



## 7. Évaluation de l'allergénicité potentielle (protéines) dans les aliments dérivés de plantes à ADN recombiné

### Allergies alimentaires

Les allergies alimentaires sont des troubles déclenchés par un produit ou un ingrédient alimentaire qui, habituellement, n'engendre pas de tels effets, eux-mêmes provoqués par une réaction anormale du système immunitaire à une ou plusieurs protéines spécifiques présentes dans l'alimentation. Les véritables allergies alimentaires peuvent mettre en jeu plusieurs types de réponses immunitaires (Sampson et Burks, 1996).

Les allergies alimentaires les plus courantes sont induites par des anticorps qui sont des immunoglobulines de classe E (IgE) spécifiques d'un allergène<sup>21</sup>. Les réactions induites par des IgE sont dites d'hypersensibilité immédiate car les symptômes apparaissent entre quelques minutes et quelques heures après l'ingestion de l'aliment incriminé. Les IgE peuvent induire des allergies au pollen, aux spores des moisissures, aux pellicules de la peau des animaux, au venin d'insectes et à d'autres stimuli présents dans l'environnement ainsi qu'à l'alimentation. Les réactions induites par des IgE affectent peut-être 10 à 25% de la population des pays développés (Mekori, 1996).

Les allergies d'origine alimentaire forment une faible fraction des maladies allergiques, puisqu'elles touchent moins de 2,5% de la population dans les pays développés. Les nourrissons et les jeunes enfants sont plus fréquemment sujets à des allergies alimentaires induites par des IgE que les adultes; la prévalence parmi les enfants âgés de moins de trois ans peut atteindre 5 à 8% (Bock, 1987; Sampson, 1990a).

Les véritables allergies alimentaires incluent aussi des réactions à médiation cellulaire qui font intervenir des lymphocytes sensibilisés localisés dans des tissus, plutôt que des anticorps (Sampson, 1990). Dans les réactions induites par des cellules, l'apparition des symptômes se produit plus de huit heures après l'ingestion de l'aliment. Le rôle des aliments dans les réactions à médiation cellulaire n'est pas encore établi avec certitude (Burks and Sampson, 1993) mais la maladie coeliaque<sup>22</sup>, également connue sous le nom d'entéropathie d'intolérance au gluten, affecte une personne sur 300 à 3 000, selon sa localisation géographique. Les allergies alimentaires, induites par l'IgE et l'entéropathie d'intolérance au gluten sont traitées par des régimes qui proscrivent la consommation de certains aliments. Comme dans les deux cas, le seuil de déclenchement est une dose faible, il convient de se montrer très prudent pour prescrire des régimes sans danger et efficaces.

La Commission du Codex Alimentarius a publié une liste des aliments allergisants (associés à des réactions induites par l'IgE) les plus courants à l'échelle mondiale, liste qui comprend l'arachide, le soja, le lait, les œufs, les poissons, les crustacés, le blé et les noix portées par des arbres. Ces denrées fréquemment allergènes sont à l'origine de plus de 90% de toutes les réactions allergiques modérées à aiguës aux aliments, bien que de nombreuses publications aient mis en évidence plus de 160 produits alimentaires capables de causer des réactions allergiques sporadiques (Hefle *et al.*, 1996).

Les réactions allergiques aux fruits et légumes frais, qui comprennent le «syndrome d'allergie orale» sont également assez répandues (Parker *et al.*, 1990) mais ces aliments ne

<sup>21</sup> L'immunoglobuline E (IgE) est un anticorps protéique qui reconnaît un allergène. Elle circule dans le sang et se fixe à la surface de cellules spécifiques (basophiles et mastocytes). La liaison entre une IgE présente à la surface d'une de ces cellules et un allergène provoque la sécrétion de médiateurs chimiques qui déclenchent les symptômes associés aux réactions allergiques.

<sup>22</sup> L'entéropathie par intolérance au gluten est un syndrome de malabsorption caractérisé, entre autres, par la maigreur, l'anémie, la diarrhée et les douleurs osseuses.

Tableau 7.1. Séquences de protéines allergènes d'origine végétale<sup>1</sup>

Espèce	Nom commun	Allergène	Synonyme/fonction	Accession <sup>2</sup>
<i>Arachis hypogea</i>	arachide	Ara h 1	Clone P41b	L34402
			Clone 5A1	L33402
			Clone P17	L38853
		Lectine d'arachide	Agglutinine	S14765
<i>Bertholletia excelsa</i>	Noix du Brésil	Ber e 1	albumine 2S (gène BE2S1)	X54490
<i>Brassica juncea</i>	Moutarde d'Inde	Bra j 1E-L	albumine 2S grande chaîne	S35592
		Bra j 1E-S	albumine 2S petite chaîne	S35591
<i>Carica papaya</i>	Papaye	Papaïne		M15203
<i>Glycine max</i>	Soja	Glycinine	Sous-unité A1aBx	X02985
			Sous-unité A2B1a	Y00398
			Sous-unité A3B4	M10962
			Sous-unité G1	X15121
			Sous-unité G2	X15122
			Sous-unité G3	X15123
		béta-Conglycinine	Sous-unité alpha	X17698
			Sous-unité CG4	S44893
		Lectine de soja	Agglutinine de soja	K00821
		Inhibiteur de trypsine Kuntz	Sous-type KTi-s	X80039
			Sous-type KTi -a	X64447
			Sous-type KTi -b	X64448
<i>Hordeum vulgare</i>	orge	Hor v 1	alpha-amylase/trypsin inhibitor	S26197
		Hor v 1	Inhibiteur alpha-amylase/trypsine	P32360
<i>Malus domestica</i>	pomme	Mal d 1	Profiline	X83672
<i>Oryza sativa</i>	riz	RAP	Protéine allergène du riz	X66257
		RAG1	allergène 1 du riz	D11433
		RAG2	allergène 2 du riz	D11434
		RAG5	allergène 3 du riz	D11430
		RAG14	allergène 14 du riz	D11432
		RAG17	allergène 17 du riz	D11431
<i>Phaseolus vulgaris</i>	haricot	PR-1	Protéine reliée à la pathogénèse PR1	S11929
		PR-2	Protéine reliée à la pathogénèse PR2	S11930
<i>Sinapis alba</i>	Moutarde blanche	Sin a 1.1	Inhibiteur albumine 2S/amylase	S54101
		Sin a 1.2	Inhibiteur albumine 2S/amylase	PC1247
<i>Triticum aestivum</i>		WGA	Agglutinine A du germe de blé	M25536
		WGA	Agglutinine D du germe de blé	M25537
<i>Triticum durum</i>	Blé dur	WGA	Agglutinine du germe de blé	J02961
<i>Triticum turgidum</i>	blé poulard	Allergène 16K	Inhibiteur de l'alpha-amylase	S19296

<sup>1</sup> Adaptation de Metcalfe et al. (1996).<sup>2</sup> Bases de données du domaine public: GenBank/EM BL/Genpept ver 86.0, SWISSPROT ver 30, PIR ver 41.

figurent pas sur la liste de la Commission du Codex alimentarius d'une part parce que les symptômes sont généralement modérés et limités à la région oro-pharyngée et d'autre part parce que les allergènes sont thermolabiles et ne résistent pas à la digestion. La liste mentionne aussi des céréales renfermant du gluten (blé, seigle, orge, avoine et épeautre) qui sont impliquées dans l'étiologie de l'entéropathie d'intolérance au gluten. Le tableau 2 présente une synthèse des séquences de protéines allergéniques contenues dans les aliments d'origine végétale, avec leurs numéros d'ordre pour retrouver les séquences dans les bases de données pertinentes.

Presque tous les allergènes alimentaires sont des protéines, bien que d'autres substances alimentaires, telles les haptènes<sup>23</sup> puissent intervenir dans le processus allergique. De même, les protéines de la prolamine du blé, du seigle, de l'orge, etc. contribuent au déclenchement de l'entéropathie d'intolérance au gluten. Si les plantes cultivées qui servent à la production de denrées de base contiennent des milliers de protéines différentes, relativement peu d'entre elles sont allergisantes. La répartition de ces protéines varie entre les différentes parties de la plante et peut être influencée par des facteurs de l'environnement, comme le climat et l'exposition aux maladies. Les techniques de sélection classiques suppriment ou augmentent la diversité des protéines présentes dans l'approvisionnement vivrier, mais elles ont eu peu ou pas d'effet sur le pouvoir allergisant de nos principaux aliments.

## Allergénicité potentielle des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné

L'allergénicité potentielle est à prendre en considération quand des protéines sont introduites dans le régime alimentaire par des produits dérivés de plantes à ADN recombiné, surtout s'il n'existe pas d'historique de leur consommation, si la source ne peut pas être facilement identifiée ou s'il s'agit de versions recombinées de protéines provenant de sources différentes. La méthode actuelle d'évaluation de l'allergénicité est présentée à l'Annexe sur l'Évaluation de l'allergénicité potentielle de la Directive du Codex (présentée à l'Annexe 2 du présent document). Comme il n'existe pas de méthodes définitives qui permettent de prédire la relation d'une réaction allergique chez l'homme avec une protéine nouvellement exprimée, le Codex recommande d'utiliser une approche au cas par cas, progressive et intégrée pour évaluer l'allergénicité potentielle des protéines nouvellement exprimées. Cette approche, reproduite dans son intégralité dans les passages qui suivent, prend en compte les preuves provenant de différents types d'information et de données, car aucun critère n'est à lui seul suffisamment prédictif.

La Directive du Codex décrit les méthodes d'évaluation de l'allergénicité, non seulement dans l'Annexe (voir plus haut), mais aussi dans les paragraphes 41 à 43 qui sont mieux explicités ci-dessous.

## Stratégie d'évaluation de l'allergénicité

Les étapes initiales de l'évaluation de l'allergénicité potentielle de toute protéine nouvellement exprimée consistent à déterminer l'origine de la protéine introduite; toute similitude significative entre la séquence d'acides aminés de la protéine et celle des allergènes connus; ses propriétés structurales, y

<sup>23</sup> Les haptènes sont de petites molécules susceptibles d'interagir avec les protéines du corps ou des protéines de l'alimentation et de rendre ces protéines allergisantes.

**DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 41.** Quand la ou les protéine(s) résultant du gène inséré est présente dans les aliments, son allergénicité potentielle devrait être évaluée dans tous les cas. Une approche au cas par cas, progressive et intégrée utilisée dans l'évaluation de l'allergénicité potentielle de(s) nouvelle(s) protéine(s) exprimée(s) devrait reposer sur divers critères utilisés en combinaison (puisque aucun critère n'est à lui seul suffisamment prédictif pour l'allergénicité ou la non-allergénicité). Comme indiqué au paragraphe 20, les données devraient être obtenues avec des méthodes scientifiques solides. Une présentation détaillée des points à considérer se trouve dans l'Annexe 1 au présent document.

**DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 42.** Les nouvelles protéines exprimées dans les aliments dérivés de plantes à ADN recombiné devraient être évaluées pour tout rôle éventuel dans l'activation d'entéropathies de sensibilité au gluten si le matériel génétique exprimé est obtenu à partir de blé, seigle, orge, avoine, ou de graines de céréales apparentées.

**DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 43.** Le transfert de gènes issus d'aliments communément allergéniques et à partir d'aliments connus pour induire l'entéropathie de sensibilité au gluten chez les sujets sensibles devrait être évité à moins que ne soit documenté le fait que le gène en question ne code pas pour un allergène ou pour une protéine impliquée dans l'entéropathie de sensibilité au gluten.

## Encart 7.1. Principaux paramètres utilisés dans les évaluations de l'allergénicité

**Source de la protéine**

En tant qu'élément de données étayant la sécurité sanitaire des aliments issus de plantes à ADN recombiné, l'information devrait décrire tout cas d'allergénicité associée à l'organisme donneur. Les sources allergisantes de gènes seraient définies comme les organismes pour lesquels il existe une preuve raisonnable qu'ils causent des réactions allergiques médiées par les IgE suite à des expositions par la voie orale, respiratoire ou cutanée. Connaître la source de la protéine introduite permet d'identifier les outils et les données pertinents à considérer pour l'évaluation de l'allergénicité. Ceux-ci comprennent: la disponibilité de sérum à des fins de criblage; le type, la gravité et la fréquence des réactions allergiques documentées; les caractéristiques structurelles et la séquence des acides aminés; les propriétés physicochimiques et immunologiques (le cas échéant) des protéines allergéniques connues provenant de cette source.

**Homologie de la séquence d'acides aminés**

L'objectif de la comparaison des homologies de séquence est d'évaluer à quel point la structure d'une protéine nouvellement exprimée est similaire à celle d'un allergène connu. Cette information peut indiquer si cette protéine a un potentiel allergénique. Les recherches de l'homologie de séquence en comparant la structure de toute protéine nouvellement exprimée avec tous les allergènes connus devraient être effectuées. Ces recherches devraient être menées en utilisant différents algorithmes tels que FASTA ou BLASTP<sup>24</sup>, afin de prédire toute similitude structurelle générale. Des stratégies, telles que des recherches par étapes de segments d'acides aminés contigus identiques peuvent être effectuées pour déterminer les séquences qui peuvent constituer des épitopes linéaires. La taille des segments d'acides aminés contigus recherchée devrait être fondée sur une base scientifique justifiée en vue de minimiser la possibilité d'obtenir de faux négatifs ou de faux positifs<sup>25</sup>. Pour obtenir des résultats biologiquement pertinents, il faudrait adopter des méthodes de recherche et d'évaluation validées.

La réactivité croisée des IgE entre une protéine nouvellement exprimée et un allergène connu devrait être considérée comme possible quand il y a plus de 35% d'identité pour un segment de 80 acides aminés ou plus (FAO/OMS 2001) ou selon un autre critère scientifiquement justifié. Toutes les informations résultant de la comparaison de l'homologie de séquence entre la protéine nouvellement exprimée et les allergènes connus devraient être rapportées pour permettre une évaluation scientifiquement fondée au cas par cas.

Les recherches d'homologie de séquence ont certaines limites. En particulier, les comparaisons se limitent aux séquences d'allergènes connus se trouvant dans les banques de données accessibles au public et la littérature scientifique. Il y a également des limites dans la capacité de ces comparaisons à détecter des épitopes non contigus capables de se fixer eux-mêmes spécifiquement aux anticorps IgE.

Un résultat négatif d'homologie de séquence indique que la protéine nouvellement exprimée n'est pas un allergène connu et qu'elle

n'est pas susceptible d'avoir une réactivité croisée avec des allergènes connus. Un résultat indiquant l'absence d'une homologie de séquence significative devrait être pris en compte avec l'ensemble des autres données découlant de cette stratégie lorsqu'on évalue le potentiel allergénique de protéines nouvellement exprimées. Des études approfondies devraient être menées lorsque cela s'avère nécessaire (voir aussi plus loin Dépistage avec des sérums ciblés). Un résultat positif d'homologie de séquence indique que la protéine nouvellement exprimée est susceptible d'être allergénique. Si le produit devait être considéré plus avant, il devrait être évalué au moyen de sérum provenant des personnes sensibles à la source allergénique identifiée.

**Résistance à la pepsine**

La résistance à la digestion par la pepsine a été observée pour différents allergènes alimentaires; il existe donc une corrélation entre la résistance à la digestion par la pepsine et le potentiel allergénique<sup>26</sup>. Par conséquent, la résistance d'une protéine à la dégradation en présence de pepsine sous les conditions appropriées indique qu'il faut mener une analyse plus poussée pour déterminer si la protéine nouvellement exprimée est allergénique. L'établissement d'un protocole de dégradation de la pepsine cohérent et bien validé pourrait améliorer l'utilité de cette méthode. Cependant, il faudrait prendre en compte le fait que l'absence de résistance à la pepsine n'exclut pas que la protéine nouvellement exprimée puisse être un allergène avéré. Bien que le protocole de résistance à la pepsine soit fortement recommandé, il est reconnu que d'autres protocoles de sensibilité aux enzymes existent. Ces autres protocoles peuvent être utilisés lorsque les justifications adéquates sont apportées<sup>27</sup>.

**Dépistage avec des sérums ciblés**

Pour les protéines provenant d'une source allergénique connue, ou qui ont une homologie de séquence avec un allergène connu, des tests immunologiques devraient être effectués lorsque les sérums existent. Les sérums de personnes qui ont une allergie cliniquement reconnue à la source de protéine peuvent être utilisés pour tester la fixation spécifique de la protéine aux anticorps de la catégorie IgE dans des essais *in vitro*. La question critique pour de tels essais sera la disponibilité de sérums humains provenant d'un nombre suffisant de personnes<sup>28</sup>. De plus, la qualité des sérums et la procédure d'essai doivent être normalisées pour donner un résultat de test valide. Pour les protéines provenant de sources non connues pour être allergéniques et qui ne présentent pas d'homologie de séquence avec un allergène connu, un criblage ciblé de sérum, peut être envisagé lorsque ces tests, tels que décrits au paragraphe qui suit, sont disponibles.

Dans le cas d'une protéine nouvellement exprimée dérivée d'une source allergénique connue, un résultat négatif lors d'essais immunologiques *in vitro* ne doit pas être considéré comme suffisant, mais devrait inciter à mener des essais supplémentaires, tels que le recours possible à des tests cutanés et à des protocoles *ex vivo*<sup>29</sup>. Un résultat positif de tels tests indiquerait un potentiel allergène.

<sup>24</sup> FASTA est un logiciel qui utilise la méthode de W. Pearson et D. Lipman (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85: 2444–2448, 1988) pour rechercher des similitudes entre une séquence (séquence requête) et un groupe quelconque de séquences (séquence banque de données) (<http://fasta.bioch.virginia.edu/>). Le programme BLAST (basic local alignment search tool) utilise une stratégie fondée sur la correspondance entre les fragments de séquence, au moyen d'un modèle statistique puissant mis au point par S. Karlin et S. Altschul (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87: 2264–2268, 1990), pour trouver les meilleurs alignements locaux. BLASTP est le programme BLAST du NCBI pour comparer

une séquence de protéines (séquence requête) et une séquence de protéines de la banque de données. Le programme original BLAST a été développé au NCBI (<http://www.ncbi.nih.gov/BLAST/>). Un logiciel distinct, du nom de WU-BLAST est disponible à l'Université de Washington (<http://blast.wustl.edu/>).

<sup>25</sup> On reconnaît que la consultation FAO/OMS 2001 a suggéré de faire passer de 8 à 6 acides aminés les recherches de segments identiques. Plus la séquence de peptides utilisée dans la comparaison progressive est petite, plus il est vraisemblable d'obtenir des faux positifs et, inversement, plus la

compris, sans s'y limiter, sa sensibilité à la dégradation enzymatique; et sa stabilité à la chaleur et/ou aux traitements enzymatique et acide.

Comme aucun test unique ne peut prédire la probabilité d'une réponse IgE humaine suite à une exposition par voie orale, la première étape pour caractériser des protéines nouvellement exprimées devrait être la comparaison de la séquence d'acides aminés et de certaines caractéristiques physicochimiques de la nouvelle protéine exprimée avec celle d'allergènes connus en suivant une méthode reposant sur le poids de la preuve (voir l'encart 7.1 pour une description des principaux paramètres utilisés). Cela nécessitera la purification de toutes nouvelles protéines exprimées chez la plante à ADN recombiné, ou la synthèse ou la production de la substance à partir d'une autre source, auquel cas le matériel devrait être démontré équivalent sur le plan structurel, fonctionnel et biochimique à celui produit chez la plante à ADN recombiné. On accordera une attention particulière au choix de l'hôte d'expression car des modifications post-traductionnelles permises par des hôtes différents (c'est-à-dire les systèmes eucaryotiques versus les systèmes procaryotiques) peuvent avoir un impact sur le potentiel allergénique de la protéine.

Il est important d'établir si la source est connue pour provoquer des réactions allergiques. Les gènes dérivés de sources allergéniques connues devraient être présumés codants pour un allergène, à moins que des preuves scientifiques démontrent le contraire.

Le degré d'exposition à la protéine nouvellement exprimée et les effets des procédés de transformation alimentaire pertinents conduiront à une conclusion générale sur le potentiel de risque pour la santé humaine. À cet égard, la nature du produit alimentaire destiné à la consommation devrait être prise en considération pour déterminer les types de transformation qui seront utilisés et leurs effets sur la présence de la protéine dans le produit alimentaire final.

Comme les connaissances scientifiques et la technologie évoluent, d'autres méthodes et outils peuvent être examinés pour évaluer le potentiel d'allergénicité des protéines nouvellement exprimées dans le cadre de la stratégie d'évaluation. Ces méthodes devraient être scientifiquement solides et comprendre un criblage ciblé de sérum (c'est-à-dire l'évaluation de fixation sur IgE dans le sérum des individus avec des réponses allergiques validées cliniquement pour des catégories d'aliments largement apparentés); la constitution de banques de sérum internationales; l'utilisation de modèles animaux; et l'examen de protéines nouvellement exprimées pour les épitopes des cellules T et les motifs structuraux associés aux allergènes..

## Références

- Anderson, J.A. 1996. Allergic reactions to foods. *Critical Rev. Food Sci. Nutr.*, 36: S19–S38.
- Astwood, J.D., Leach, J.N. & Fuchs, R.L. 1996. Stability of food allergens to digestion *in vitro*. *Nature Biotech.*, 14: 1269–1273.
- Bock, S.A. 1987. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first three years of life. *Paediatrics*, 79: 683–688.
- Burks, A.W. & Sampson, H. 1993. Food allergies in children. *Curr. Prob. Paediatrics*, 23: 230–252.
- FAO/OMS. 2001. *Évaluation de l'allergénicité des aliments génétiquement modifiés*, Rapport d'une Consultation mixte FAO/OMS d'experts sur les aliments dérivés des biotechnologies.

séquence de peptides utilisée est grande, plus il est vraisemblable d'obtenir des faux négatifs, ce qui réduit l'utilité de la comparaison. (FAO/OMS, 2001).

<sup>26</sup> La méthode décrite dans United States Pharmacopoeia (1995) a servi à établir cette corrélation (Astwood *et al.* 1996).

<sup>27</sup> Rapport de la Consultation mixte FAO/OMS d'experts sur l'allergénicité des aliments dérivés des biotechnologies (2001): Section 6.4 «Résistance à la pepsine».

<sup>28</sup> Selon le rapport de la Consultation mixte FAO/OMS d'experts sur l'évaluation de l'allergénicité des aliments dérivés des biotechnologies

(FAO/OMS,2001), un minimum de 8 sérums pertinents est requis pour atteindre une certitude de 99% que la nouvelle protéine n'est pas un allergène dans le cas d'un allergène majeur. De même, un minimum de 24 sérums pertinents est requis pour atteindre le même niveau de certitude dans le cas d'un allergène mineur. Il est reconnu que ces quantités de sérums peuvent ne pas être disponibles pour des questions de mise à l'essai.

<sup>29</sup> La procédure *ex vivo* est décrite comme étant le test de l'allergénicité à l'aide de cultures de cellule ou de tissus provenant de sujets humains allergiques (FAO/OMS, 2001).



Rome, Italie, 22–25 janvier 2001. Rome, Italie. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture.

Hefle, S.L., Nordlee, J.A. & Taylor, S.L. 1996. Allergenic foods. *Critical Rev. Food Sci. Nutr.*, 36: S69–S89.

Mekori, Y.A. 1996. Introduction to allergic disease. *Critical Rev. Food Sci. Nutr.*, 36: S1–S18.

Metcalf, D.D., Astwood, J.D., Townsend, R., Sampson, H.A., Taylor, S.L. & Fuchs, R.L. 1996. Assessment of the allergenic potential of foods derived from genetically engineered crop plants. *Critical Rev. Food Sci. Nutr.*, 36: S165–S186.

Parker, S.L., Leznoff, A., Sussman, G.L., Tarlo, S.M. & Krondl, M. 1990. Characteristics of patients with food-related complaints. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 86: 503–511.

Sampson, H.A. 1990. Immunologic mechanisms in adverse reactions to foods. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.*, 11: 701–706.

Sampson, H.A. & Burks, A.W. 1996. Mechanisms of food allergy. *Ann. Rev. Nutr.*, 16: 161–177.

### Autres ressources

International Food Biotechnology Council and International Life Sciences Institute Allergy and Immunology Institute. 1996. Allergenicity of foods produced by genetic modification. F.M. Clydesdale, ed. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 36.

OCDE. 1997. *Évaluation de l'innocuité des nouveaux aliments: Résultats d'une enquête de l'OCDE sur les banques de sérum destiné à l'expérimentation du pouvoir allergisant et sur l'utilisation des banques de données*. Paris, Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE). [http://www.oilis.OCDE.org/oilis/1997doc.nsf/LinkTo/NT00000C6A/\\$FILE/JT00121603.PDF](http://www.oilis.OCDE.org/oilis/1997doc.nsf/LinkTo/NT00000C6A/$FILE/JT00121603.PDF)

Taylor, S. 2002. *Topic 13: Allergenicity*. Consultation conjointe d'experts FAO/OMS sur les aliments produits par biotechnologie. Genève, OMS/FAO ●