, 3, 296-306.
- HADDAD (Z. H.), KALRA (V.) and VERMA (S.) (1979). — IgE antibodies to peptic and peptic-tryptic digests of betalactoglobulin: significance in food hypersensitivity. *Ann. Allergy*, 42, 368-371.
- HILL (D. J.), DAVIDSON (G. P.), CAMERON (D. J. S.) and BARNES (G. L.) (1979). — The spectrum of cow's milk allergy in childhood. *Acta Paediatr. Scand.*, 68, 847-852.
- KLETTER (B.), GERY (I.), FREIER (S.) and DAVIES (A. M.) (1971). — Immune responses of normal infants to cow milk. I. Antibody type and kinetics of production. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 40, 556-566.
- LEGRAND (C.) et PAUL (R.) (1977). — Produits lactés en forme de gel et leur procédé de fabrication. Brevets Français, n° 2 345 936, n° 2 345 937 et n° 2 347 890.
- LIPPARD (V. W.), SCHLOSS (O. M.) and JOHNSON (P. A.) (1936). — Immune reactions induced in infants by intestinal absorption of incompletely digested cow's milk proteins. *Am. J. Dis. Child.*, 51, 62-68.
- LUQUET (F. M.), BOUDIER (J. F.) et VINCENT (J. P.) (1980). — Note à propos du vieillissement des poudres. *Lait*, 60, 295-297.
- MAC LAUGHLAN (P.), ANDERSON (K. J.) and COOMBS (R. R. A.) (1981). — An oral screening procedure to determine the sensitizing capacity of infant feeding formulae. *Clin. Allergy Appl. Immunol.*, 11, 311-318.
- MONERET-VAUTRIN (D. A.) et GRILLIAT (J. P.) (1979). — Importance relative des divers constituants du lait dans l'allergie alimentaire. *Cah. Nutr. Diét.*, 14, 237-240.
- MONERET-VAUTRIN (D. A.) et GRILLIAT (J. P.) (1982). — Vraies et fausses allergies alimentaires. *Rev. Prat.*, 32, 1537-1549.

- MONERET-VAUTRIN (D. A.), PUPIL (P.), COURTINE (D.) et GRILLIAT (J. P.) (1982). — Asthme professionnel aux protéines du lactosérum. Communication au 4^e Séminaire du G.R.E.P.A., Pont-à-Mousson, 6-7-8 mai.
- PARISH (W. E.) (1982). — IgE anaphylactiques (IgG-STs) dans l'allergie alimentaire. In « Rapport des V^{es} Journées Franco-Britanniques d'Asthmologie », Montpellier, 25-26 février 1981, Ed. by Laboratoires Boehringer-Ingelheim, Reims.
- SCHEINMANN (P.), GENDREL (D.), CHARLAS (J.) and PAUPE (J.) (1976). — Value of lymphoblast transformation test in cow's milk protein intestinal intolerance. *Clin. Allergy*, 6, 515-521.
- WAHL (J. M.) (1980). — Enzymatic unmasking for antibodies of penicilloyl residues bound to albumin. *Biochem. Pharmacol.*, 29, 195-199.
- WAHN (U.), PETERS (T.) and SIRAGANIAN (R. P.) (1981). — Allergenic and antigenic properties of bovine serum albumin. *Mol. Immunol.*, 18, 19-28.
- WRIGHT (R. N.) and ROTHBERG (R. M.) (1971). — The reactions of pepsin and tryptic digestion products of bovine serum albumin with antisera from rabbits ingesting this protein. *J. Immunol.*, 107, 1410-1418.
-