

L'ŒUF DE POULE : UNE MINE DE MOLECULES A ACTIVITES BIOLOGIQUES

Nau Françoise¹, Anton Marc², Nys Yves³

¹UMR 1055 ENSAR-INRA Ovoproduits, 65 rue de Saint-Brieuc, CS 84215,
35042 Rennes cedex – France

²INRA-LEIMA Physico-chemistry of emulsions, BP 71627, 44316 Nantes cedex 3 – France

³INRA, centre de Tours, Station de Recherches Avicoles, 37380 Nouzilly – France

Résumé

Depuis des milliers d'années, les œufs d'oiseaux, et en particulier l'œuf de poule, constituent pour l'homme un aliment essentiel. Mais au-delà de leur intérêt nutritionnel, leur fonction première, à savoir la formation d'un nouvel individu, incite à penser qu'ils contiennent de nombreux composés essentiels à la vie, et que par conséquent ils constituent une source potentielle majeure de molécules à activités biologiques susceptibles d'intéresser les industries pharmaceutiques, cosmétiques et agroalimentaires. Dans cette revue, nous présentons quelques unes des molécules du jaune et du blanc d'œuf, considérées comme les plus prometteuses en terme d'applications pharmaceutiques, biologiques, médicales ou nutraceutiques. Nous nous sommes en particulier intéressés aux activités anti-oxydantes, antigéniques, cryoprotectrices et nutritionnelles des constituants du jaune d'œuf, ainsi qu'aux activités antibactériennes, antivirales, chélatantes, antihypertensives et antiprotéasiques des constituants du blanc. Les molécules impliquées sont des protéines, des lipides, des lipoprotéines, parfois glycosylées (glycoprotéines, glycolipides). En conclusion, nous avons tenté de dessiner des stratégies pour l'obtention et l'utilisation de ces composés, dans un objectif de valorisation de l'œuf de poule.

Introduction

L'œuf de poule est un aliment de base pour une part importante de l'humanité, et sa composition protéique, lipidique, minérale et vitaminique est remarquable quant à sa diversité et sa haute valeur nutritionnelle (Nys, 2001). Et pourtant, contrairement au lait, l'œuf n'a finalement fait l'objet, jusqu'à présent, que de peu de recherche. Toutes les potentialités des constituants de l'œuf n'ont donc pas encore été découvertes et, aussi surprenant que cela puisse paraître, la composition même de l'œuf n'est pas encore complètement connue. Toutefois, son rôle original, à savoir la formation et le développement d'un nouvel individu, laisse supposer qu'il contient de nombreux éléments essentiels à la vie. Et effectivement, des travaux récents montrent que l'œuf représente une source majeure de molécules actives utilisables par l'industrie pharmaceutique, cosmétique ou agroalimentaire. Il s'agit par exemple de molécules antibactériennes, antivirales, anti-inflammatoires, anti-oxydantes, ou capables de former des complexes biologiques spécifiques (Yamamoto et al., 1997). Certaines de ces molécules ont été largement étudiées et sont aujourd'hui bien connues, et peuvent être produites et utilisées à une échelle industrielle (lysozyme, avidine, IgY, lécithine, acides gras polyinsaturés). D'autres font l'objet de recherches plus ou moins avancées, ou sont parfois au stade des essais cliniques, constituant des pistes prometteuses pour le traitement de différentes maladies importantes en matière de santé publique (cancers, maladie d'Alzheimer, maladies virales). Au-delà de l'intérêt

évident de ces nouvelles molécules pour la santé humaine, la découverte de constituants biologiquement actifs dans l'œuf représente donc une réelle opportunité pour le développement du secteur de l'œuf et des ovoproduits. Cette revue se propose de présenter les utilisations actuelles et potentielles des molécules à activités biologiques identifiées à ce jour dans l'œuf.

1. Activités biologiques des constituants du jaune d'œuf

1.1. Activité anti-oxydante

La capacité de chélation des métaux offerte par la phosvitine du jaune d'œuf confère à cette protéine des potentialités remarquables en tant qu'agent anti-oxydant naturel. La phosvitine est une phosphoglycoprotéine de 160-190 kDa qui représente 4% de la matière sèche du jaune. Sa séquence renferme environ 110 résidus phosphosérine (soit 50% des acides aminés), ce qui est à l'origine de sa remarquable capacité de fixation du fer (Itoh et al., 1983).

La phosvitine inhibe l'oxydation des phospholipides catalysée par le cuivre, et encore plus par le fer. Elle est efficace jusque pour un rapport Fe^{2+} / phosvitine de 30/1, alors que ce rapport est au maximum de 1/1 avec Cu^{2+} (Lu and Baker, 1986). Cependant, la phosvitine perd son pouvoir anti-oxydant face au fer hémique. Il est probable que le fer hémique ne puisse être chélaté par la phosvitine en raison de son

enfouissement dans une structure porphyrine qui limiterait les interactions entre le fer et les résidus phosphosérine.

La conformation de la phosvitine et l'état d'ionisation de ses groupements phosphate dépendent du pH qui affecte par conséquent sa capacité de fixation du fer et son activité anti-oxydante, l'optimum étant observé à pH 6 (Lu and Baker, 1987). Récemment, nous avons pu établir que les conditions optimales de fixation du fer sont pH 6,5 et 0,15 M NaCl (Castellani et al., 2002). Dans ces conditions, la phosvitine peut fixer jusqu'à 115 µg de fer par milligramme de protéine. A pH 3,5, la complexation du fer est inhibée par la protonation des groupements phosphate et par les changements conformationnels de la protéine. En revanche, le fer préalablement fixé par la phosvitine n'est pas libéré par acidification du milieu (Castellani et al., 2002).

La pasteurisation n'affecte pas la capacité de fixation de la phosvitine vis-à-vis du fer, ni ses propriétés anti-oxydantes (Lu and Baker, 1986). De même, le chauffage de la phosvitine à 110°C pendant 20 à 40 min ne provoque pas la libération du fer préalablement fixé (Albright et al., 1984).

Par conséquent, la phosvitine pourrait constituer un anti-oxydant naturel puissant. Des travaux sont actuellement en cours à l'INRA de Nantes et à l'ENSA de Rennes dans le but d'établir les conditions dans lesquelles la phosvitine pourrait être utilisée en tant qu'anti-oxydant dans les systèmes alimentaires dispersés tels que les émulsions.

1.2. Activité antigénique

L'activité antigénique du jaune d'œuf a été attribuée aux γ -livetines, également appelées IgY (Yolk Immunoglobulin) (Leslie and Clem, 1969). Les IgY sont synthétisés dans le sérum sanguin de la poule puis transférés dans le jaune pour immuniser l'embryon. Les γ -livetines sont des glycoprotéines. Constituées de chaînes lourdes (60 à 70 kDa) et de chaînes légères (22 kDa), elles représentent environ 3% de la matière sèche du jaune (Akita and Nakai, 1992).

Une poule pondant 290 œufs par an produit environ 5 kg de jaune. Le taux d'IgY dans le jaune varie entre 9 mg/ml et 25 mg/ml (Rose et al., 1974). Par conséquent, une poule peut produire environ 60 g d'IgY par an (Nakai et al., 1994). La production d'IgY par les poules est ainsi potentiellement 30 fois plus importante que la production d'IgG par les lapins. C'est pourquoi le jaune d'œuf est aujourd'hui considéré comme une source potentielle importante d'anticorps.

Par ailleurs, il est possible de diriger et d'amplifier la production de différents types d'IgY dans le jaune d'œuf en immunisant les poules à l'aide d'antigènes spécifiques : protéines, bactéries, virus, parasites, toxines (Hatta et al., 1997). La production d'anticorps par les poules constitue de plus une alternative

intéressante à la production d'anticorps par les mammifères en terme de bien-être animal (la collecte des œufs se fait sans intervention directe sur l'animal) et en raison des techniques simples et rapides qui ont été décrites pour l'extraction et la purification des IgY (Meulenaer and Huygebaert, 2001, Tini et al., 2002). De plus, contrairement aux IgG des mammifères, les IgY ne se fixent pas aux molécules complément des mammifères (protéines A et G). Toutefois, une limite à leur utilisation pourrait provenir de leur moindre résistance thermique par rapport aux IgG, avec des températures maximum de 73.9°C et 77.0°C pour respectivement les IgY et les IgG.

De nombreuses utilisations des IgY de poule ont été récemment testées et évaluées : chez l'homme contre la formation de la plaque dentaire (Hatta et al., 1997) ou contre les diarrhées à rotavirus (Sarker et al., 2001), pour la protection des truites contre *Yersinia ruckeri* (Lee et al., 2000), ou pour la maîtrise des maladies respiratoires d'origine bactérienne chez le porc (Shin et al., 2001). Des IgY de poule spécifiques de certaines protéines ont également été produits dans un but de quantification d'organismes biologiques (moisissures) par des méthodes telles que la détection par ELISA (Vohringer and Sander, 2001).

1.3. Activité cryoprotectrice

L'insémination artificielle est largement utilisée pour la reproduction des animaux domestiques. La congélation des spermatozoïdes pour leur stockage est alors une étape incontournable. Mais les cristaux de glace qui sont alors formés peuvent endommager la membrane des spermatozoïdes, soit par effet mécanique, soit par effet osmotique. C'est pourquoi, immédiatement après l'éjaculation, les spermatozoïdes sont mélangés à un milieu protecteur (milieu de dilution) avant d'être congelés.

Le jaune d'œuf est classiquement utilisé dans ces milieux de dilution en tant qu'agent protecteur afin de préserver les spermatozoïdes de mammifères contre les chocs thermiques. Mais le mécanisme précis par lequel le jaune d'œuf agit est inconnu. De nombreux auteurs (Pace et Graham, 1974 ; Quinn et Chow, 1980 ; Polge, 1980) ont suggéré que la fraction de faible densité du jaune d'œuf, principalement composée de lipoprotéines de faible densité (LDL), serait responsable de la résistance aux chocs thermiques et de l'amélioration de la mobilité des spermatozoïdes après stockage. Foulkes (1977), Polge (1980) et Graham et Foot (1987), ont suggéré que les LDL adhèreraient aux membranes cellulaires pendant le procédé de congélation-décongélation, préservant ainsi les membranes des spermatozoïdes. Toutefois, les rôles respectifs des protéines et des lipides constitutifs des LDL ne sont pas clairement établis. Les lipoprotéines de faible densité (densité de 0.982 g/ml) représentent 65% de la matière sèche du jaune. Elles se présentent sous forme d'agrégats sphériques d'un diamètre variant de 17 à 60 nm. Les

phospholipides, qui entourent le noyau lipidique constitué de triglycérides et de cholestérol, jouent un rôle essentiel dans la stabilité de l'édifice LDL en raison des interactions entre les différents éléments de la structure, interactions qui sont essentiellement de nature hydrophobe (Cook and Martin, 1969).

Au cours des dernières années, des demandes croissantes sont apparues pour le remplacement du jaune d'œuf dans les milieux de dilution des semences en raison du risque de contamination bactérienne (Bousseau et al., 1998), mais aussi en raison de la présence dans le jaune d'œuf de substances qui inhibent la respiration des spermatozoïdes et diminuent leur mobilité. Ce dernier inconvénient pourrait être levé par la purification du seul agent cryoprotecteur du jaune d'œuf.

Jusqu'à présent, la purification des LDL de jaune d'œuf faisait appel à l'ultracentrifugation en gradient de densité (Burley, 1978). Cette technique permet d'obtenir de très bons taux de pureté, mais elle s'avère trop longue à mettre en œuvre et les quantités extraites sont trop faibles pour permettre une utilisation commerciale des LDL ainsi produites.

Récemment, une méthode simple d'extraction des LDL du jaune d'œuf a été développée à l'INRA de Nantes (Moussa et al., 2002). Cette méthode conduit à des taux de pureté allant jusqu'à 97%, avec des rendements d'environ 67%, et est facilement transposable à l'échelle industrielle. Plusieurs concentrations de LDL ainsi purifiées (de 2.5 à 20% poids/volume) ont été testées dans des milieux de dilution pour la congélation de sperme de taureau. Ces LDL purifiées se sont avérées supérieures aux préparations commerciales en terme de mobilité et de survie des spermatozoïdes quand elles sont présentes dans le milieu à hauteur de 8%. Des travaux complémentaires sont maintenant nécessaires pour évaluer l'efficacité des LDL du jaune d'œuf vis-à-vis du sperme d'autres espèces, ainsi que pour élucider le mécanisme cryoprotecteur des LDL.

1.4. Activité nutritionnelle et santé

Les lipides sont les constituants majeurs du jaune d'œuf (environ 65% de la matière sèche). Ils sont composés de triglycérides (65%), de phospholipides (29%) dont 86% de phosphatidylcholine et 14% de phosphatidyléthanolamine, de cholestérol (5%) et d'acides gras libres (moins de 1%). Chez les poules alimentées à l'aide d'un régime à base de maïs et de soja, la composition en acides gras du jaune est à peu près la suivante : 35% d'acides gras saturés (SFA), 45% d'acides gras monoinsaturés (MUFA) et 20% d'acides gras polyinsaturés (PUFA) (Anton et Gandemer, 1997). Le jaune d'œuf représente donc une source riche en lipides dont certains sont particulièrement adaptés à la nutrition humaine :

- Les acides gras Omega 3 ($\omega 3$ ou n-3 : la double liaison la plus proche de l'extrémité de la chaîne carbonée est positionnée en C-3) sont considérés

comme des nutriments essentiels pour les fonctions cérébrales et l'activité visuelle chez l'homme (Yoo, 1994). L'acide eicosapentaénoïque (EPA, 20:5n-3) et l'acide docosahexaénoïque (DHA, 22:6n-3) sont les principaux acides gras $\omega 3$. Ils sont particulièrement utiles à la femme enceinte et allaitante vis-à-vis de la croissance de son enfant. Les nourrissons reçoivent les acides gras $\omega 3$ du lait maternel, mais le régime alimentaire moderne des mères est faible en cet acide gras. Le jaune d'œuf peut être enrichi en acides gras $\omega 3$ via la maîtrise de l'alimentation des poules pondeuses, c'est-à-dire en leur fournissant des aliments eux-mêmes riches en acides gras $\omega 3$: huile de poisson (hareng ou thon) ou graine de lin (Leskanish and Noble, 1997). Alors que les œufs produits par des poules alimentées à base de maïs et de soja contiennent 0.3% d'acides gras $\omega 3$, ceux produits par des poules sous régime alimentaire spécifique peuvent contenir jusqu'à 2.5% d'acides gras $\omega 3$, soit 7 à 10 fois plus. Le rapport $\omega 6$: $\omega 3$ qui en résulte (6.5 : 1) correspond alors au rapport idéal recommandé pour la nutrition humaine, et pourrait donc avoir des effets bénéfiques pour la santé.

- La phosphatidylcholine est une source significative de choline qui est un nutriment important pour le développement du cerveau, la fonction hépatique et la prévention des cancers (Gutierrez et al., 1997). La choline est classiquement ajoutée dans les formulations commerciales pour nourrissons en tant que nutriment essentiel. La consommation de phosphatidylcholine augmente le taux de choline dans le sang et le cerveau et accélère la synthèse d'acétylcholine neuronale. Les phospholipides du jaune d'œuf sont naturellement riches en phosphatidylcholine (86% des phospholipides totaux), avec une teneur environ 3 fois supérieure à celle des phospholipides de soja. Il a été démontré que la consommation de phospholipides de jaune d'œuf tend à atténuer les symptômes de la maladie d'Alzheimer (Juneja, 1997).

2. Activités biologiques du blanc d'œuf

Le lysozyme, découvert au début des années 1920 par Alexander Fleming, fut la première protéine du blanc d'œuf dont on démontra l'activité antibactérienne vis-à-vis des bactéries Gram-positives. Depuis, le lysozyme s'est avéré efficace contre certaines infections bactériennes et virales, mais il a également été montré qu'il possède des activités anti-inflammatoires et immuno-modulantes (Sava, 1996). De telles propriétés ont également été identifiées pour d'autres protéines du blanc d'œuf.

2.1. Activités antibactériennes et antivirales

Activité antibactérienne du lysozyme – Le lysozyme est une enzyme (N-acetylmuramyl hydrolase) qui

catalyse la rupture des liaisons β -(1-4) entre l'acide N-acétylmuramique et la N-acetylglucosamine du peptidoglycane qui est le constituant de la paroi cellulaire des bactéries Gram-positives (Salton, 1957). Le lysozyme est particulièrement efficace contre les infections de la cavité buccale, dues par exemple à la bactérie cariogène *Streptococcus mutans* (Tenovuo et al., 1991), ou contre les bactéries associées aux périodontites (Saeki et al., 1989, cited by Sava, 1996). Administré par voie orale, le lysozyme permet de compenser la baisse de production endogène de lysozyme salivaire liée aux parodontopathies (Sava, 1996). Dans les mécanismes de défense du système respiratoire contre les micro-organismes, le lysozyme serait également efficace via un effet promoteur sur l'activité ciliaire de la muqueuse nasale de l'homme (Hisamatsu et al., 1986).

Le lysozyme est aussi largement utilisé en tant que conservateur alimentaire. Il présente une très bonne efficacité contre certaines bactéries mésophiles et thermophiles telles que *Bacillus stearothermophilus*, *Clostridium thermosaccharolyticum* et *Clostridium tyrobutyricum* (Johnson, 1994). De plus, il n'est pas toxique pour l'homme. Sa grande spécificité permet par ailleurs son utilisation dans les fabrications fromagères pour prévenir certaines contaminations, en raison de son inactivité vis-à-vis des souches de fermentation et des cultures secondaires nécessaires à l'affinage des fromages. Le lysozyme peut également limiter la croissance de bactéries pathogènes dans les aliments réfrigérés : *Listeria monocytogenes*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium jejuni* et *Yersinia enterocolitica* sont sensibles à l'activité lytique du lysozyme (Johnson, 1994). La production de complexes lysozyme-polysaccharides permet d'élargir in vitro l'efficacité antibactérienne à certaines souches Gram-négatives après traitements thermiques modérés (Nakamura et al., 1991), et aussi in vivo pour la protection des carpes infectées par une souche virulente de *Edwardsiella ictaluri* (Nakamura and Kato, 2000). La modification chimique du lysozyme par greffage d'acides gras (Ibrahim et al., 1991 et 1993) ou d'un aldéhyde phénolique appelé perillaldéhyde (Ibrahim et al., 1994) permet également d'augmenter considérablement l'efficacité antimicrobienne du lysozyme vis-à-vis des bactéries Gram-négatives.

Activité antivirale du lysozyme – Administré oralement ou après application locale, le lysozyme est efficace contre un grand nombre de maladies de la peau d'origine virale : lésions herpétiques, verrues, aphtes, érythème exudatif, molluscum contagiosum... (De Doudier and Morias, 1974 a, b). Par ailleurs, lorsqu'il est combiné à une immunothérapie spécifique, le lysozyme aide à la guérison de sinusites d'origine virale (Asakura et al., 1990) ou de bronchites (Gavrilenko et al., 1992). L'action antivirale du lysozyme a été partiellement expliquée par son rôle dans la précipitation des particules virales et par son action immuno-stimulante

sur l'hôte, en synergie avec son action directe sur les pathogènes (Sava, 1996).

Activité antibactérienne de l'ovotransferrine – L'ovotransferrine inhibe les bactéries Gram-négatives en leur privant du fer nécessaire à leur croissance (Lock and Board, 1992; Sauter and Peterson, 1969). L'ovotransferrine a pour cette raison été proposée en nutrition infantile (Del Giacco et al., 1985) et pour le traitement des diarrhées aiguës du nourrisson (Antonini, 1977). Récemment, via son pouvoir de chélation du fer, l'ovotransferrine s'est également avérée capable de stimuler l'action de certains antibiotiques contre la plupart des bactéries productrices de β -lactamases (Babini and Livermore, 2000). L'ovotransferrine est ainsi apparue comme un facteur clé dans l'association de molécules capables de surmonter les résistances aux céphalosporines.

Valenti et al. (1983, 1986) et Baron (1998) ont également émis l'hypothèse que l'activité antibactérienne de l'ovotransferrine puisse résulter d'un effet direct sur les membranes de certaines bactéries, telles *Candida albicans* et *Salmonella enteritidis*. Cette hypothèse a de fait été confirmée pour une molécule appelée OTAP-92, qui est un fragment peptidique cationique de l'ovotransferrine et qui possède un motif structural analogue à celui des défensines d'insectes. Ce domaine structural est capable de traverser la membrane bactérienne, et en synergie avec le caractère polycationique du fragment OTAP-92, la molécule agit sur la fonction biologique des membranes cytoplasmiques des bactéries, conduisant à la mort des cellules (Ibrahim et al., 2000). Les activités bactéricides puissantes contre les souches à la fois Gram-positives (*Staphylococcus aureus*) et Gram-négatives (*Escherichia coli*) ont amené les auteurs à envisager des applications thérapeutiques pour ce peptide naturel.

Activité antivirale de l'ovomucine – L'activité anti-hémagglutinante de cette glycoprotéine fibrillaire a tout d'abord été mise en évidence contre le virus influenza du porc (Gottschalk and Lind, 1949, cités par Tsuge et al., 1996; Lanni and Beard, 1949), avant d'être confirmée par Tsuge et al. (1996) contre le rotavirus bovin et le virus de la maladie de Newcastle des poules.

2.2. Activités antiprotéasiques

Qu'elles soient issues de bactéries, de virus ou de protozoaires, les thiol-protéases sont impliquées dans les mécanismes de pénétration des bactéries dans les tissus sains, dans les clivages protéiques de précurseurs pour la réplication virale, dans la facilitation de l'invasion de l'hôte par les parasites, dans l'utilisation des protéines de l'hôte ou la dégradation des molécules immunitaires de l'hôte (Henskens et al., 1996). La cystatine de blanc d'œuf, qui est un inhibiteur des thiol-protéases, est de ce fait

un agent antibactérien et antiviral potentiel. En effet, la cystatine d'œuf réduit la production de virus par des cellules infectées par le poliovirus (Korant et al., 1985), elle s'est également montrée efficace contre les infections à rotavirus humain et les diarrhées qui en résultent lorsqu'il est inoculé à des souris (Ebina and Tsukada, 1991), ou contre *Porphyromonas gingivalis*, qui est un micro-organisme fréquemment associé aux périodontites (Blankenvoorde et al., 1996). Elle montre par ailleurs peu d'effets secondaires en comparaison des inhibiteurs synthétiques de protéases (Nakai, 2000).

2.3. Activités immuno-modulantes

Le développement des résistances bactériennes aux antibiotiques encourage l'identification d'immuno-stimulants efficaces pour améliorer les mécanismes de défense des hôtes. Un tel produit a été obtenu par fermentation de blanc d'œuf par *Saccharomyces cerevisiae* (Araki et al., 1992). Son administration par voie orale améliore l'activité phagocytaire non spécifique des neutrophiles chez le porcelet (Araki et al., 1993) et le veau (Nakagawa et al., 1993). Il pourrait par conséquent renforcer le système de défense de l'hôte contre les maladies infectieuses.

L'action du lysozyme sur certains éléments du système immunitaire de l'hôte pourrait expliquer en partie les nombreuses activités qui lui sont reconnues : réduction de l'hyperplasie du thymus, activation de l'immunité contre les enterocolites subchroniques, les hépatites virales de l'enfant et la polyomyélite, augmentation du nombre de granulocytes après une thérapie antiblastique, modification des réponses lymphocytaires. Cette dernière propriété laisse penser que le lysozyme pourrait être utilisé dans les traitements contre le cancer afin de contrer les dépressions immunitaires consécutives à ce genre de traitement (Sava, 1996). Le lysozyme pourrait aussi aider à la maîtrise des déséquilibres immunitaires rencontrés dans les maladies auto-immunes (Adorini et al., 1993). Ces différentes activités étaient principalement attribuées au lysozyme humain, mais le lysozyme extrait du blanc d'œuf de poule a aussi démontré son efficacité sur les cellules immuno-compétentes humaines. De plus, le lysozyme est généralement actif, même lorsqu'il est administré oralement (Sava, 1996).

Les cystatines de type 2, dont la cystatine de blanc d'œuf, agissent sur la réponse immunitaire des hôtes via le réseau des cytokines. La cystatine de poule stimule la production d'oxyde nitrique par les macrophages péritonéaux de souris (Verdot et al., 1996, 1999) et la production d'interleukines par les lignées cellulaires de fibroblastes gingivaux humains et les splénocytes de souris, à des concentrations physiologiques (Kato et al., 2000). Elle peut donc être envisagée pour la défense contre les agents infectieux ou parasitaires, ainsi que dans la lutte contre les

métastases cancéreuses (Colella et al., 1993, cité par Nakai, 2000).

2.4. Activités anti-hypertensives

Deux peptides dérivés de l'ovalbumine présentent des activités anti-hypertensives. Le premier, appelé ovokinine, et correspondant au fragment 358-365, est produit par l'hydrolyse pepsique de l'ovalbumine. Il s'agit d'un agoniste faible de la bradykinine B1, capable d'abaisser la pression sanguine systolique chez des rats spontanément hypertendus lorsqu'il est administré sous forme émulsionnée dans du jaune d'œuf (Fujita et al., 1995 a, b). Le second, correspondant au fragment 359-364 est libéré lors de l'hydrolyse chymotrypsique de l'ovalbumine (Matoba et al., 1999). Lorsqu'il est administré par voie orale, ce peptide vasorelaxant, appelé ovokinine(2-7), diminue la pression sanguine de rats hypertendus de manière dose-dépendante. Il a également été utilisé pour la préparation de peptides synthétiques dont l'activité était comparable à celle des médicaments hypotenseurs classiquement utilisés en médecine (Matoba et al., 2001). L'effet hypotenseur de l'ovokinine(2-7) fait intervenir l'oxyde nitrique ainsi qu'un récepteur inconnu.

2.5. Fixations spécifiques

Plusieurs protéines du blanc d'œuf sont capables de fixer de manière spécifique certains ligands. La flavoprotéine offre une forte affinité pour la riboflavine (Farrell et al., 1969), la thiamin-binding protein pour la thiamine (Muniyappa and Adiga, 1979), et l'avidine pour la biotine (green, 1963).

Le système avidine-biotine est utilisé dans une très large gamme d'applications biochimiques et diagnostiques, en raison de l'absence d'interaction entre d'une part la chaîne latérale portant le groupement carboxylique de la biotine et d'autre part l'avidine. Ce site peut donc être modifié chimiquement et fixé à un grand nombre de matériel biologique actif sans altération de la fixation de l'avidine sur l'autre partie de la biotine, dérivée ou conjuguée. De plus, l'avidine peut être dérivée avec une grande variété de molécules sondes (Bayer and Wilchek, 1994).

Au début des années 1980, la streptavidine (une protéine « avidin-like » produite par des souches de *Streptomyces*) a été préférée à l'avidine, et ce en dépit de son coût plus élevé, en raison de niveaux moindres d'affinité non spécifique. Son utilisation a ensuite été remise en question à cause d'interactions équivoques observées dans de nombreux systèmes expérimentaux entre la protéine bactérienne et certains composés macromoléculaires non identifiés. Aujourd'hui, de nombreux conjugués, complexes et dérivés, préparés à partir d'avidine et de streptavidine sont disponibles sur le marché, avec des spécifications adaptées à chaque application (Bayer and Wilchek, 1994).

Par ailleurs, des travaux récents ont présenté l'utilisation potentielle de l'avidine pour l'amélioration de certains traitements contre le cancer (Gasparri et al., 1999). En effet, la fixation spécifique d'avidine sur les tumeurs a permis d'améliorer l'efficacité antitumorale d'un complexe biotine-TNF (tumor necrosis factor α), utilisé en tant que médicament anticancer local. Un tel procédé de préciblage améliore, in vivo, la fixation et le maintien du complexe biotine-TNF à la surface des cellules tumorales, et limite les effets cytotoxiques de cette molécule dont l'utilisation par voie systémique est limitée. Par ailleurs, les auteurs de ces travaux suggèrent que l'utilisation de l'avidine en tant qu'agent anti-tumoral impliquerait des modifications des relations hôte/tumeur et/ou des réponses antitumorales de l'hôte. Finalement, le préciblage par l'avidine est présenté comme une piste réaliste sur la voie de l'amélioration de l'efficacité thérapeutique de certains médicaments anticancéreux.

Conclusion

Cette revue s'est efforcée de démontrer que le jaune et le blanc d'œuf renferment de très nombreuses molécules à activités biologiques, avec notamment des activités très spécifiques potentiellement bénéfiques pour l'homme. Certaines de ces molécules peuvent être directement extraites de l'œuf pour des utilisations pharmaceutiques ou médicales. Une autre stratégie consiste à modifier la composition de l'œuf, par exemple via l'alimentation de la pondeuse pour enrichir le jaune en acides gras particuliers, ou en provoquant chez la poule des réactions immunitaires spécifiques pour induire la production d'anticorps. En revanche, l'utilisation de la sélection génétique pour la production d'œufs enrichis en molécules à activités biologiques semble limitée en raison de la très grande stabilité des constituants majeurs. Le moyen le plus adapté serait alors sans doute la voie de la transgénèse, soit pour surexprimer certaines molécules, soit pour induire la synthèse de nouvelles molécules, naturellement absentes de l'œuf. On connaît toutefois les réticences opposées à cette technologie, notamment en Europe. Cependant, quelque soit l'approche adoptée, la production, l'identification et la caractérisation de molécules d'intérêt impliqueront que des efforts importants soient faits en matière de recherche, tant en ce qui concerne la biochimie, que la biologie moléculaire, la technologie ou encore les essais cliniques, si on veut un jour exploiter les molécules très prometteuses de l'œuf.

Références bibliographiques

- Adorini L., Guery J.C., Rodriguez-Tarduchy G., Trembleau S. (1993) Selective immunosuppression. Trends Pharmacol. Sci., 14: 178-182.
- Akita E.M., Nakai, S. (1992) Immunoglobulins of chicken egg: isolation and purification. J. Food Sci. 57 : 629-634.
- Albright K. J.; Gordon D. T., Cotterill O. J. (1984) Release of iron from phosvitin by heat and food additives. J. Food Sci., 49: 78-81.
- Anton M., Gandemer G. (1997) Composition, solubility and emulsifying properties of granules and plasma of hen egg yolk. J. Food Sci., 62 (3): 484-487.
- Antonini E. (1977) Composition for the treatment of bacterial-intestinal infections, US patent n°4029771
- Araki S., Kimura M., Suzuki M., Fujimoto M. (1993) Effect of active egg white product on neutrophil function in weanling piglets. J. Vet. Med. Sci., 55 (5): 899-900.
- Araki S., Suzuki M., Fujimoto M. (1992) Enhanced resistance to bacterial infections in mice by oral administration of an active egg white product. J. Vet., Med. Sci., 54 (5): 1055-1056.
- Asakura K., Kojima T., Shirasaki H., Kataura A. (1990) Evaluation of the effects of antigen specific immunotherapy on chronic sinusitis in children with allergy. Auris Nasus Larynx, 17: 33-38.
- Babini G.S., Livermore D.M. (2000) Effect of conalbumin on the activity of Syn2190, a 1,5 dihydroxy-4-pyridon monobactam inhibitor of AmpC β -lactamases. J. Antimicrobial Chemotherapy, 45: 105-109.
- Baron F. (1998) Etude du comportement de *Salmonella enteritidis* dans le blanc d'œuf. PhD thesis, ENSA Rennes, France, 120 p.
- Bayer E.A., Wilchek M. (1994) Modified avidins for application in avidin-biotin technology : an improvement on nature. In Egg uses and processing technologies, new developments, Sim and Nakai Eds, CAB Int., Oxon, UK, pp158-176.
- Blankenvoorde M.F.J., Henskens Y.M.C., van't Hof W., Veerman E.C.I., Nieuw Amerongen A.V. (1996) Inhibition of the growth and cysteine proteinase activity of *Porphyromonas gingivalis* by human salivary cystatin S and chicken cystatin. Biol. Chem., 377: 847-850.
- Bousseau S, Brillard J.P., Marquant-le Gienne, Guérin B., Camus A., Lechat, M. (1998) Comparison of bacterial qualities of various egg yolk sources and the in vitro fertilizing potential of bovine semen frozen in egg yolk or lecithin based diluents. Theriogenol. 50: 699-706.
- Burley R.W. (1978) Studies on the apoproteins of the major lipoprotein of the yolk of hen's eggs. III. Influence of salt concentration during isolation on the amount and composition of the apoproteins. Aust. J. Biol. Sci., 31: 587-592.

- Castellani O.F., Guérin C., Anton M. (2002). Structure and iron chelating properties of egg yolk phosvitin. Regional report. 28 pp.
- Cook WH, Martin WG. (1969) Egg lipoproteins. In: E Tria, AM Scanu (eds): Structural and Functional Aspects of Lipoproteins in Living Systems. New York: Academic Press, pp 579-615.
- De Douder C., Morias J. (1974 a) On lysozyme therapy. I. Lysozyme tablets in treatment of some localized and generalized viral skin diseases. Medickon, 3: 19-20.
- De Douder C., Morias J. (1974 b) On lysozyme therapy. II. Topical treatment of viral and non viral cutaneous lesions with lysozyme ointment. Medickon, 3: 21-22.
- Del Giacco G.S., Leone A.L., Ferlazzo A. (1985) Total IgE in newborns treated prophylactically with conalbumin. Int. J. Tiss. Reac., 7: 535-537.
- Ebina T., Tsukada K. (1991) Protease inhibitors prevent the development of human rotavirus-induced diarrhea in suckling mice. Microbiol. Immunol., 35 (7): 583-588.
- Farrell H., Buss E.G., Clagett C.O. (1969) The nature of the biochemical lesion in avian renal riboflavinuria. V. Elucidation of riboflavin transport in the laying hen. Int. J. Biochem., 1: 168.
- Foulkes JA. (1977). The separation of lipoproteins from egg yolk and their effect on the motility and integrity of bovine spermatozoa. J. Reprod. Fertil., 49: 277-284.
- Fujita H., Usui H., Kurahashi K., Yoshikawa M. (1995 a) Isolation and characterization of ovokinin, a bradykinin B1 agonist peptide derived from ovalbumin. Peptides, 16 (5): 785-790.
- Fujita H., Sasaki R., Yoshikawa M. (1995 b) Potentiation of the antihypertensive activity of orally administered ovokinin, a vasorelaxing peptide derived from ovalbumin, by emulsification in egg phosphatidyl-choline. Biosci. Biotech. Biochem., 59 (12): 2344-2345.
- Gasparri A., Moro M., Curnis F., Sacchi A., Pagano S., Veglia F., Casorati G., Siccardi A.G., Dellabona P., Corti A. (1999) Tumor pretargeting with avidin improves the therapeutic index of biotinylated tumor necrosis factor α in mouse models. Cancer Res., 59: 2917-2923.
- Gavrilenko T.I., Siurin S.A., Lolaeva L.T., Sauchenko V.M. (1992) The characteristics of lysozyme and carbenicillin action on the clinico-immunological status of patients with chronic bronchitis. Vrach. Delo, 8: 42-45.
- Graham J.K., Foote R.H. (1987) Effect of several lipids. fatty acyl chain length and degree of unsaturation on the motility of bull spermatozoa after cold shock and freezing. Cryobiol., 24:42-52.
- Green N.M. (1963) Avidin : the use of (^{14}C) biotin for kinetic studies and for assay. Biochem. J., 89: 585.
- Gutierrez M.A., Takahashi H., Juneja L.R. (1997). Nutritive evaluation of hen eggs, In: Yamamoto T., Juneja L., Hatta H., Kim M. (Eds.), CRC Press, Boca Raton (USA) pp. 25-35.
- Hatta H., Ozeki M., Tsuda K. (1997) Egg yolk antibody IgY and its application, In: Yamamoto T., Juneja L., Hatta H., Kim M. (Eds.), CRC Press, Boca Raton (USA) pp. 151-178.
- Henskens Y.M.C., Veerman E.C.I., Nieuw Amerongen A.V. (1996) Cystatins in health and disease. Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 377: 71-86.
- Hisamatsu K.I., Yamauchi Y., Uchida M., Murakami Y. (1986) Promotive effect of lysozyme on the ciliary activity of the human nasal mucosa. Acta Otolaryngol (Stockh), 101: 290-294.
- Ibrahim H.R., Kato A., Kobayashi K. (1991) Antimicrobial effects of lysozyme against Gram-negative bacteria due to covalent binding of palmitic acid. J. Agric. Food Chem., 39: 2077-2082.
- Ibrahim H.R., Kobayashi K., Kato A. (1993) Length of hydrocarbon chain and antimicrobial action to Gram-negative bacteria of fatty acylated lysozyme. J. Agric. Food Chem., 41 : 1164-1168.
- Ibrahim H.R., Hatta H., Fujiki M., Kim M., Yamamoto T. (1994) Enhanced antimicrobial action of lysozyme against Gram-negative and Gram-positive bacteria due to modification with perillaldehyde. J. Agric. Food Chem., 42 : 1813-1817.
- Ibrahim H.R., Sugimoto Y., Aoki T. (2000) Ovotransferrin antimicrobial peptide (OTAP-92) kills bacteria through a membrane damage mechanism. Biochim. Biophys. Acta, 1523: 196-205.
- Itoh T., Abe Y., Adachi S. (1983) Comparative studies on the α - and β -phosvitin from hen's egg yolk. J. Food Sci., 48: 1755-1757.
- Johnson E.A. (1994) Egg white lysozyme as a preservative for use in foods. In Egg uses and processing technologies, new developments, Sim and Nakai Eds, CAB Int., Oxon, UK, pp 177-191.
- Juneja L.R. (1997) Egg yolk yolk lipids, In: Yamamoto T., Juneja L., Hatta H., Kim M. (Eds.), CRC Press, Boca Raton (USA) pp. 73-98.
- Kato T., Imatani T., Miura T., Minaguchi K., Saitoh E., Okuda K. (2000) Cytokine-inducing activity of family 2 cystatins. Biol. Chem., 381: 1143-1147.
- Korant B.D., Brzin J., Turk V. (1985) Cystatin, a protein inhibitor of cysteine proteinases alters viral protein cleavages in infected human cells. Biochem. Biophys. Res. Commun., 127: 1072-1076.
- Lanni F., Beard J.W. (1949) Proc. Soc. Biol. Med., 71: 116-117.
- Lee S.B., Mine Y., Stevenson R.M. (2000). Effect of hen egg yolk immunoglobulin in passive protection of rainbow trout against *Yersinia ruckeri*. J. Agric Food Chem, 48: 110-115
- Leskanish C.O., Noble R.C. (1997) Manipulation of the n-3 polyunsaturated fatty acid composition of avian egg and meat. World's poultry Sci. J., 53: 253-264.
- Leslie G.A., Clem L.W. (1969) Phylogeny of immunoglobulin structure and function. III. Immunoglobulin of the chicken. J. Exp. Med., 130:

1337-1945.

- Lock J.L., Board R.G. (1992) Persistence of contamination of hen's egg albumen in vitro with *Salmonella* serotypes. *Epidemiol. Infect.*, 108: 389-396.
- Lu CL., Baker RC. (1986) Characteristics of egg yolk phosphatidylcholine as an antioxidant for inhibiting metal-catalyzed phospholipid oxidation. *Poultry Sci.*, 65: 2065-2073.
- Lu CL., Baker RC. (1987) Effect of pH and food ingredients on the stability of egg yolk phospholipids and the metal-chelator antioxidant activity of phosphatidylcholine. *J. Food Sci.*, 52: 613-616.
- Matoba N., Usui H., Fujita H., Yoshikawa M. (1999) A novel anti-hypertensive peptide derived from ovalbumin induces nitric oxide-mediated vasorelaxation in an isolated SHR mesenteric artery. *FEBS Letters*, 452: 181-184.
- Matoba N., Yamada Y., Usui H., Nakagiri R., Yoshikawa M. (2001) Designing potent derivatives of ovokinin(2-7), an anti-hypertensive peptide derived from ovalbumin.
- Meulenaer B., Huyghebaert A., (2001) Isolation and purification of chicken egg yolk immunoglobulins: a review. *Food Agric. Immunol.*, 13 (4): 275-288.
- Moussa M., Martinet V., Trimeche A., Tainturier D. and Anton M. (2002) Low density lipoproteins extracted from hen egg yolk by an easy method: Cryoprotective effect on freeze-thaw bull semen. *Theriogenol.*, 57: 1695-1706.
- Muniyappa K., Adiga P.R. (1979) Isolation and characterization of thiamin-binding protein from chicken egg white. *Biochem. J.*, 177 (3): 887-894.
- Nakagawa J., Osame S., Ichijo S., Araki S. Kimura M. (1993) Effects of active egg white product on neutrophil function in calves. *J. Vet. Med. Sci.*, 55 (2): 259-263.
- Nakai S. (2000) Molecular modification of egg proteins for functional improvement. In *Egg nutrition and biotechnology*, Sim, Nakai and Guenter Eds, CAB Int., Oxon, UK, pp 205-217.
- Nakai S., Li-Chan E., Lo K. V. (1994) Separation of yolk immunoglobulin, In : *Egg Uses & Processing Technologies. New Developments*. Sim J.S., Nakai S. (Eds.), CAB International, Oxon (UK), pp. 94-105.
- Nakamura S., Kato A. (2000) Multi-functional biopolymer prepared by covalent attachment of galactomannan to egg-white proteins through naturally occurring Maillard reaction. *Nahrung*, 44: 201-206.
- Nakamura S., Kato A., Kobayashi K. (1991) New antimicrobial characteristics of lysozyme-dextran conjugate. *J. Agric. Food Chem.*, 39: 647-650.
- Nys Y., (2001). Composition and nutritional value of the hen's egg. 9th European Congress on the Quality of Egg and Egg Products; Kusadasi (TUR); 2001/09/09-12, 325-341. WPSA, Turkish Branch.
- Pace MM., Graham EF. (1974) Components in egg yolk which protect bovine spermatozoa during freezing. *J. Anim. Sci.*, 39: 1144-1149.
- Polge C. (1980) Freezing of spermatozoa In Ashwood-Smith MJ, Farrant J (eds), *Low Temperature preservation in Medicine and Biology*. Tunbridge Wells, Kent: Pitman Medical, 45-64.
- Quinn PJ., Chow PYW. (1980) Evidence that phospholipids protects spermatozoa from cold shock at a plasma membrane site. *J. Reprod. Fertil.*, 60: 403-407.
- Rose M.E., Orlans E., Buttress, N. (1974) Immunoglobulin classes in the hen's egg: their segregation in yolk and white. *Eur. J. Immunol.* 4: 521-523.
- Salton M.J.R. (1957) The properties of lysozyme and its action on micro-organisms. *Bacteriol. Rev.*, 21: 82-98.
- Sarker S.A., Casswall T.H., Juneja L.R., Enamul Hoq, Iqbal Hosssain, Fuchs G.J, Hammarstrom L. (2001). Randomized placebo-controlled clinical trial of hyperimmunized chicken egg yolk immunoglobulin in children with rotavirus diarrhea. *J. Pediatr. Gastroent.Nut.*, 32: 19-25.
- Sauter E.A., Petersen C.F. (1969) The effect of egg shell quality on penetration by *Pseudomonas fluorescens*. *Poult. Sci.*, 48: 1525-1528.
- Sava G. (1996) Pharmacological aspects and therapeutic applications of lysozymes. *EXS*, 75: 433-449.
- Shin N., Kim J., Choi I. And Yoo H. (2001). Control of swine respiratory disease using egg yolk antibodies. *Kor. J. Vet Res.* 41: 197-202.
- Tenovuo J., Lumikari M., Soukka T. (1991) Salivary lysozyme, lactoferrin and peroxidases : antibacterial effects on cariogenic bacteria and clinical applications in preventive dentistry. *Proc. Finn. Dent. Soc.*, 87: 197-208.
- Tini M., Jewell U.R., Camanish G., Chilov D., Gassmann M. (2002). Generation and application of chicken egg-yolk antibodies. *Comp. Biochem. Physiol. A* 131: 569-574.
- Tsuge Y., Shimoyamada M., Watanabe K. (1996) Differences in hemagglutination inhibition activity against bovine rotavirus and hen Newcastle disease virus based on the subunits in hen egg white ovomucin. *Biosci. Biotech. Biochem.*, 60 (9): 1505-1506.
- Valenti P., Antonini G., Von Hunolstein C., Visca P., Orsi N., Antonini E. (1983) Studies on the antimicrobial activity of ovotransferrin. *Int. J. Tiss. Reac.*, 5 (1): 97-105.
- Valenti P., Visca P., Antonini G., Orsi N. (1986) Interaction between lactoferrin and ovotransferrin and *Candida* cells. *FEMS Microbiol. Lett.*, 33: 271-275.
- Verdot L., Lalmanach G., Vercruysse V., Hartmann S., Lucius R., Hoebeke J., Gauthier F., Vray B. (1996) Cystatins upregulated nitric oxide release from interferon-g-activated mouse peritoneal macrophages. *J. Biol. Chem.*, 271: 28077-28081.
- Verdot L., Lalmanach G., Vercruysse V., Hoebeke J., Gauthier F., Vray B. (1999) Chicken cystatin stimulates nitric oxide release from interferon-g-

activated mouse peritoneal macrophages via cytokine synthesis. Eur. J. Biochem., 266: 1111-1117.

Vohringer C., Sander E. (2001). Comparison of antibodies in chicken egg yolk (IgY) and rabbit (IgG) for quantitative strain detection of *Colletotrichum falcatum* and *Fusarium subglutinans* with Elisa. Zeitsch. Pflanzenkrankheiten Pflanzenschutz, 108: 39-48

Yamamoto T., Juneja L., Hatta H., Kim M. (Eds) (1997) Hen Eggs. Their basic and applied Science CRC Press, Boca Raton (USA)

Yoo I-J. 1994. Innovative Egg Products and Future Trends in Korea. In " Egg Uses and Processing Technologies: New Developments.", J.S Sim and S. Nakai, Eds., CAB International, Oxon, UK, 63-76