



**COMITÉ SCIENTIFIQUE  
DE L'AGENCE FÉDÉRALE POUR LA SÉCURITÉ  
DE LA CHAÎNE ALIMENTAIRE**

**AVIS 18-2013**

**Objet: Détection des allergènes alimentaires (dossier Sci Com 2012/13, auto-saisine)**

Avis validé à la séance plénière du Comité scientifique du 20/09/2013

**Résumé**

Alors que le Comité scientifique avait déjà attiré l'attention sur la problématique des allergènes alimentaires dans son avis 37-2006, le présent avis traite spécifiquement de la problématique de détection des allergènes dont l'étiquetage est rendu obligatoire par le Règlement (UE) n° 1169/2011 (crustacés, œufs, poissons, arachides, soja, lait, fruits à coque, céleri, moutarde, graines de sésame, lupin et mollusques). Les ingrédients qui provoquent l'intolérance (p.ex. gluten, lactose, sulfites) ne sont pas considérés dans cet avis.

Pour des raisons pratiques, la réglementation porte sur l'étiquetage des ingrédients et non des protéines ou épitopes allergènes. La réglementation impose que certaines informations soient fournies avec les denrées alimentaires non emballées, mais n'aborde pas plus en détail la problématique de la présence accidentelle d'allergènes (contamination croisée) et ne mentionne pas de teneurs maximales (normes ou limites d'action). Ce dernier aspect en particulier, combiné à un certain nombre de points problématiques en matière de détection des allergènes, entrave la politique opérationnelle des autorités mais aussi des fabricants de denrées alimentaires.

Bien que des méthodes de détection avec une bonne sensibilité et sélectivité à l'égard de différents allergènes alimentaires aient déjà été développées et commercialisées (méthodes basées sur la liaison protéique, méthodes basées sur la détection d'ADN et méthodes physicochimiques), ces méthodes sont toujours sujettes à une grande variabilité et à des imprécisions causées notamment par des effets de matrice (p.ex. interférence avec d'autres composants, rendement de l'extraction), par l'échantillonnage (p.ex. distribution hétérogène), par une utilisation non uniforme des étalons et unités, etc. Etant donné que les produits alimentaires contiennent généralement plusieurs allergènes, il est important de poursuivre tout particulièrement le développement de méthodes qui permettent la détection de plusieurs allergènes simultanément.

En raison du fait que les allergies alimentaires varient selon les individus et les régions (p.ex. allergénicité croisée, habitudes alimentaires) et dépendent de la matrice alimentaire (p.ex. la transformation des denrées alimentaires est susceptible de modifier l'allergénicité), il est impossible de déterminer une dose minimale qui peut déclencher une réaction allergique. Une approche pragmatique consiste à définir une valeur seuil 'par défaut', qui pourra être utilisée comme limite d'action.

Le Comité est d'avis que la politique de contrôle doit dans un premier temps se focaliser de manière proactive sur le contrôle de la performance du système de gestion des allergènes chez les opérateurs du secteur agroalimentaire (BPA, BPF, HACCP). En vue du contrôle des produits, il est proposé d'identifier les groupes de denrées/matrices alimentaires (p.ex. biscuits avec/sans chocolat) pour lesquelles il existe (i) des méthodes fiables, (ii) des

méthodes aux résultats discutables, et (iii) aucune méthode, et ce pour les différents allergènes alimentaires, avec une attention spécifique pour les allergènes les plus importants en Belgique. La priorité des allergènes alimentaires pour la santé publique est principalement déterminée par leur prévalence, leur potentiel allergisant et la gravité des réactions allergiques qu'ils provoquent (incidence des effets). Toutefois, de telles données sont très rares, voire inexistantes, en Belgique. Sur base des informations disponibles, la classification relative suivante est proposée :

- première priorité : fruits à coque (noisettes en particulier), arachides, lait et œufs ;
- deuxième priorité : crustacés et poissons ;
- troisième priorité : soja, céleri, mollusques, moutarde, lupin et graines de sésame.

En tenant compte des limites de détection des méthodes disponibles et adéquates, les valeurs seuils allergènes VITAL ('Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling') (ou des données dose-réponse similaires) peuvent servir comme base pour établir des limites d'action pour le contrôle des produits.

Enfin, sur base des lacunes et points problématiques identifiés, le Comité formule un certain nombre de recommandations pour la recherche, l'industrie et la politique.

## Summary

### **Advice 18-2013 of the Scientific Committee of the FASFC on the detection of food allergens**

Although the Scientific Committee already drew the attention to the issue of food allergens in its opinion 37-2006, the present opinion deals specifically with the issue of the detection of the allergens whose labeling is mandatory by Regulation (EU) n° 1169/2011 (crustaceans, eggs, fish, peanuts, soybeans, milk, nuts, celery, mustard, sesame, lupin and molluscs). Ingredients causing food intolerance (e.g. gluten, lactose, sulfite) are not considered in this opinion.

For practical reasons, the regulation concerns the labeling of ingredients and not of allergenic proteins or epitopes. The regulation imposes a certain provision of information in case of unpackaged food, but does not dilate upon the problem of the incidental presence of allergens (cross-contamination), nor does it indicate maximum levels (standards or action limits). Particularly the latter, together with a number of bottlenecks regarding allergen detection complicate the operational policy of both government and food producers.

Even though detection methods with a good sensitivity and selectivity have already been developed and are commercially available for a variety of food allergens (methods based on protein binding, methods based on DNA detection and physico-chemical methods), they are still subject to variability and inaccuracies due to amongst others matrix effects (e.g. interference with other components, extraction efficiency), sampling (e.g. heterogeneous distribution), the non-uniform use of standards and units, etc. As food products often contain multiple allergens, further development of methods allowing the simultaneous detection of different allergens, is particularly important.

Because food allergies depend on individual and regional variables (e.g. cross allergenicity, nutritional habits) and on the food matrix (e.g. food processing may change the allergenicity), it is impossible to determine an absolute minimum eliciting dose. A pragmatic approach is to determine a 'default' threshold, which can be used as action limit.

The Committee is of the opinion that the control policy should in the first instance be proactively aimed at controlling the performance of the operators' allergen management system in the whole agro-food sector (GAP, GMP, HACCP). Concerning the control of products, it is proposed to identify food / matrix groups (e.g. cookies with / without chocolate) for which (i) reliable methods, (ii) methods giving a disputable result, and (iii) no methods are available, and this for the various food allergens, with a particular attention to the major

allergens for Belgium. The priority of food allergens to public health is primarily determined by their prevalence, their allergic potency and the severity of the allergic reaction (incidence of effects). However, such Belgian data are very scarce to nonexistent. On the basis of the available information, following relative order is proposed:

- first priority: tree nuts (hazelnut in particular), peanuts, milk and eggs;
- second priority: crustaceans and fish;
- third priority: soybeans, celery, molluscs, mustard, lupin and sesame seeds

Taking the detection limits of the available and appropriate methods into account, the VITAL ('Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling') allergen threshold values (or similar dose-response data) can be used as a basis for the determination of action limits for the control of products.

Based on the identified gaps and bottlenecks, the Committee formulates finally a number of recommendations for research, industry and policy.

**Mots-clés**

allergènes alimentaires, réglementation, détection, priorisation

## **1. Termes de référence**

### **1.1. Enoncé de la question**

Le présent avis est émis de la propre initiative du Comité scientifique et porte sur les termes de référence suivants:

1. Quels sont les entraves pratiques en ce qui concerne la réglementation des allergènes alimentaires?
2. Quels sont les allergènes pertinents du point de vue clinique en Belgique?
3. Quelles sont les possibilités existantes en matière de détection?
4. Quelles sont les pistes possibles en matière de gestion / politique opérationnelle (contrôle)?

Le présent avis porte spécifiquement sur la problématique de détection des allergènes dont l'étiquetage est rendu obligatoire par le Règlement (UE) n° 1169/2011 (crustacés, œufs, poissons, arachides, soja, lait, fruits à coque, céleri, moutarde, graines de sésame, lupin et mollusques). Cet avis ne concerne pas les ingrédients qui provoquent des réactions d'intolérance chez certains consommateurs (p.ex. gluten, lactose, sulfites) et qui sont des phénomènes différents de l'allergie.

### **1.2. Contexte légal**

Règlement (UE) n° 1169/2011 du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires, modifiant les règlements (CE) n° 1924/2006 et (CE) n° 1925/2006 du Parlement européen et du Conseil et abrogeant la directive 87/250/CEE de la Commission, la directive 90/496/CEE du Conseil, la directive 1999/10/CE de la Commission, la directive 2000/13/CE du Parlement européen et du Conseil, les directives 2002/67/CE et 2008/5/CE de la Commission et le règlement (CE) n° 608/2004 de la Commission

### **1.3. Abréviations et définitions**

AFSCA	Agence fédérale pour la sécurité de la chaîne alimentaire
BPA	Bonnes Pratiques Agricoles
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CICBAA	Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire
DBPCFC	test de provocation en double aveugle contre placebo ('double-blind, placebo-controlled food challenge')
ED	dose qui déclenche une réaction allergique (« eliciting dose »)
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FCA	Flow-cytometry Assay
HACCP	Hazard Analysis and Critical Control Points
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (chromatographie en phase liquide à haute performance)
ICP-MS	spectrométrie de masse couplée à un plasma inductif
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
LFD	Lateral Flow Device
MED	dose minimale qui déclenche une réaction allergique (« minimal eliciting dose »)
MS	spectrométrie de masse
NIST	National Institute of Standards and Technology
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
nsLTPs	protéines de transfert lipidique non spécifiques
PCR	Polymerase Chain Reaction
RPS	Résonance Plasmonique de Surface
Sci Com	Comité scientifique de l'AFSCA
VITAL	Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling

Une allergie alimentaire (aussi appelée 'hypersensibilité') est causée par une réaction immunologique spécifique à certains composants alimentaires. Dans le cas d'une allergie alimentaire dite primaire (classe I), l'allergène est stable à la chaleur et insensible à la digestion. La sensibilisation a lieu au niveau du système gastro-intestinal. Dans le cas d'une allergie alimentaire dite secondaire (classe II), l'allergène est sensible à un traitement thermique et à la digestion, et la sensibilisation se produit suite à l'inhalation d'allergènes ou à la réaction croisée avec d'autres allergènes alimentaires. Une distinction est faite entre les réactions allergiques IgE-médiées et non IgE-médiées. Le premier type de réaction se caractérise par une apparition de symptômes aigus (moins de 2 heures après l'ingestion) au niveau cutané ou au niveau du système cardiovasculaire, digestif ou respiratoire. Les réactions immunologiques non IgE-médiées (i.e. médiées par des cellules) concernent des entérocolites, proctocolites et entéropathies induites par des protéines alimentaires (Burks *et al.*, 2012).

Dans cet avis, le terme "allergènes" fait référence aux produits alimentaires allergisants et non aux protéines ou épitopes allergènes (i.e. la partie de la macromolécule qui est reconnue par le système immunitaire et qui peut provoquer une réaction).

Pour définir les "valeurs seuils", les concepts suivants sont utilisés dans cet avis (basés sur CNA, 2011) :

- Valeur seuil clinique ou allergène: la quantité minimale d'un aliment qui provoque une réaction allergique chez une personne sensible.
- Valeur seuil allergène pour la santé publique ou "limite d'action": la quantité d'un aliment qui provoque une réaction allergique chez un certain pourcentage de la population sensibilisée, p.ex. 1%, 5% ou 10%. Cette valeur seuil est basée sur une décision de politique et garantit la protection de respectivement 99 %, 95 % ou 90 % des patients. (Il est à noter que, vu l'absence de relations dose-réponse chez les personnes allergiques, et en raison du fait que même des doses minimales peuvent provoquer des réactions très graves chez certains individus, la détermination d'une valeur seuil basse n'offre pas la garantie qu'absolument aucune personne exposée ne sera victime d'une réaction grave).
- Valeur seuil technologique ou "limite de détection": les valeurs limites appliquées par les opérateurs afin de maîtriser les allergènes dans le cadre de l'application du HACCP ('Hazard Analysis and Critical Control Points'). Ces valeurs dépendent entre autres de la précision de la méthode de détection (valeur limite analytique), de la matrice alimentaire concernée et des procédés de production appliqués.

Considérant les discussions menées au cours des réunions du groupe de travail des 11 mai 2012, 16 octobre 2012 et 15 avril 2013, et au cours de la séance plénière du 20 septembre 2013,

### **le Comité scientifique émet l'avis suivant :**

## **2. Introduction**

Lors d'une allergie alimentaire, le système immunitaire réagit à des composants alimentaires normalement inoffensifs, en général des protéines. Les symptômes provoqués par les allergies alimentaires varient fortement et surviennent surtout au niveau de la bouche (gonflement des lèvres ou de la langue, démangeaison des muqueuses), du tube digestif (crampes à l'estomac, vomissements, diarrhée), de la peau (urticaire, éruptions cutanées ou eczéma) et des voies respiratoires (respiration sifflante ou troubles respiratoires). Une allergie alimentaire peut parfois provoquer de graves réactions systémiques, comme un choc anaphylactique. La seule possibilité pour une personne atteinte d'une allergie alimentaire est d'éviter de consommer les aliments allergènes. Par conséquent, des informations pertinentes

et un étiquetage clair des allergènes sont très importants pour ces consommateurs afin qu'ils puissent choisir leurs aliments de manière sûre.

Le Règlement (UE) n° 1169/2011 prévoit 14 substances pouvant provoquer des allergies ou intolérances, que les fabricants doivent mentionner sur les étiquettes de leurs produits lorsqu'ils les utilisent comme ingrédient. Lors des contrôles menés en 2011 par l'Agence concernant l'étiquetage de ces allergènes, 6,6 % des 1.418 contrôles dans le secteur de la transformation et 7,7 % des 2.744 contrôles dans le secteur de la distribution se sont avérés non conformes (Rapport d'activités 2011 de l'AFSCA<sup>1</sup>). Ces chiffres sont relativement élevés, vu la gravité des réactions allergiques. De plus, ces résultats de contrôle sont uniquement basés sur une vérification des étiquettes en fonction des « recettes » décrites et ils ne tiennent pas compte de la présence accidentelle éventuelle d'allergènes dans les produits alimentaires suite à une contamination croisée.

En 2006, le Comité scientifique a formulé l'avis 37-2006 concernant la présence d'allergènes dans les denrées alimentaires<sup>2</sup>, dans lequel il soulignait déjà un certain nombre de points d'attention dans le cadre de l'étiquetage obligatoire des allergènes (notamment le risque de contamination croisée et la problématique de l'étiquetage d'avertissement ou de précaution ("peut contenir des allergènes"), l'importance des bonnes pratiques ('Bonnes pratiques de fabrication' ou BPF), des renseignements et des recettes, de la nécessité de disposer de données sur la prévalence et la valeur seuil de réaction, etc.). Le présent avis traite spécifiquement de la problématique de détection des allergènes alimentaires, vu qu'un dépistage adéquat de ces allergènes est essentiel tant pour la politique que pour l'industrie alimentaire et le consommateur.

### 3. Avis

#### 3.1. Réglementation sur les allergènes alimentaires

Depuis 2003, un certain nombre d'allergènes doivent obligatoirement être mentionnés sur les étiquettes. Les principales modifications de la Directive 2000/13/CE en ce qui concerne l'étiquetage des allergènes sont contenues dans les Directives 2003/89/CE, 2006/142/CE et 2007/68/CE (cf. AR du 13/09/1999 relatif à l'étiquetage des denrées alimentaires préemballées, et ses modifications : AR du 13/02/2005, AR du 27/10/2008 et AR du 5/11/2008). Un nouveau règlement a récemment été publié à propos de l'information sur les denrées alimentaires, à savoir le Règlement (UE) n° 1169/2011, qui remplace les directives précitées. Avec la publication de ce règlement, de nouvelles règles en matière d'étiquetage des denrées alimentaires et des valeurs nutritionnelles entreront en vigueur à partir de décembre 2014 (2<sup>e</sup> phase : décembre 2016). L'utilisation des allégations nutritionnelles et de santé se voit ainsi harmonisée au niveau européen. La principale modification en matière d'allergènes alimentaires concerne l'information obligatoire des consommateurs sur la présence d'allergènes dans les denrées alimentaires non préemballées (voir plus loin). En outre, ce règlement insiste sur l'importance d'un étiquetage clair, compréhensible et bien lisible (p.ex. par rapport au type de caractères utilisé, couleur et contraste).

Les 14 produits alimentaires qui doivent obligatoirement être mentionnés sur l'étiquette (y compris tous les produits dérivés de ceux-ci) sont les céréales contenant du gluten (blé, seigle, orge, avoine, épeautre, kamut), les crustacés, les œufs, les poissons, les arachides, le soja, le lait (y compris le lactose), les fruits à coque (amandes, noisettes, noix, noix de cajou, noix de pécan, noix du Brésil, pistaches et noix de macadamia), le céleri, la moutarde, les graines de sésame, l'anhydride sulfureux et les sulfites (à des concentrations > 10 mg SO<sub>2</sub>/kg ou l), le lupin et les mollusques.

<sup>1</sup> <http://www.favv-afsc.fgov.be/rapportsannuels/>

<sup>2</sup> dossier Sci Com 2005/67, [http://www.favv-afsc.fgov.be/home/com-sci/doc/avis05/AVIS37-2006\\_FR\\_DOSSIER2005\\_67.pdf](http://www.favv-afsc.fgov.be/home/com-sci/doc/avis05/AVIS37-2006_FR_DOSSIER2005_67.pdf)

Ces 14 produits alimentaires (et leurs dérivés) doivent être mentionnés sur l'étiquette lorsqu'ils sont utilisés dans la préparation d'aliments, quelle que soit leur forme (p.ex. sous forme d'ingrédient ou d'auxiliaire technologique). Seules quelques exceptions sont prévues à cette règle (voir l'annexe II du Règlement (UE) n° 1169/2011). Le présent avis concerne les allergènes dont l'étiquetage est rendu obligatoire (crustacés, œufs, poissons, arachides, soja, lait, fruits à coque, céleri, moutarde, graines de sésame, lupin et mollusques), mais pas les ingrédients qui provoquent l'intolérance (p.ex. gluten, lactose, sulfites).

Quelques obstacles d'ordre pratique peuvent être identifiés lors de l'application de la réglementation :

- Pour des raisons pragmatiques, la réglementation porte sur l'étiquetage des ingrédients et non des protéines allergéniques ou épitopes allergènes, alors qu'une réaction allergique est toujours liée à la reconnaissance d'un épitope. En outre, ces épitopes peuvent être masqués, exposés ou formés au cours de la transformation des produits alimentaires.<sup>3</sup>
- La plupart des incidents liés à des allergies alimentaires seraient à imputer à une exposition accidentelle ou imprévue via des denrées alimentaires non préemballées, telles que des produits provenant de boucheries, boulangeries, traiteurs, restaurants ou établissements horeca. Pour ce type d'aliments non emballés, le Règlement (UE) n° 1169/2011 impose de fournir des informations sur les allergènes. Ces informations doivent être accessibles au consommateur, p.ex. via une communication affichée à un endroit bien visible, mais ne doivent pas nécessairement figurer sur une étiquette ou une carte de menu. Il revient aux Etats membres de fixer ou non des exigences quant à la forme d'expression ou de présentation utilisée.
- A l'exception des sulfites, du lactose et du gluten<sup>4</sup>, la réglementation ne spécifie pas de limites d'action (ou de teneurs maximales). Une substance (ou ses dérivés) qui figure dans la liste du Règlement (UE) n° 1169/2011 (annexe II), doit toujours être mentionnée sur l'étiquette, quelle que soit la quantité utilisée ou le procédé de traitement. Des limites d'action ne peuvent pas garantir qu'une denrée alimentaire est "exempte d'allergènes" mais offrent notamment plus de sécurité au consommateur (jusqu'à présent, la mention "sans allergènes" impliquait que, avec une méthode de détection 'donnée' et une limite de détection 'donnée', aucun allergène n'avait été trouvé), ainsi qu'une sécurité juridique à l'industrie et une clarté en matière de politique.
- Le Règlement (UE) n° 1169/2011 n'aborde pas l'indication de la présence accidentelle d'allergènes suite à une contamination croisée. Dans ce contexte, l'absence de limites d'action entraîne également un manque de clarté. Jusqu'à présent, les fabricants pouvaient facultativement apposer la mention "peut contenir des traces" sur l'étiquette.

---

<sup>3</sup> La transformation des denrées alimentaires est susceptible de réduire l'allergénicité mais également de l'augmenter par dénaturation, une conversion chimique, ou par un changement de la structure des protéines, avec la libération ou la formation d'épitopes. Des exemples de protéines stables à la chaleur sont celles du lait, du poisson, des crustacés, des arachides et du soja. Les autres protéines allergènes deviennent plus instables après un traitement thermique ou sont décomposées dans le système digestif, comme par exemple les allergènes liés au pollen et présents dans le céleri ou encore certains allergènes de fruits.

<sup>4</sup> Les sulfites, le lactose et le gluten ne relèvent pas du champ d'application du présent avis. Les sulfites doivent obligatoirement être mentionnés sur l'étiquette si leur teneur dans le produit fini dépasse 10 mg/kg ou 10 mg/l (Règlement (UE) n° 1169/2011). En ce qui concerne les préparations pour nourrissons 'sans lactose', une valeur seuil de 10 mg/100 kcal est d'application (Directive 2006/141/CE de la Commission du 22 décembre 2006 concernant les préparations pour nourrissons et les préparations de suite et modifiant la Directive 1999/21/CE). Les denrées alimentaires présentant une 'très faible teneur en gluten' ou 'sans gluten' peuvent contenir respectivement maximum 100 mg gluten/kg ou 20 mg gluten/kg (Règlement (CE) n° 41/2009 de la Commission du 20 janvier 2009 relatif à la composition et à l'étiquetage des denrées alimentaires convenant aux personnes souffrant d'une intolérance au gluten). Toutefois, cette limite de 20 mg/kg ne peut pas servir de valeur indicative pour ne pas mentionner dans la liste d'ingrédients les céréales contenant du gluten.

Pour le consommateur, l'utilisation abusive de l'étiquetage d'avertissement a pour conséquence, dans de nombreux cas, de limiter à tort sa liberté dans le choix des produits. Une liberté de choix ainsi limitée risque, en outre, d'encourager un comportement à risque chez les consommateurs (allergiques).

Des limites d'action et des méthodes de détection standard qui rendraient possible un contrôle fiable des produits (par les autorités, mais aussi par les opérateurs), permettraient d'améliorer fortement l'application pratique de la réglementation. Ces deux aspects sont développés plus en détail aux points **3.2.** et **3.3.**

### **3.2. Allergènes pertinents du point de vue clinique**

En principe, toutes les protéines présentes dans l'alimentation sont susceptibles de provoquer des réactions allergiques. Par conséquent, le nombre de denrées alimentaires qui peuvent causer une réaction allergique chez les personnes sensibles est élevé. Dans le cadre du projet EuroPrevall<sup>5</sup>, financé par l'UE, qui a évalué plus de 900 études publiées afin d'estimer le pourcentage d'individus souffrant d'une allergie alimentaire, plus de 120 denrées alimentaires ont été décrites comme cause possible d'allergies alimentaires. Néanmoins, seul un petit nombre de ces denrées alimentaires sont responsables de la grande majorité des réactions allergiques documentées (van Bilsen *et al.*, 2011; Nørhede, 2008). La fréquence de certaines allergies alimentaires montre une variation géographique (notamment en raison de différences dans les habitudes alimentaires nationales voire locales et du degré d'exposition aux allergènes qui peuvent provoquer des réactions croisées, tels que le pollen et certains fruits et légumes) et dépend du groupe d'âge considéré.

Aux Pays-Bas, il existe une vaste banque de données des allergènes (qui peut également être utilisée par la Belgique), la liste "LeDa" (c'est-à-dire l'ancienne liste ALBA, aujourd'hui intégrée dans la « Banque de données des Denrées Alimentaires »), dans laquelle les fabricants peuvent, sur base volontaire, ajouter des informations sur les allergènes présents dans leurs produits. Cette banque de données est basée sur une liste de 24 denrées alimentaires susceptibles de causer une allergie ou une hypersensibilité alimentaire. En plus des 14 produits alimentaires dont l'étiquetage est rendu obligatoire par le Règlement européen, la liste comporte également le lactose, le cacao, le glutamate (E620-E625), le coriandre, le maïs, les légumineuses, la carotte, la viande de bœuf, de porc et de poulet (LeDa-lijst, V2.0 – 2011; <http://www.allergenconsultancy.nl>). Ces produits alimentaires ont été sélectionnés en fonction de demandes des patients, des médecins, etc. et sur base d'informations scientifiques. Toutefois, pour pouvoir mener une politique la plus efficace possible (p.ex. à l'élaboration du plan de contrôle), une certaine priorisation de ces 24 allergènes est indispensable.

Santé Canada a développé un certain nombre de critères objectifs afin de déterminer la priorité, pour la santé publique, des denrées alimentaires allergisantes (Health Canada, 2010), parmi lesquels l'existence d'une relation de cause à effet fiable, basée sur des tests positifs de provocation en double aveugle contre placebo (DBPCFC) ou sur des rapportages univoques, des notifications de réactions systémiques graves après une exposition à l'aliment, et des données disponibles sur la prévalence chez les enfants et les adultes, étayées par des études cliniques adéquates. De plus, les critères canadiens prennent également en compte le pouvoir allergisant de l'aliment ainsi que l'exposition potentielle (au Canada) à cet aliment. L'aliment est également soumis à la définition d'allergène alimentaire, proposée par le Canada, dans laquelle il est mis en avant que la proportion en protéines de l'aliment est responsable de la survenue d'une réaction allergique.

De manière comparable, le 'ILSI Europe Food Allergy Task Force'<sup>6</sup> a mis au point une série de critères scientifiques comme approche pratique pour la classification des allergènes

<sup>5</sup> <http://www.euoprevall.org/>

<sup>6</sup> [http://www.ilsio.org/Europe/Pages/TF\\_FoodAllergy.aspx](http://www.ilsio.org/Europe/Pages/TF_FoodAllergy.aspx)

alimentaires (van Bilsen *et al.*, 2011; Björkstén *et al.*, 2008). Ces critères comprennent la caractérisation clinique (réaction IgE-médiée), le potentiel allergisant, la gravité de la réaction et la prévalence au sein d'une population. Selon cette approche, la fiabilité ou la qualité des données disponibles pour chaque critère (quantité de publications scientifiques) est évaluée sur base d'un score ('levels of evidence'). De tels critères et scores permettent de contrôler s'il y a suffisamment de données de qualité pour pouvoir évaluer l'importance relative des denrées alimentaires allergènes à l'égard de la santé publique. Les points qui suivent développent plus en détail la prévalence des allergènes alimentaires (3.2.1.), la gravité des réactions (3.2.2.) et leur potentiel allergisant (3.2.3.), afin de parvenir à une certaine priorisation des allergènes alimentaires (3.2.4.) en vue de leur gestion en Belgique. La liste des allergènes à mentionner obligatoirement sur l'étiquette est ici utilisée comme point de départ (les ingrédients qui provoquent des intolérances ne relèvent pas des termes de référence du présent avis).

### 3.2.1. Prévalence des personnes atteintes d'une allergie alimentaire

De manière générale, on peut supposer que la prévalence des allergies alimentaires est supérieure à 1-2 %, mais inférieure à 10 %. En Europe, une prévalence de 4,7 % est estimée chez les enfants et de 3,2 à 3,7 % chez les adultes. La prévalence des allergies alimentaires (ou les réactions graves d'allergie alimentaire) semble néanmoins augmenter (Burks *et al.*, 2012; Cochrane *et al.*, 2009; Moneret-Vautrin, 2008).

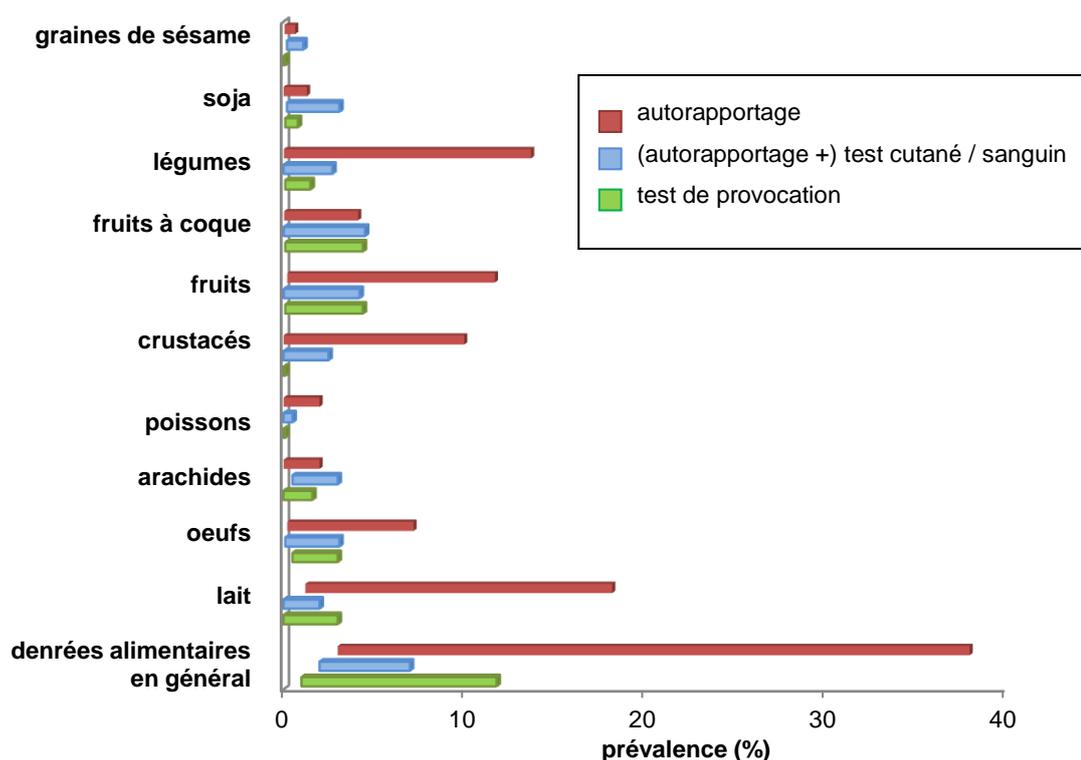


Figure 1. Prévalence de certaines allergies alimentaires (valeurs indicatives ; dispersion entre le % le plus bas et le % le plus élevé de personnes atteintes d'une allergie alimentaire, sur base d'études de prévalence publiées prises en compte dans la méta-analyse réalisée dans le cadre du projet EuroPrevall ; enfants + adultes) (basé sur Zuidmeer *et al.*, 2008 en Rona *et al.*, 2007; Nørhede, 2008)

Il est difficile de déterminer précisément la prévalence des allergies alimentaires, on l'exprime de préférence comme la prévalence absolue au sein d'une population ou comme la

prévalence relative (%) chez les patients atteints d'allergies alimentaires (Chung *et al.*, 2012). Pour estimer la prévalence d'une allergie alimentaire (c'est-à-dire le nombre d'individus allergiques au sein d'une population sur une période donnée), un certain nombre de données sont nécessaires, telles que : (i) une étude de la population globale, (ii) une détection clinique des réactions à l'allergène, et (iii) une documentation clinique d'un mécanisme de réaction IgE-médiée (van Bilsen *et al.*, 2011).

Une allergie alimentaire peut être identifiée cliniquement au moyen d'une anamnèse, de tests cutanés, d'une analyse de sang ou d'un test de provocation. Les données basées sur l'autorapportage entraînent généralement une surestimation de la prévalence, tandis que les tests de provocation en double aveugle contre placebo (DBPCFC) fournissent un aperçu plus exact, mais sont onéreux et nécessitent beaucoup de main-d'œuvre (Burks *et al.*, 2012). La **Figure 1** illustre la grande variation au niveau des données de prévalence enregistrées sur base de l'autorapportage, des tests cutanés et tests sanguins ainsi que des tests de provocation. La figure est basée sur les résultats publiés d'une méta-analyse d'études de prévalence dans le cadre du projet EuroPrevall (Zuidmeer *et al.*, 2008; Rona *et al.*, 2007). Sur base de l'autorapportage, en moyenne 12 % des enfants et 13 % des adultes présentaient une allergie alimentaire, alors que cette allergie n'a pu être démontrée cliniquement que chez 3 % d'entre eux (tous les âges) en moyenne (Rona *et al.*, 2007). Les prévalences variaient fortement entre les différentes études considérées dans la méta-analyse, ce qui n'était pas uniquement dû à la méthodologie suivie, mais aussi notamment à la population choisie (enfants, femmes, etc.) et aux différences géographiques. La prévalence autorapportée des allergies alimentaires variait ainsi entre 3 % et 35 %, avec une variation entre 1,2 et 17 % pour l'allergie au lait et entre 0,2 et 7 % pour l'allergie aux œufs, jusqu'à 2 % pour l'allergie aux arachides et l'allergie au poisson, jusqu'à 10 % pour l'allergie aux crustacés, jusqu'à 11,5 % pour l'allergie aux fruits et jusqu'à 13,7 % pour l'allergie aux légumes, et jusqu'à 4,1% pour l'allergie aux fruits à coque. La prévalence de l'allergie aux fruits et aux légumes s'élevait respectivement jusqu'à 11,5 % (8,5 % pour la pomme et 6,8 % pour l'orange et/ou le citron vert) et 13,7 % (pour la tomate) chez les enfants, et respectivement 0,4 - 3,5 % et jusqu'à 2,5 % chez les adultes. Il est toutefois souligné que, sur base de l'autorapportage, la prévalence chez les adultes pour un type spécifique de fruit était inférieure à 1 %. Sur base de tests de provocation (6 études), des prévalences entre 1 % et 10,8 % ont été rapportées pour les allergies alimentaires en général, et jusqu'à 3 % pour l'allergie au lait, jusqu'à 1,7 % pour l'allergie aux œufs, entre 0,1 % et 4,3 % pour l'allergie aux fruits et aux fruits à coque, entre 0,1 % et 1,4 % pour l'allergie aux légumes, et de moins de 1 % pour l'allergie au blé, au soja et au sésame (Zuidmeer *et al.*, 2008; Rona *et al.*, 2007).

**Tableau 1. Fréquence de certaines allergies alimentaires chez les patients allergiques en France (prévalence, en %) (source Moneret-Vautrin, 2008 ; sur base des données du CICBAA)**

<b>allergène</b>	<b>0-1 an (n=147)</b>	<b>1-3 ans (n=359)</b>	<b>3-15 ans (n=468)</b>	<b>Adultes (n=287)</b>
<b>œufs</b>	77,5	69,6	24,3	6,3
<b>lait</b>	29,2	25,6	7	3,5
<b>arachides</b>	19,7	37,6	49,3	10,1
<b>fruits à coque</b>	2,7	4,4	10,2	15,7
<b>légumineuses</b>	0,6	4,4	13,4	5,9
<b>poissons</b>	0,6	5	10	3,1
<b>prunoïdés</b>	0	0	0	31,3
<b>avocat, banane, noix du Brésil, kiwi</b>	0,6	1,3	5,3	22,6
<b>apiacées<sup>1</sup></b>	0	0	1,7	16,4

<sup>1</sup> ombellifères, dont p. ex. le céleri, le carotte, le cerfeuil

Il est estimé qu'en Belgique 6-8 % des enfants de moins de 3 ans et 2-3 % des adultes sont allergiques à certaines denrées alimentaires (CSS, 2009). L'asbl "Astma & Allergiekoepel" estime que ces chiffres en Belgique oscillent autour des 4,7 % chez les enfants et des 3,2 % chez les adultes (communication interne). Woods *et al.* (2001) font mention d'une prévalence

de ~13 % dans la population adulte belge sur base de l'autorapportage des allergies/intolérances alimentaires.

Dans une étude rétrospective menée en Belgique auprès de 156 enfants (âgés de 1 mois à 14 ans), quatre types de denrées alimentaires se sont avérées responsables à elles seules de 78,4 % des allergies alimentaires, à savoir les œufs (31 %), les fruits à coque (18,1 %, y compris les noisettes 12,3 %), le lait de vache (16,1 %) et les arachides (13,2 %). La contribution du poisson (4,5 %) et des fruits du groupe 'latex' (4,5 %) était moins importante. Bien que des allergies alimentaires multiples aient été observées (16,7 % des enfants étaient allergiques à 3 denrées alimentaires et seulement 4,4 % à 4 ou 5 denrées alimentaires), la grande majorité des enfants se sont avérés allergiques à un seul type d'aliment (78,9 %) (Mulier *et al.*, 2006). Alors qu'en Belgique, l'allergie aux fruits à coque survient relativement souvent chez les enfants, il s'avère qu'en France, outre les œufs, les arachides, le lait de vache et le poisson, la moutarde est également un allergène important chez les enfants (Rancé *et al.*, 1999). Les disparités entre les deux pays s'expliquent partiellement par les différences d'âge et les antécédents cliniques de la population étudiée, mais aussi par les habitudes alimentaires différentes au niveau national voire régional.

Sur base de données du réseau français de surveillance des allergènes, le CICBAA (Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire) (**tableau 1**), les prunoïdés, les fruits du groupe 'latex', les apiacées (p.ex. céleri), les fruits à coque et les arachides s'avèrent être les allergènes alimentaires les plus fréquents dans la population française adulte (Moneret-Vautrin, 2008). La prévalence des réactions allergiques au lait de vache et aux œufs de poule est plus élevée chez les enfants que chez les adultes car ce dernier groupe peut au fil des années ne plus souffrir de ces allergies alimentaires. Ainsi, 11 à 50 % des enfants atteints d'une allergie aux œufs de 4 à 4,5 ans, et même 82 % des adolescents de 16 ans, développeraient une tolérance aux œufs (Alvarez & Boye, 2012).

Avec les changements d'habitudes alimentaires et la mondialisation du marché, il semble non seulement que la prévalence des allergies alimentaires soit en augmentation, mais aussi que de "nouvelles" denrées alimentaires allergisantes, potentiellement importantes, soient rapportées. Le CICBAA a ainsi notifié en 2007 les premiers cas de réactions anaphylactiques au quinoa et aux pousses d'orge vert (un produit qualifié d'aliment "santé"). Néanmoins, d'autres denrées alimentaires qui auparavant ne semblaient pas causer de réactions graves, comme la carotte, l'orange et la nectarine, sont aujourd'hui également corrélées à des réactions anaphylactiques. Les protéines du lait de brebis et de chèvre, ainsi que le sarrasin, peuvent également être considérés comme des allergènes alimentaires émergents (Moneret-Vautrin, 2008).

Le lupin et les mollusques, des allergènes alimentaires qui ont été ajoutés plus tard à la liste des produits alimentaires allergènes dont l'étiquetage est rendu obligatoire par le Règlement (UE) n° 1169/2011, constituent dans un certain sens également des allergènes alimentaires émergents.

### **3.2.2. Gravité des réactions allergiques aux denrées alimentaires**

Les réactions ou symptômes des allergies alimentaires peuvent être très disparates, depuis des symptômes bénins jusqu'à une anaphylaxie susceptible d'être mortelle. Ils peuvent survenir au niveau de la peau, de la bouche, du tube digestif, des voies respiratoires, des yeux et/ou du système nerveux central (**tableau 2**). Un patient peut également être atteint de plusieurs symptômes cliniques en même temps. L'apparition et la gravité de la réaction clinique sont influencées par des interactions complexes entre les facteurs environnementaux (exposition) et la sensibilité individuelle (facteurs génétiques).

L'exposition à un allergène dépend de la teneur de cet allergène dans l'aliment et de la quantité d'aliment consommée, deux facteurs soumis à la fois à une variabilité et à une incertitude. De plus, le moment où l'aliment allergisant est consommé peut également être déterminant (p.ex. chez certaines personnes, une réaction allergique ne se produit que lorsque l'allergène est consommé après la pratique d'un sport) (van Bilsen *et al.*, 2011). Une catégorisation des effets entre 'mineurs', 'modérés' ou 'graves' est possible, mais un développement ultérieur des définitions est indispensable. D'ailleurs, il est possible qu'une

diarrhée (chronique), par exemple, soit considérée comme très grave chez les enfants mais décrite comme plutôt “moyennement grave” chez les adultes. En outre, la gravité des effets d'une allergie alimentaire doit être donnée en combinaison avec la fréquence de ces effets au sein de la population. Il est suggéré d'exprimer la gravité comme étant l'incidence (%) des effets au sein d'une population (Chung *et al.*, 2012).

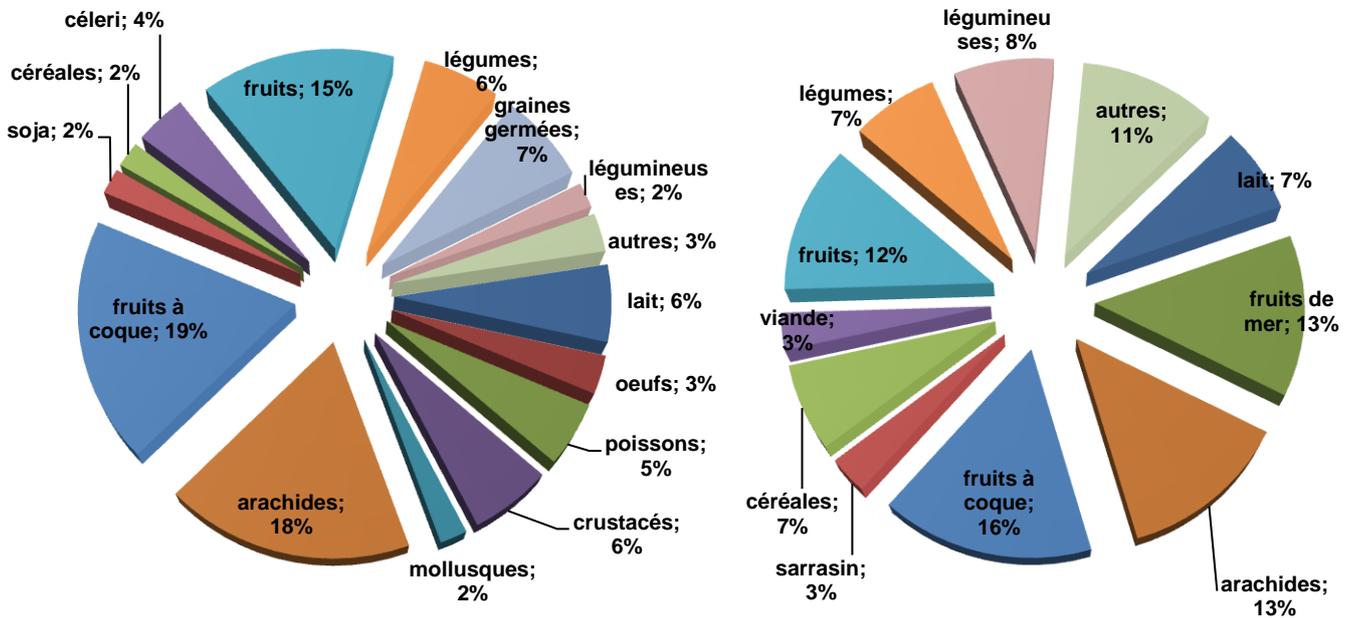
**Tableau 2. Description de plaintes des réactions allergiques**

Apparition après ingestion de l'aliment	Symptômes de l'allergie alimentaire
<b>&lt; 15 minutes</b>	Démangeaisons (bouche, gorge, palais, oreilles)
	Angio-oedème au niveau des lèvres, de la langue, de la bouche
	Gonflement de la gorge, enrouement, toux, déglutition difficile
<b>15 – 60 minutes</b>	Rhinite / conjonctivite
	Urticaire
	Asthme (toux, respiration sifflante, essoufflement)
<b>30 – 60 minutes</b>	Choc anaphylactique (hypotension, perte de conscience)
	Nausées, vomissements, diarrhée, coliques
	Reflux G-O (gastro-œsophagien), gastro-entéropathie éosinophile, eczéma

Si des données sont déjà disponibles sur l'incidence des effets allergènes, elles ne concernent que les anaphylaxies. L'anaphylaxie peut se présenter sous une forme bénigne (symptômes dermatologiques et des voies respiratoires supérieures), grave (troubles de la déglutition et de la respiration) ou très grave (symptômes cardiovasculaires et cardiorespiratoires). Le choc anaphylactique constitue la forme la plus grave, se produit très rapidement et est susceptible de causer la mort. Cette réaction très grave d'allergie alimentaire s'accompagne de symptômes mucocutanés (démangeaisons, urticaire, angio-œdème, conjonctivite) et d'un ou de plusieurs symptômes respiratoires (rhinite, gonflement de la langue, du pharynx, de la lèvre, stridor, dyspnée, respiration sifflante), cardiovasculaires ((pré-)syncope, perte de conscience, hypotension) et/ou gastro-intestinaux (nausées, vomissements, maux de ventre, diarrhée) (INAMI, 2010). Différents facteurs peuvent déclencher une réaction anaphylactique, comme des médicaments ou des piqûres d'insectes, mais l'allergie alimentaire semble en être la principale cause (dans 25 à 35 % des cas chez les adultes, et dans 25 à 75 % des cas chez les enfants). Selon les estimations, il y aurait chaque année en Belgique 1.000 à 3.000 cas d'anaphylaxie grave, avec une dizaine de cas mortels par an. Il n'y a cependant pas de données exactes pour la Belgique vu l'absence d'un réseau d'enregistrement, la difficulté de confirmer le diagnostic ainsi que la difficulté de classer la gravité des réactions anaphylactiques en différents stades. La prévalence de l'anaphylaxie est la plus élevée au cours des premières années de vie (0-3 ans), et ensuite au cours de l'adolescence (12-15 ans). En particulier chez les adolescents, l'alimentation est une cause très fréquente d'anaphylaxie car c'est un âge où l'on gagne en autonomie mais où l'on possède encore peu de connaissances en matière de maladies. Dans toutes les études pédiatriques, l'anaphylaxie survient plus fréquemment chez les garçons que chez les filles, ce qui concorde avec le fait que, chez les enfants, les affections allergiques sont en général plus fréquentes chez les garçons (INAMI, 2010; De Swert *et al.*, 2008).

La **figure 2** donne une indication de la fréquence selon laquelle différents allergènes alimentaires sont susceptibles de provoquer une anaphylaxie, et ce pour l'Europe (**a**) et la France (**b**). Les fruits à coque, les arachides, les fruits de mer et les fruits semblent être les aliments qui déclenchent le plus de réactions anaphylactiques. Cependant, les groupes “fruits à coque” (p.ex. amandes, noisettes, noix, noix de cajou, etc.) et “fruits” (p.ex. bananes, pommes, cerises, poires, kiwis, etc.) englobent différentes variétés, contrairement au “lait” par exemple. Chez les enfants, les anaphylaxies semblent être surtout provoquées par les arachides, les œufs, les fruits à coque, le lait de vache et, dans une moindre mesure, également par le kiwi, la pomme, le poisson, le blé et le lupin (INAMI, 2010; De Swert, 2008).

Chez les jeunes enfants (0-2 ans), l'anaphylaxie causée par le lait de vache est la plus fréquente, et survient plus souvent que chez les enfants plus âgés.



(a) étude clinique européenne en coupe transversale sur des patients externes - EuroPrevall – résultats préliminaires (source: Montserrat Fernández Rivas, 2012)

(b) étude française chez les adultes ; Réseau Allergo Vigilance (novembre 2010) (source : INAMI, 2010)

Figure 2. Fréquence (%) suivant laquelle l'anaphylaxie est provoquée par des allergènes alimentaires

### 3.2.3. Potentiel allergisant des aliments – valeurs seuils cliniques et limites d'action

La plupart des denrées alimentaires sont des produits complexes mais, au sein de celles-ci, seules quelques protéines ont un effet potentiellement allergisant. Seule une partie de ces protéines est réactive. Les personnes allergiques peuvent réagir à différentes protéines ou à différents épitopes de la même protéine présents dans un même aliment. Au sein d'un même aliment, certains épitopes d'une protéine peuvent donner lieu à des symptômes bénins, tandis que d'autres sont à l'origine de symptômes plus graves. Par ailleurs, différentes variétés de pommes ou espèces de poissons par exemple, peuvent contenir différentes quantités de protéines allergènes, et divers facteurs, tels que les conditions de croissance, la maturité, les conditions de conservation et de procédés de transformation, sont susceptibles de modifier l'allergénicité d'un aliment. La composition d'un repas peut également influencer la réaction allergique ou la sensibilité. Il existe par conséquent une grande inter-variation et intra-variation entre les individus, mais aussi entre les denrées alimentaires (Björkstén *et al.*, 2008), ce qui complique la caractérisation du pouvoir allergène et la fixation d'une valeur seuil ou d'une dose minimale. De plus, les teneurs en allergènes des denrées alimentaires ne sont pas toujours connues, en particulier lorsque la présence d'un allergène constitue le résultat d'une contamination croisée. Même dans les études cliniques très contrôlées, il existe une incertitude quant à la teneur en allergènes, ce en raison des différences dans les méthodes suivies pour le traitement et la préparation du matériel d'essai, d'une caractérisation incomplète de ce matériel d'essai, d'une variabilité dans les teneurs en allergènes entre les différents produits alimentaires, et des différences dans les méthodes d'analyse utilisées pour quantifier les teneurs en allergènes. Bien que l'exposition clinique aux allergènes alimentaires s'exprime en "dose" (p.ex. g, mg ou µg), les allergènes présents dans les denrées alimentaires sont, eux, mesurés sous forme de "concentration" (p.ex. ppm, pourcentage ou

mg/kg). En définissant une portion standard, la plupart du temps 100 g, on peut transposer une dose en une concentration présente dans un aliment. Néanmoins, la portion réelle ingérée par le consommateur constitue une source de variabilité et d'incertitude dans l'évaluation de l'exposition et des risques.

Il est impossible de définir une dose minimale qui déclenche une réaction ou MED ('minimal eliciting dose') pour les réactions allergiques graves (c'est-à-dire comparable à un NOAEL, ou 'no observed adverse effect level') (Björkstén *et al.*, 2008). Une approche pragmatique consiste à définir une valeur seuil 'par défaut', qui pourra être utilisée comme limite d'action. Ainsi, en Suisse, les composants allergisants doivent être déclarés lorsque leur concentration dans l'aliment dépasse 1 g/kg ou litre <sup>7</sup> et, au Japon, à partir de 10 mg/kg (Kerbach *et al.*, 2009).

Une autre approche, plus adéquate, est de définir une limite d'action dérivée du pouvoir allergisant. Celui-ci peut faire référence à la quantité d'allergène nécessaire pour sensibiliser une personne, ou à la quantité nécessaire pour déclencher une réaction chez une personne déjà sensibilisée ou allergique (van Bilsen *et al.*, 2011). Dans le contexte d'une gestion du risque ciblée sur la réduction de la probabilité de réactions allergiques, cette dernière définition est particulièrement pertinente.

Le pouvoir allergisant d'un aliment peut être décrit comme une distribution des doses en fonction de la fréquence de réponse ('frequency dose-response') ou en fonction du degré de gravité de la réponse ('severity dose-response'). Sur base de telles relations dose-réponse, il est possible d'exprimer le pouvoir allergisant comme la ED05 ou la ED01. Ces "doses qui déclenchent une réaction" ('eliciting dose') représentent la quantité nécessaire pour déclencher une réaction chez respectivement 5% et 1% d'une population allergique spécifique. Lorsque les données disponibles sont insuffisantes, le pouvoir allergisant peut être exprimée sur base de la valeur LOAEL ('lowest observed adverse effect level') (Chung *et al.*, 2012).

Afin d'offrir plus de clarté aux consommateurs et de soutenir les fabricants notamment dans leur politique d'étiquetage en ce qui concerne la présence accidentelle d'allergènes alimentaires (mention 'peut contenir des traces'), l'office australien des allergènes ('Allergen Bureau') a développé un instrument standardisé d'évaluation du risque : le VITAL ('Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling').<sup>8</sup> Dans la première version du VITAL, sur base des valeurs LOAEL mentionnées dans le rapport du FDA Threshold working Group de 2006 (FDA, 2006, **tableau 3**) et en appliquant un facteur d'incertitude, des limites d'action ont été définies pour trois niveaux d'action : (i) aucune mention, (ii) pourrait contenir l'allergène = mention 'peut contenir' et (iii) contient l'allergène = à mentionner dans les ingrédients. Ces limites d'action ont été exprimées en concentrations (ppm) plutôt qu'en quantité de protéines (mg) et ont été calculées sur base d'une portion de 5 g (c'est-à-dire une cuillère à soupe ou une 'bouchée'). Dans la version la plus récente du VITAL, les limites d'action sont calculées sur base des doses de référence ou valeurs ED (**tableau 3**). La limite d'action est exprimée en mg de protéine ainsi qu'en concentration contenue dans une portion donnée. Seuls deux niveaux d'action sont maintenus dans cette version du VITAL : (i) mention 'peut contenir' ou (ii) aucune mention<sup>9</sup> (Grinter, 2012 ; Allergen Bureau, 2011).

A l'instar de cet exemple, un "EU-VITAL" a également été mis au point ('European Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling'), une initiative similaire visant à améliorer et harmoniser l'étiquetage des allergènes alimentaires.<sup>10</sup>

---

<sup>7</sup> Les sulfites et le gluten constituent une exception, auxquels s'appliquent des limites maximales de respectivement 10 et 100 mg/l ou mg/kg.

<sup>8</sup> <http://www.allergenbureau.net/vital/vital>

<sup>9</sup> Les consommateurs très allergiques ne sont pas pris en considération ; il est supposé qu'ils ne consomment pas de denrées alimentaires transformées.

<sup>10</sup> <http://www.eu-vital.org/en/home.html>

**Tableau 3. Pouvoir allergisant des allergènes alimentaires, exprimé en valeurs seuils**

Allergène	LOAEL <sup>(a)</sup> (mg protéine)	Dose de référence VITAL <sup>(b)</sup>		Qualité de la banque de données
		Dose (mg protéine)	basée sur	
Arachides	0,25-10	0,2	ED01*	excellente
Lait	0,36-3,6	0,1	ED01	excellente
Œuf	0,13-1,0	0,03	ED01 et ED05 95% Ici**	excellente
Soja	88-522	1,0	ED05 95% Ici Rem. : cette concentration ne protégera pas certaines personnes sensibles au lait de soja	suffisante
Blé		1,0	ED05 95% Ici Rem. : les consommateurs allergiques au blé sont pour la plupart protégés lorsque les denrées alimentaires contiennent < 20 ppm gluten	suffisante
Noix de cajou		2,0 (provisoire)	ED05 95% Ici	marginale suffisante
Moutarde	1-936	0,05	ED05 95% Ici	suffisante
Lupin		4,0	ED05 95% Ici	suffisante
Graines de sésame	30	0,2	ED05 95% Ici	marginale suffisante
Crevettes		10	ED05 95% Ici	marginale suffisante
Céleri		n/a ***		insuffisante
Poisson	1-100	n/a		insuffisante
Fruits à coque (noix, noix de pécan, amande, pistache, noix du Brésil, noix de macadamia)	0,02-7,5			insuffisante
Noisette		0,1	ED01 et ED05 95% Ici	bonne

<sup>(a)</sup>: Alvarez & Boye, 2012; FDA, 2006; <sup>(b)</sup>: Allergen Bureau, 2011

\* ED01, ED05: "doses qui déclenchent une réaction" ('eliciting dose') ou la quantité nécessaire pour déclencher une réaction chez respectivement 1% et 5% d'une population allergique spécifique ; \*\* Ici : 'lower confidence interval' ; \*\*\* n/a : non disponible

### 3.2.4. Evaluation du risque : priorisation

Comme déjà mentionné, la priorité (relative) des allergènes alimentaires en matière de santé publique est déterminée principalement par leur prévalence, leur pouvoir allergisant et la gravité de la réaction. Le **tableau 4** donne un aperçu des données disponibles traitées aux points **3.2.1.**, **3.2.2.** et **3.3.3.** La liste des allergènes alimentaires dont l'étiquetage est rendu obligatoire par le Règlement (UE) n° 1169/2011 sert ici de point de départ car on peut la considérer comme une première sélection des allergènes importants en Europe (les substances alimentaires qui provoquent des intolérances ne relèvent pas des termes de référence du présent avis). Les "fruits" et "légumes" sont également repris dans le tableau pour attirer l'attention sur le fait que ces aliments constituent également des allergènes relativement fréquents et des causes importantes d'anaphylaxie. Toutefois, une répartition plus détaillée entre les différentes variétés de fruits et légumes (allergènes) et des données plus spécifiques sont nécessaires pour pouvoir attribuer une priorité à ces allergènes.

Il n'y a pas de données disponibles sur la prévalence des allergies alimentaires au sein de la population belge, mais uniquement sur la prévalence chez les enfants belges allergiques. Le pouvoir allergisant des aliments peut être exprimé à l'aide des doses de référence VITAL. Les allergies alimentaires s'accompagnent de diverses réactions ou symptômes possibles. Bien qu'il soit difficile de comparer l'impact sur la santé publique des allergènes alimentaires qui

provoquent une réaction relativement bénigne mais fréquente dans la population, avec les allergènes qui provoquent des réactions graves chez seulement quelques personnes, il semble recommandé d'accorder la priorité aux allergènes alimentaires qui déclenchent les réactions les plus graves. Par conséquent, on a choisi, dans le **tableau 4**, d'exprimer la gravité de la réaction comme étant la fréquence suivant laquelle des anaphylaxies sont provoquées en Europe par les différents allergènes alimentaires.

Sur base de cette collection limitée de données (indicatives), la classification relative suivante est proposée:

- 1<sup>re</sup> priorité: fruits à coque (noisettes en particulier), arachides, lait et œufs. Ces substances sont des allergènes importants aussi bien chez les enfants que chez les adultes (le lait et les œufs dans une moindre mesure), avec une dose de référence relativement basse. Elles sont utilisées dans de nombreux produits alimentaires, souvent sous une forme masquée. De plus, ces allergènes constituent un danger important dans le contexte de la contamination croisée des produits alimentaires.
- 2<sup>e</sup> priorité: crustacés et poissons. Bien que ces allergies alimentaires soient relativement fréquentes et souvent associées à des cas d'anaphylaxie, on peut supposer qu'il est plus facile d'éviter la consommation de produits alimentaires qui contiennent des crustacés que la consommation d'œufs ou de lait, par exemple.
- 3<sup>e</sup> priorité: soja, céleri, mollusques, moutarde, graines de sésame. Malgré leur dose de référence basse, ces allergènes semblent moins pertinents en Belgique par rapport aux autres allergènes dont l'étiquetage est obligatoire.

**Tableau 4 : Classification relative des allergènes alimentaires qui doivent obligatoirement être déclarés, sur base de données indicatives de la littérature en ce qui concerne la prévalence, le potentiel allergisant et la gravité de la réaction (1<sup>re</sup> priorité: ■; 2<sup>e</sup> priorité: ■; 3<sup>e</sup> priorité: ■)**

	prévalence rapportée la plus élevée (%) <sup>(a)</sup>		prévalence chez les patients allergiques (%)		Dose de référence VITAL <sup>(d)</sup> (mg de protéine)	fréquence d'anaphylaxie <sup>(e)</sup> (%)
	Auto-rapportage	Test de provocation	enfants (< 14 ans; B) <sup>(b)</sup>	adultes (FR) <sup>(c)</sup>		
crustacés	10	< 0,5			10 (crevettes)	6
œufs	7	2,5	31	6,3	0,03	3
poissons	2	< 0,5	4,5	3,1		5
arachides	2	1,6	13,2	10,1	0,2	18
soja	1,3	<1			1	2
lait	17	3	16,1	3,5	0,1	6
fruits à coque	4,1	4,3	18,1 (12,3: noisettes)	15,7	2,0 (noix de cajou) 0,1 (noisettes)	19
céleri	(0,04) <sup>(f)</sup>					4
moutarde					0,05	
graines de sésame	0,6	<0,5			0,2	
lupin					4	
mollusques						2
fruits	11,5 <sup>(g)</sup>	4,3	4,5			15
légumes	13,7	1,4				6

<sup>(a)</sup>: figure 1; <sup>(b)</sup>: Mulier *et al.* (2006); <sup>(c)</sup>: tableau 1; <sup>(d)</sup>: tableau 3; <sup>(e)</sup>: figure 2a; <sup>(f)</sup>: sur base de tests cutanés (Zuidmeer *et al.*, 2008); <sup>(g)</sup>: 11,5 % chez les enfants (8,5 % pour les pommes et 6,8 % pour les oranges et/ou citrons verts) et jusqu'à 3,5 % chez les adultes (< 1 % lorsque le type de fruit est spécifié)

Le Comité souhaite toutefois souligner le fait que la priorisation des allergènes est en permanence sujette à des modifications, en raison notamment de certains changements épidémiologiques au niveau régional dans les sous-populations allergiques. Il est difficile, voir impossible, de déterminer précisément la prévalence des allergies alimentaires et de leurs symptômes au sein d'une population. Les comparaisons ou extrapolations de données

doivent être interprétées avec toute la prudence nécessaire, notamment en raison des différences au niveau des méthodologies suivies et des critères généraux d'analyse.

### **3.3. Détection des allergènes**

Le dépistage régulier de la présence d'allergènes dans les produits alimentaires ne constitue pas seulement un élément essentiel d'une politique préventive ou d'un système de gestion des allergènes au sein de certaines entreprises, mais il fait également partie de la politique de contrôle des autorités. Il subsiste cependant toujours un certain nombre de points techniques problématiques en ce qui concerne la détection de faibles niveaux d'allergènes dans les denrées alimentaires.

#### **3.3.1. Méthodes disponibles**

Il existe plusieurs méthodes différentes pour la détection des allergènes alimentaires. Une méthode très générale consiste à utiliser des tests de détection rapide des protéines. Ce sont des tests non spécifiques qui mettent en évidence la présence de protéines. Dans la mesure où la plupart des allergènes sont des protéines, s'il n'y a pas de protéines présentes il n'y aura pas non plus d'allergènes. Il s'agit de tests très simples et très rapides, qui sont par exemple utilisés pour contrôler les surfaces nettoyées des installations. En ce qui concerne la détection spécifique des allergènes, on peut distinguer trois grands types de méthodes, sur base du mécanisme qu'elles mettent en œuvre : (i) méthodes basées sur la liaison protéique, (ii) méthodes basées sur la détection d'ADN, et (iii) méthodes physicochimiques. Un problème général qui survient avec chaque méthode est lié au rendement d'extraction et (dans une moindre mesure) à la représentativité de l'extraction (certaines protéines sont plus faciles à extraire que d'autres), ce qui influence fortement la sensibilité et la précision des résultats.

Ces méthodes sont brièvement décrites aux points suivants. Pour plus d'informations, nous renvoyons à la littérature (entre autres Cucu *et al.*, 2013; Kerbach *et al.*, 2009; Kirsch *et al.*, 2009; Monaci & Visconti, 2009; van Hengel, 2007; Ezendam *et al.*, 2005).

##### **3.3.1.1. Tests basés sur la liaison protéique ('protein-binding based tests')**

Le principe de ces tests est basé sur une liaison spécifique de l'antigène (allergène) et le récepteur. Dans le cas de méthodes immunochimiques, ces récepteurs sont des anticorps. L'ELISA ('Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay') est la méthode la plus utilisée actuellement. Il s'agit d'une technique simple, rapide, sensible et relativement spécifique, qui peut être utilisée tant du point de vue qualitatif que semi-quantitatif. Différentes approches sont possibles pour le développement de techniques ELISA. Les anticorps peuvent cibler certaines protéines spécifiques de l'allergène (des protéines pures ont été utilisées pour l'immunisation) ou un ensemble de protéines extraites. Dans le cas d'anticorps monoclonaux, un seul épitope est ciblé. La méthode ELISA peut également être combinée à la "spectrométrie de masse couplée à un plasma inductif" (ICP-MS) afin d'augmenter la sensibilité et la précision de la détection (Kirsch *et al.*, 2009; Monaci & Visconti, 2009).

Les tests rapides LFD ('Lateral Flow Device'), communément appelés 'dip stick', sont en fait des tests immunochimiques qualitatifs, sur lesquels apparaît une barre colorée en cas de présence de l'allergène dans l'échantillon. Ces tests sont généralement moins sensibles que l'ELISA, mais peuvent tout à fait être appliqués pour un dépistage rapide au sein d'un environnement de production.

La recherche se focalise pour l'instant essentiellement sur le développement de méthodes basées sur les récepteurs qui permettent une détection simultanée de plusieurs allergènes, comme les techniques basées sur des biosenseurs ou sur des systèmes de cytométrie en flux basés sur des microsphères ('Microsphere-based Flow-cytometry Assay' ou FCA). Pour cette dernière technique, différentes séries de microsphères (billes) de tailles et de fluorescences internes différentes sur lesquelles on a fixé des antigènes (l'allergène), sont

incubées avec l'échantillon et les anticorps spécifiques. En présence de l'antigène (i.e. l'allergène) dans l'échantillon il y a une compétition entre cet antigène et l'antigène fixé sur la bille pour la liaison de l'anticorps. Plus il y a d'antigènes dans l'échantillon, moins il y a d'anticorps qui se lie à l'antigène de la bille. Un anticorps secondaire couplé à un fluorochrome sert à révéler la liaison de l'anticorps à la bille. Dans le détecteur, un premier laser va identifier les différentes 'billes' selon la taille et la fluorescence interne (i.e. détection), tandis qu'un deuxième laser va mesurer la liaison de l'anticorps à la bille. Chaque 'bille' ou microsphère est spécifique pour un allergène.

Les biosenseurs sont surtout connus pour leurs applications en diagnostic clinique, parmi lesquelles la détection de biomarqueurs pour certaines maladies ou le dépistage de micro-organismes pathogènes, mais peuvent aussi être employés pour la détection d'allergènes alimentaires. Les biosenseurs basés sur la 'résonance plasmonique de surface' (RPS) se basent sur des changements dans l'indice de réfraction de la lumière incidente à la surface d'un chip lorsque les anticorps fixés sur celui-ci, se lient avec les antigènes correspondants. Dans le cas des 'apta-senseurs', des biorécepteurs-aptamères sont immobilisés sur un module sensoriel nano-plasmonique (Tran *et al.*, 2013; Pollet *et al.*, 2009). Les aptamères sont de courts segments synthétiques simple brin d'ADN ou d'ARN, qui sont sélectionnés dans une grande "bibliothèque" d'oligonucléotides sur base de leur affinité de liaison et de leur spécificité à l'égard de la molécule cible (l'allergène). L'avantage d'utiliser des aptamères plutôt que des anticorps, traditionnellement utilisés comme biorécepteurs (p.ex. ELISA), est que les aptamères sont faciles et bon marché à produire, simples à modifier chimiquement et relativement stables. De tels biosenseurs ont déjà été développés pour la détection des allergènes d'arachides et de blanc d'œuf.

Un des inconvénients de ces méthodes basées sur la liaison protéique est que, avec la transformation des denrées alimentaires (cuisson, stérilisation, fermentation), les protéines peuvent se retrouver partiellement dégradées ou transformées, ce qui fait qu'elles ne peuvent plus être détectées par le récepteur ou l'anticorps, alors que leur caractère allergisant reste bien présent, voire s'intensifie. En outre, des néo-allergènes sont susceptibles de se former au cours de la transformation des denrées alimentaires (p.ex. lorsque les arachides sont grillées), qui ne sont pas non plus détectés par un test qui détecte les protéines initialement présentes. Un autre inconvénient est l'existence d'une réactivité croisée, c'est-à-dire que les récepteurs reconnaissent des structures protéiques qui sont similaires aux protéines allergènes (p.ex. dans les noix), ce qui peut mener à des résultats faux positifs. Enfin, il est à noter qu'une détermination quantitative n'est pas toujours possible en raison du fait que le lien entre la quantité de protéine détectée et la quantité d'allergène effectivement présente dans le produit alimentaire n'est pas clair.

### 3.3.1.2. Méthodes basées sur la détection d'ADN

A l'aide de la PCR ('Polymerase Chain Reaction'), on détecte l'ADN, et non les protéines. Cette technique permet d'identifier un ou plusieurs allergènes présents dans l'aliment (multiscreening). L'avantage de cette technique est qu'elle présente une grande spécificité. Un inconvénient est que les produits transformés qui contiennent encore l'ADN mais plus les protéines allergènes, vont donner lieu à un résultat positif. De plus, les produits comme le lait, les œufs et les extraits de denrées alimentaires, qui contiennent de très petites quantités d'ADN par rapport aux protéines potentiellement allergisantes, ne sont pas détectables par PCR.

Cette technique peut être utilisée aussi bien qualitativement que semi-quantitativement (PCR en temps réel, PCR en combinaison avec ELISA). Une véritable détermination quantitative des protéines n'est pas possible au moyen de cette technique car le lien entre la teneur mesurée d'ADN et la quantité d'allergène présent dans un certain aliment n'est pas connu. Plusieurs kits PCR sont toutefois disponibles sur le marché, qui permettent un dépistage rapide des allergènes (i.e. qualitatif).

### 3.3.1.3. Tests physicochimiques

Alors que les techniques décrites ci-avant sont plutôt des méthodes “indirectes” pour la détection des allergènes (mesurage des complexes d'anticorps-antigènes ou des gènes codant l'allergène), une détection “directe” est possible à l'aide de tests physicochimiques, tels que la spectrométrie de fluorescence et la chromatographie en phase liquide (HPLC ou 'high performance liquid chromatography'), combinée ou non à la spectrométrie de masse (MS) (Faeste *et al.*, 2011; Heick *et al.*, 2011; Johnson *et al.*, 2011). Après extraction, les protéines sont coupées au moyen d'une enzyme (principalement la trypsine) pour former des peptides. Ces peptides sont ensuite séparés par chromatographie et identifiés à l'aide d'un détecteur de fluorescence ou d'un spectromètre de masse.

Un inconvénient de la détection par UV ou fluorescence est que l'identification des protéines allergisants peut être entravée par la présence d'autres protéines de la matrice qui coéluent lors de la séparation chromatographique, ce qui peut mener à des résultats faux positifs. Pour confirmer la présence d'allergènes sans ambiguïté, l'identification à l'aide d'un spectromètre de masse est le moyen indiqué.

La MS est également appliquée en combinaison avec d'autres types de techniques (des tests basés sur la liaison protéique et des méthodes basées sur l'ADN), souvent pour confirmer les résultats.

### **3.3.2. Remarques à propos de la détection des allergènes alimentaires**

Le choix d'une méthode adéquate doit être considéré au cas par cas étant donné qu'il peut y avoir de grandes différences entre les techniques et au sein d'un même groupe de techniques, ce en matière de cible de détection (épitopes, protéines, extrait brut, ADN), d'efficacité de l'extraction, de limite de détection, et de temps et frais d'analyse. Des résultats obtenus avec différentes méthodes ne peuvent être comparés directement.

Les remarques suivantes sont formulées en ce qui concerne :

- la 'cible': Les denrées alimentaires contiennent différentes protéines avec un potentiel allergène (p.ex. les arachides contiennent au moins 8 protéines allergènes, et dans le lait toutes les protéines sont susceptibles de provoquer une réponse immunologique). Pour les personnes sensibles qui souhaitent savoir si “l'agent causal” de la réaction allergique est présent, une détection des épitopes allergisants est donc importante. Pour les fabricants, dont l'intérêt est de savoir si les matières premières sont exemptes d'allergènes et si la contamination croisée est sous contrôle, la détection des protéines allergènes ou des composants spécifiques à un ingrédient allergène, est suffisante. Pour les autorités également, la détection du produit alimentaire ou de l'ingrédient concerné est suffisante (comme requis par le Règlement (UE) N° 1169/2011) pour contrôler l'application correcte de la réglementation en matière d'étiquetage. En d'autres termes, il faut rapporter clairement ce qui est exactement mesuré (épitopes, présence de protéines, détection de l'ADN,...).
- échantillonnage: Les allergènes ne sont pas nécessairement répartis de façon homogène dans différents produits alimentaires (p.ex. en cas de changement de produit sur la chaîne de production, le risque de contamination croisée sera probablement plus élevé pour les produits qui arrivent en premier sur la chaîne de production après le changement de produit) ou au sein d'un même produit alimentaire (distribution hétérogène potentielle des allergènes dans la matrice alimentaire).
- matrice alimentaire: La détection des allergènes dépend de la matrice alimentaire (interférence potentielle de la matrice) et est soumise à l'influence de la transformation des aliments. La transformation des aliments s'accompagne de réactions chimiques et de modifications au niveau moléculaire des protéines (p.ex. dénaturation progressive,

formation de ponts S-S, etc.), susceptibles de détruire, masquer ou créer des épitopes allergènes. Ceci a des conséquences néfastes sur la sensibilité de détection. Dans la pratique, cela peut mener à un étiquetage erroné suite à la non-détection des allergènes présents, avec dès lors un risque pour le patient allergique. Par ailleurs, les co-ingrédients peuvent également influencer les résultats de la détection et, par exemple, une réactivité croisée avec d'autres denrées alimentaires peut donner lieu à des résultats faux positifs.

- unités: Pour éviter une interprétation erronée des résultats, il est important de savoir quelles sont les unités utilisées pour le rapportage. On utilise la plupart du temps le mg/kg de produit (ppm), où il peut s'agir de mg d'aliment allergène ou de mg de protéines allergènes spécifiques.
- intervalle de mesure: La méthode doit avoir une limite de quantification (LOQ) et une limite de détection (LOD) les plus basses possible, idéalement en-deçà de la valeur seuil pour une sensibilité clinique dans une portion donnée. La LOQ et la LOD, ou la sensibilité de la méthode de détection, dépendront fortement du rendement de l'extraction (et du mécanisme du test).
- extraction et rendement de l'extraction: Quelle que soit la méthode de détection utilisée, la capacité de l'extraction de l'allergène depuis la matrice alimentaire constitue une étape cruciale et un point critique susceptible de limiter fortement la sensibilité d'une méthode. L'extraction et le rendement de l'extraction peuvent être fortement influencés par la transformation préalable des denrées. Un traitement thermique, en particulier, peut réduire considérablement la solubilité des protéines à cause d'une agrégation et d'une réaction avec d'autres composants alimentaires (par ex. la réaction de Maillard) (Heick *et al.*, 2011).
- étalons / matériaux de référence: Les matériaux de référence doivent répondre à un certain nombre de caractéristiques essentielles, telles que l'homogénéité et la stabilité durant le transport et le stockage, et doivent présenter des propriétés mesurables avec une incertitude connue. Lors de la production des matériaux de référence, différents aspects doivent être pris en considération, en particulier le bon choix de l'analyte. Les résultats de mesure peuvent en effet être influencés tant par des facteurs intrinsèques (p.ex. variabilité biologique de la teneur en protéines et composition de l'aliment suite aux variations géographiques et saisonnières) que par des facteurs extrinsèques (p.ex. impact de la transformation sur la dénaturation des protéines ; conditions de conservation ou de récolte dans le cas des allergènes de fruits et de légumes) (Kerbach *et al.*, 2009).
- 'recovery' (récupération) : La robustesse des méthodes est souvent évaluée sur base de la 'recovery', qui est obtenue par 'spiker' un produit ou un échantillon (c.-à-d. le supplémenter avec l'allergène). Le moment de la 'spiking' semble toutefois influencer la 'recovery'. Des échantillons sont souvent 'spikés' peu avant l'étape d'extraction. La 'recovery' des échantillons 'spikés' 24h avant l'extraction des échantillons semble cependant beaucoup plus faible, probablement en raison d'interaction avec la matrice. En outre, 'spiker' des échantillons avant le traitement (par ex., chauffer) résultera par une 'recovery' plus faible que lorsque des échantillons traités sont 'spikés' (Cucu *et al.*, 2013).

L'utilisation non uniforme de différents étalons et de différentes unités pour exprimer la concentration en allergènes rend une comparaison entre les tests difficile. Le résultat d'une analyse dépend par conséquent fortement du test utilisé. En outre, avec les tests commerciaux, on ne sait bien souvent pas clairement ce qui est détecté précisément (épitopes, présence de protéines, détection d'ADN, ...). En d'autres termes, une harmonisation internationale et une validation officielle sont nécessaires afin de garantir la fiabilité de détection des allergènes. Cependant, une telle validation doit être effectuée d'une manière uniforme, requiert le développement de matériaux de référence bien définis pour les allergènes et une manière standardisée d'exprimer les résultats d'analyse. une validation sera

nécessaire pour chaque type individuel de produit alimentaire vu la grande variabilité due aux effets de matrice.

Un exemple est le protocole de validation harmonisé pour les kits de détection basés sur ELISA, qui a été développé au sein du réseau des allergènes alimentaires MoniQA ('Monitoring and Quality Assurance in the Food Supply Chain') (Abbott *et al.*, 2010). L'œuf en poudre (NIST RM-8445) et le lait écrémé en poudre (NIST RM-1549) du 'National Institute of Standards and Technology' (NIST) sont proposés comme matériaux de référence pour les méthodes de détection des allergènes de l'œuf et du lait. Le protocole a été implémenté via une étude de validation pour cinq kits ELISA pour la caséine, et ce dans 20 laboratoires internationaux.

La détection des allergènes alimentaires est et a été abordée e.a. dans le cadre des projets belges suivants (liste non exhaustive) :

- ALLMOD : "Risico-evaluatie van allergenen in functie van proces-, product- en installatie-eigenschappen tijdens verdringing en na reiniging" (projet Flanders' Food ; 2011 – 2013 : promoteur : B. De Meulenaer, UGent, en collaboration avec HoGent)
- "Ontwikkeling van generiek en gevalideerd allergenenbeleid met betrekking tot de problematiek van kruiscontaminatie via stoom, water en olie" (projet IWT-TETRA 100207; 2011-2013; promoteur : B. De Meulenaer, UGent)
- NanosensEU : développement de biosenseurs, notamment pour les allergènes des arachides (projet interreg Vlaanderen - Nederland; 2010-2013; partenaires : MeBioS (K.U.Leuven), Biomed (UHasselt), Technische Universiteit Eindhoven (TU/e), IMOMEK (IMEC))
- 'Sensors for Food': développement de biosenseurs pour les toxines, les agents pathogènes et les allergènes (IWT-VIS-Traject; 2011-2015; partenaires : MeBioS (K.U.Leuven), IMEC, VUB, IBBT, Flanders' FOOD)
- DETALL: "Détection des allergènes alimentaires" (projet SPF Santé publique RT-06/10; promoteur : P. Delahaut, CER, Marloie)
- "Detection and behaviour of a Cor a 9, a major hazelnut allergen as function of processing" (2009-2010; promoteurs : B. De Meulenaer & B. Devreese, UGent)
- "Normalisation des méthodes d'analyse des allergènes alimentaires" (projet SPF Santé publique RT-06/18 ; promoteurs: G. Maghuin-Rogister, M.-L. Scippo & E. De Pauw, ULg)
- ALLERRISK: "Development of an integrated strategy for controlling the allergen issue in the Belgian food and catering industry" (projet BELSPO SD/AF/03A; 2006-2011; promoteurs : B. De Meulenaer (UGent), E. Daeseleire & M. De Loose (ILVO); Partenaires : ILVO, UGent, UA, ULg). Résultats : <http://www.belspo.be/belspo/SSD/science/Reports/ALLERRISK%20AF03%20NL.pdf>
- ...

#### 4. Conclusions générales & Gestion opérationnelle / politique (contrôle)

La production de denrées alimentaires est un processus complexe et globalisé, faisant intervenir des ingrédients qui peuvent provenir de différents continents, alors que le contrôle des allergènes alimentaires est principalement ciblé sur les denrées alimentaires (pré)emballées et/ou les produits finis. Outre la contamination croisée susceptible de survenir au cours de la transformation secondaire des denrées alimentaires (p.ex. chaîne de production, mais aussi 're-traitement'<sup>11</sup>), une contamination croisée par des allergènes est également possible au cours des processus de transformation primaire des denrées alimentaires en vrac, tels que la récolte, le transport et le stockage en silos. En d'autres termes, il est nécessaire de veiller suffisamment à une approche 'bottom-up' pour maîtriser les allergènes. La maîtrise des allergènes commence chez les opérateurs à l'aide des BPA (Bonnes Pratiques Agricoles), des BPF et des systèmes HACCP (Alvarez & Boye, 2012).

Dès lors, le Comité est d'avis que la politique de contrôle doit dans un premier temps être ciblée de façon proactive sur le contrôle de la performance des systèmes de gestion des

<sup>11</sup> i.e. re-traitement de produits déjà fabriqués

allergènes chez les différents opérateurs (inspections), ce qui avait déjà été souligné dans l'avis 37-2006 relatif à la présence d'allergènes dans les denrées alimentaires. Les opérateurs doivent, à tout stade de la chaîne de production, avoir une connaissance détaillée des composants de leurs produits et devraient essayer, lorsque c'est possible, d'éviter d'utiliser inutilement des allergènes (importants) comme ingrédients.

Egalement, il faut réaliser des contrôles de produits. Néanmoins, aussi bien la gestion opérationnelle au sein d'un environnement de production que le contrôle des allergènes alimentaires par l'Agence fédérale pour la sécurité de la chaîne alimentaire (AFSCA) sont entravés par l'absence de limites d'action et de méthodes de détection fiables.

Malgré le fait qu'il existe sur le marché diverses méthodes ou systèmes pour la détection des allergènes alimentaires, les méthodes disponibles présentent encore des problèmes techniques importants (p.ex. rendement de l'extraction, spécificité et reproductibilité insuffisantes, etc.). Afin de pouvoir éliminer les disparités entre les différents tests et d'ainsi parvenir à des résultats harmonisés, des méthodes de détection validées sont indispensables. La validation des méthodes de détection requiert cependant l'existence de matériaux de référence, et est entravée ou rendue presque impossible par la grande diversité de variables (p.ex. matrice alimentaire, impact de la transformation, etc.), ce qui fait qu'une même méthode et/ou un même matériau de référence ne peut pas être automatiquement appliqué (ou validé) à un même type de produit alimentaire (p.ex. différents types de biscuits). Pour pouvoir apporter un tant soit peu de réponse à la problématique de détection des allergènes alimentaires, l'ILVO-T&V (Instituut voor Landbouw- en Visserijonderzoek, Eenheid Technologie en Voeding) et le CER Groupe (Centre d'Economie Rurale) ont été désignés en Belgique comme laboratoire national de référence pour les allergènes. La problématique nécessite cependant une approche internationale, mais un laboratoire de référence n'a pour l'instant pas encore été instauré au niveau européen.

Une approche pratique provisoire est d'examiner les différentes possibilités en matière de détection, en identifiant, pour les différents allergènes alimentaires, les groupes de denrées/matrices alimentaires (entre autres la teneur en chocolat, en vinaigre et en matière grasse peuvent influencer la sensibilité de détection ce qui fait qu'une distinction doit être faite entre p.ex. des biscuits avec/sans chocolat) pour lesquels il existe (i) des méthodes fiables, (ii) des méthodes aux résultats contestables, et (iii) aucune méthode fiable ("matrice allergène-aliment-méthode de détection"). Dans une première phase, on pourra ici se focaliser sur les allergènes les plus importants en Belgique. La priorité relative des allergènes alimentaires pour la santé publique est principalement déterminée par leur prévalence, leur potentiel allergisant et la gravité des réactions allergiques qu'ils provoquent (incidence des effets). Toutefois, de telles données sont très rares, voire inexistantes, en Belgique. Sur base des informations disponibles, la classification relative suivante est proposée :

- première priorité : fruits à coque (noisettes en particulier), arachides, lait et œufs ;
- deuxième priorité : crustacés et poissons ;
- troisième priorité : soja, céleri, mollusques, moutarde, lupin et graines de sésame.

En plus, la gestion opérationnelle, le contrôle et la politique en matière de risque des allergènes alimentaires sont entravés par l'absence de valeurs seuils ou de limites d'action harmonisées fixant un niveau de risque acceptable. Les critères appliqués par l'industrie manquent encore de consistance, et ce au détriment du consommateur allergique qui se retrouve confronté à une multiplication des étiquetages préventifs (ce qui limite sa liberté de choix et favorise dès lors un comportement à risque), ainsi que de l'industrie alimentaire, qui ne sait pas communiquer clairement sur la signification de ces étiquetages. Une autre conséquence est qu'un tel étiquetage préventif se voit dévalué.

Les valeurs seuils allergènes VITAL (ou des données de dose-réponse similaires), en tenant compte de limites de détection des méthodes disponibles, peuvent servir de base pour définir des limites d'action.

Enfin, sur base des lacunes et points problématiques identifiés, le Comité formule un certain nombre de recommandations en matière de politique et de recherche, et à destination de l'industrie.

## 5. Recommandations

### Pour la politique :

- Collection de données: La mise en place en Belgique d'un système d'enregistrement des allergènes alimentaires et de l'incidence des réactions d'allergie alimentaire chez les adultes/enfants est indispensable en vue d'un suivi permanent de l'ampleur de la problématique et de l'impact social de celle-ci, ainsi que pour permettre l'identification des allergènes 'émergents' (p.ex. comparable au rapportage des toxi-infections alimentaires).
- LR-UE: Il n'existe actuellement pas encore de laboratoire de référence européen pour les allergènes alimentaires. La mise en place d'un tel laboratoire est essentielle en vue d'harmoniser et de standardiser les méthodes de détection des allergènes.
- Vu qu'il n'existe pas encore de méthodes de détection pour toutes les combinaisons allergène-aliment et que de telles méthodes devraient être validées pour quasiment chacune de ces combinaisons individuelles, l'élaboration d'une matrice "allergène-aliment-méthode de détection" pourrait constituer un outil pour examiner les possibilités en matière de contrôle et pour identifier les lacunes.
- Les seuils de réaction VITAL, en combinaison avec la matrice "allergène-aliment-méthode de détection" (limites de détection), peuvent être utilisés comme base pour déterminer des limites d'action.

### Pour l'industrie agroalimentaire :

- Système de gestion des allergènes: Les allergènes peuvent être pris en compte dans les BPA, les BPF et le plan HACCP des entreprises via des procédures sur les matières premières, la gestion des formules de préparation, l'hygiène, etc. Cela figure normalement dans les guides sectoriels d'autocontrôle. Les opérateurs peuvent par exemple utiliser le modèle VITAL pour évaluer et étiqueter la contamination croisée. Le projet FP7 iFAAM ('Integrated Approaches to Food Allergen and Allergy Risk Management', 2013-2016) a récemment été lancé, avec pour principaux objectifs le développement d'un processus standardisé de gestion des allergènes alimentaires et d'outils pour la mise en œuvre et le maintien des exigences légales par les opérateurs du secteur alimentaire.
- Communication envers le consommateur: Participer à / mettre en place une banque de données des produits (classés par marque) avec/sans allergènes

### Pour la recherche :

- Valeurs seuils cliniques: Elargir les connaissances en ce qui concerne la distribution des valeurs seuils cliniques pour les allergènes à l'étiquetage obligatoire, de manière à servir de base pour optimiser des limites d'action et/ou des limites technologiques à poursuivre.
- Méthodes de détection: Poursuivre le développement de méthodes rapides, précises et bon marché.

- Collection de données: Notamment en menant une enquête à grande échelle auprès d'allergologues, on pourra se faire une idée de la situation actuelle concernant des réactions d'allergie alimentaire qui surviennent au sein de la population belge (adultes, enfants). Une telle enquête pourra servir d'étude de cas pour parvenir à une collection de données systématiques (comme existe déjà pour p.ex. les infections toxi-alimentaires).

Pour le Comité scientifique,  
Le Président,

Prof. Em. Dr. Pharm. C. Van Peteghem  
Bruxelles, le 20/09/2013 (Sé.)

## Références

Abbott M., Hayward S., Ross W., Godefroy S.B., Ulberth F., Van Hengel A.J., Roberts J., Akiyama H., Popping B., Yeung J.M., Wehling P., Taylor S.L., Poms R.E. & Delahaut P. 2010. Validation procedures for quantitative food allergen ELISA methods: Community Guidance and Best Practices. *Journal of AOAC International* 93 (2), 442-450.

Allergen Bureau. 2011. Summary of the VITAL Scientific Expert Panel Recommendations. <http://www.allergenbureau.net/downloads/vital/VSEP-Summary-Report-Oct-2011.pdf>

Alvarez P. & Boye J.I. 2012. Food production and processing considerations of allergenic food ingredients: A review. *Journal of Allergy* 2012, Article ID 746125, pp. 14 (doi:10.1155/2012/746125)

Björkstén B., Crevel R., Hischenhuber C., Løvik M., Samuels F., Strobel S., Taylor S.L., Wal J.-M. & Ward R. 2008. Criteria for identifying allergenic foods of public health importance. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 51(1), 42–52.

Burks A.W., Tang M., Sicherer S., Muraro A., Eigenmann P.A., Ebisawa M., Fiocchi A., Chiang W., Beyer K., Wood R., Hourihane J., Jones S.M., Lack G., Sampson H.A. 2012. ICON: Food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 129(4), 906-920.

Chung Y.J., Ronsmans S., Crevel R.W.R., Houben G.F., Rona R.J., Ward R. & Baka A. 2012. Application of scientific criteria to food allergens of public health importance. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 64, 315–323.

CNA – Conseil National de l'Alimentation (FR). 2011. Comment mieux cerner et satisfaire les besoins des personnes intolérantes ou allergiques à certains aliments ? Avis n°68 adopté le 3 mars 2011. (pp. 32).

Cochrane S., Beyer K., Clausen M., Wjst M., Hiller R., Nicoletti C., Szepefalusi Z., Savelkoul H., Breiteneder H., Manios Y., Crittenden R. & Burney P. 2009. Factors influencing the incidence and prevalence of food allergy. *Allergy* 64(9), 1246-1255.

CSS – Conseil Supérieur de la Santé. 2009. Allergies et pseudoallergies alimentaires. CSS n° 8513. 5 août 2009. [http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/17794533\\_fr.pdf](http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/17794533_fr.pdf)

Cucu T., Jacxsens L. & De Meulenaer B. 2013. Analysis to support allergen risk management : Which way to go ? *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 61(24), 5624-5633.

De Swert L.F., Bullens D., Raes M. & Dermaux A.-M. 2008. Anaphylaxis in referred pediatric patients: demographic and clinical features, triggers, and therapeutic approach. *Eur. J. Pediatr.* 167, 1251-1261.

Ezendam J., Bremer M. & van Loveren H. 2005. Methoden om allergenen in voedsel te detecteren. RIVM rapport 340330002/2005. Wageningen, The Netherlands. Pp. 42. <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/340330002.pdf>

Faeste C. K., Ronning H. T., Christians U. & Granum P. E. 2011. Liquid chromatography and mass spectrometry in food allergen detection. *J. Food Prot.* 74 (2), 316–345.

FDA – U.S. Food and Drug Administration. 2006. Approaches to establish thresholds for major food allergens and for gluten in food. Prepared by The Threshold Working Group. March 2006. <http://www.fda.gov/Food/LabelingNutrition/FoodAllergensLabeling/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ucm106108.htm>

Grinter K. 2012. VITAL, an initiative of the Allergen Bureau. Presentation at ILSI Europe Food Allergy Workshop on "Food allergy: from threshold to action levels", 13-14 September, 2012, Reading, UK. [http://www.ilsio.org/Europe/Pages/ViewEventDetails.aspx?WebId=84D7FA4A-0FD5-40CD-A49A-2DA6FCDFD654&ListId=178B3510-408A-4E59-ADE5-DF09F4E38F03&ItemID=103&utm\\_source=email&utm\\_medium=email&utm\\_campaign=ILSI%20Europe%20Newsletter%20-%20Autumn%202012](http://www.ilsio.org/Europe/Pages/ViewEventDetails.aspx?WebId=84D7FA4A-0FD5-40CD-A49A-2DA6FCDFD654&ListId=178B3510-408A-4E59-ADE5-DF09F4E38F03&ItemID=103&utm_source=email&utm_medium=email&utm_campaign=ILSI%20Europe%20Newsletter%20-%20Autumn%202012)

Health Canada. 2010. The Canadian criteria for the establishment of new priority food allergens. Pp. 17. Ottawa, Ontario. [http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/alt\\_formats/pdf/pubs/label-etiquet/crit/index-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/alt_formats/pdf/pubs/label-etiquet/crit/index-eng.pdf)

Heick J., Fischer M., Kerbach S., Tamm U. & Pöpping B. 2011. Application of a liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the simultaneous detection of seven allergenic foods in flour and bread and comparison of the method with commercially available ELISA test kits. *Journal of AOAC International* 94(4), 1060-1068.

INAMI – Institut national d'assurance maladie-invalidité. 2010. Traitement efficient des affections allergiques (rhino-conjonctivite, asthme, anaphylaxie aux venins d'hyménoptères), anaphylaxie et angio-œdème. Rapport du jury, 25 novembre 2010. (pp. 117)

Johnson P.E., Baumgartner S., Aldick T., Bessant C., Giosafatto V., Heick J., Mamone G., O'Connor G., Poms R., Popping B., Reuter A., Ulberth F., Watson A., Monaci L. & Mills E.N. 2011. Current perspectives and recommendations for the development of mass spectrometry methods for the determination of allergens in foods. *Journal of AOAC International* 94(4), 1026-1033.

Kerbach S., Alldrick A.J., Crevel R.W.R., Dömötör L., DunnGalvin A., Mills E.N.C., Pfaff S., Poms R.E., Popping B. & Tömösközi S. 2009. Managing food allergens in the food supply chain – viewed from different stakeholders perspectives. *Qual. Assurance & Safety of Crops & Foods* 1(1), 50-60.

Kirsch S., Fourdrilis S., Dobson R., Scippo M.-L., Maghuin-Rogister G. & De Pauw E. 2009. Quantitative methods for food allergens : a review. *Anal. Bioanal. Chem.* 395, 57-67.

Monaci L. & Visconti A. 2009. Mass spectrometry-based proteomics methods for analysis of food allergens. *Trends in Analytical Chemistry* 28(5), 581-591.

Moneret-Vautrin D.-A. 2008. Épidémiologie de l'allergie alimentaire. [Epidemiology of food allergy.] *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 48, 171–178

Montserrat Fernández ivas M. 2012. Prevalence of allergies around the world : the big eight (ten, thirteen?). Presentation at the Symposium on Sensitizing Properties of Proteins, Prague, 11-13 April 2012.

Mulier S., Hanssens L., Chaouat Ph. & Casimir G. 2006. L'allergie alimentaire chez l'enfant : étude d'une cohorte belge. [Children food allergy : results of a Belgian survey.] *Rev. Med. Brux.* 27, 82-86.

Nørhede P. 2008. The percentage of people with food allergy in the community (EuroPrevall). [http://www.foodallergens.info/Facts/More/Lay\\_prevalence\\_paper\\_final.pdf](http://www.foodallergens.info/Facts/More/Lay_prevalence_paper_final.pdf)

Pollet J., Delport F., Janssen K.P.F., Jans K., Maes G., Pfeiffer H., Wevers M. & Lammertyn J. 2009. Fiber optic SPR biosensing of DNA hybridization and DNA-protein interactions. *Biosensors and Bioelectronics* 25, 864-869

Rancé F., Kanny G., Dutau G. & Monneret-Vautrin D.A. 1999. Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distributions of allergens. *Pediatr. Allergy Immunol.* 10, 33-38.

Rona R.J., Keil T., Summers C., Gislason D., Zuidmeer L., Sodergren E., Sigurdardottir S.T., Lindner T., Goldhahn K., Dahlstrom J., McBride D. & Madsen C. 2007. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 120, 638-646.

Tran T., Knez K., Janssen K., Pollet J., Spasic D. & Lammertyn, J. 2013. Selection of aptamers against Ara h 1 protein for FO-SPR biosensing of peanut allergens in food matrices. *Biosensors & Bioelectronics*, 43, 245-2511.

van Bilsen J.H., Ronsmans S., Crevel R.W., Rona R.J., Przyrembel H., Penninks A.H., Contor L. & Houben G.F. 2011. Evaluation of scientific criteria for identifying allergenic food of public health importance. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 60, 281–289.

Van Hengel A. J. 2007. Food allergen detection methods and the challenge to protect food-allergic consumers. *Anal. Bioanal. Hem.* 389, 111-118.

Woods R.K., Abramson M., Bailey M. & Walters E.H. on behalf of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS.) 2001. International prevalences of reported food allergies and intolerances. Comparisons arising from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) 1991-1994. *European Journal of Clinical Nutrition* 55, 298-304.

Zuidmeer L., Goldhahn K., Rona R.J., Gislason D., Madsen C., Summers C., Sodergren E., Dahlstrom J., Lindner T., Sigurdardottir S.T., McBride D. & Keil T. 2008. The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *J. Allergy Clin. Immunol.* 121, 1210-1218.

## Membres du Comité scientifique

Le Comité scientifique se compose des membres suivants :

D. Berkvens, A. Clinquart, G. Daube, P. Delahaut, B. De Meulenaer, L. De Zutter, J. Dewulf, P. Gustin, L. Herman, P. Hoet, H. Imberechts, A. Legrève, C. Matthys, C. Saegerman, M.-L. Scippo, M. Sindic, N. Speybroeck, W. Steurbaut, E. Thiry, M. Uyttendaele, T. van den Berg, C. Van Peteghem

## Conflits d'intérêts

Aucun conflit d'intérêts n'a été constaté.

## Remerciements

Le Comité scientifique remercie la Direction d'encadrement pour l'évaluation du risque et les membres du groupe de travail pour la préparation du projet d'avis. Le groupe de travail était composé des membres suivants :

Membres du Comité scientifique	P. Delahaut, B. De Meulenaer, C. Van Peteghem, M.-L. Scippo
Experts externes	M. De Loose (ILVO), V. Dumont (CER), A. Huyghebaert (UGent), H. Lapeere (UZGent), G. Maghuin-Rogister (ULg)

Le Comité scientifique remercie L. Herman (Comité scientifique, ILVO) pour le *peer review* de l'avis.

## Cadre juridique de l'avis

Loi du 4 février 2000 relative à la création de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire, notamment l'article 8 ;

Arrêté royal du 19 mai 2000 relatif à la composition et au fonctionnement du Comité scientifique institué auprès de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire ;

Règlement d'ordre intérieur visé à l'article 3 de l'arrêté royal du 19 mai 2000 relatif à la composition et au fonctionnement du Comité scientifique institué auprès de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire, approuvé par le Ministre le 9 juin 2011.

## Disclaimer

Le Comité scientifique conserve à tout moment le droit de modifier cet avis si de nouvelles informations et données sont mises à sa disposition après la publication de la présente version.