



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS

Allergies alimentaires et étiquetage de précaution
Food allergies and advisory labelling

- Novembre 2008 / November 2008 -

Coordination scientifique et rédactionnelle :
Sébastien LA VIEILLE

Liste des abréviations

ADO	Allergène(s) à Déclaration Obligatoire
AESA	Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (= EFSA)
ASPPC	Étude Association Sucre-Produits Sucrés Communication Consommation
CCA	Commission du <i>Codex Alimentarius</i>
CE	Communauté Européenne
CES	Comité d'Experts Spécialisé (AFSSA)
CHU	Centre Hospitalier Universitaire (F)
CICBAA	Centre d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire (F)
CREDOC	Centre de Recherche pour l'Étude et l'Observation des Conditions de vie (F)
EAST	Enzyme Allergo Sorbent Test
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
FARRP	Food Allergy Research and Resource Program (US)
FAO	Food and Agriculture Organization
FDA	Food and Drug Administration (US)
FSA	Food Standards Agency (UK)
GT	Groupe de travail Afssa
IAA	Industries Agroalimentaires
Ig	Immunoglobulines
ILSI	International Life Science Institute (Int)
INCA	Étude individuelle nationale des consommations alimentaires
INSEE	Institut National de la Statistique et des Études Économiques (F)
kDa	kiloDalton
LTP	Lipid Transfer Protein
OMS	Organisation Mondiale pour la Santé (= WHO)
PCR	Polymerase Chain Reaction
PIR	Protein Information Resource (US)
RAST	Radio Allergo Sorbent Test
RT-PCR	Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
TPODA	Test de Provocation Orale en Double Aveugle [contre placebo]
UE	Union Européenne

Composition et fonctionnement du groupe de travail

Composition du groupe de travail

Présidente :

Mme Gisèle Kanny (CHU de Nancy, Service de médecine interne – Allergologie et immunologie clinique ; *membre du CES Additifs, arômes et auxiliaires technologiques jusqu'en août 2006*)

Membres du groupe de travail :

M. Hervé Bernard (Institut National de la Recherche Agronomique, Gif-sur-Yvette)
M. Claude Demeulemester (Ifip - Institut du Porc, École Vétérinaire d'Alfort, Maisons-Alfort)
Mme Denise-Anne Moneret-Vautrin (CHU de Nancy, Service de médecine interne – Allergologie et immunologie clinique ; *membre du CES Nutrition humaine jusqu'en août 2006*)
Mme Caroline Morice (Association Française des Polyallergiques)
M. Gabriel Peltre (École supérieure de physique et de chimie industrielles – Laboratoire allergie et environnement, Paris ; *membre du CES Biotechnologie jusqu'en août 2006*)
Mme Fabienne Rancé (Hôpital des enfants, Allergologie – pneumologie, Toulouse)

Représentante de la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes :

Mme Dominique Baelde

Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Direction de l'évaluation des risques nutritionnels et sanitaires) :

M. Sébastien La Vieille
Mme Céline Le Stunff
M. Jean-Luc Volatier

Sociétés et association auditionnées par le groupe de travail

Société Danone, Paris.
Société Nestlé, Marne la Vallée.
Société Le Planézard, Aurillac.
Société Picard, Fontainebleau.
Association nationale des industries alimentaires (Ania), Paris.

Relecteurs du rapport

Mme Michèle GARABEDIAN, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Paris
M. Jean-Philippe GIRARDET, Hôpital Trousseau, Paris

Organisation du travail au sein du groupe

Chap. 1	Définitions et terminologie	C. Le Stunff S. La Vieille
	<i>Réponse Q1 de la saisine</i>	
Chap. 2	Quantités et fréquence des présences involontaires d'allergènes dans les aliments	S. La Vieille à partir des auditions des industries agroalimentaires
	<i>Réponse Q2 de la saisine</i>	
Chap. 3	Part de la population allergique pour qui les présences fortuites présentent un risque de réaction	G. Kanny DA. Moneret-Vautrin JL. Volatier
Chap. 4	Seuils réactogènes et relations doses / réponses	F. Rancé DA. Moneret-Vautrin
Chap. 5	Méthodes de détection et de quantification des allergènes dans les aliments	H. Bernard C. Demeulemester
	<i>Réponses Q3 Q4 Q5 de la saisine</i>	
Chap. 6	Evolution de la complexité des formulations. Augmentation des allergies et complexité de la formulation des produits alimentaires	JL. Volatier G. Kanny
	<i>Réponse Q7 de la saisine</i>	
Chap. 7	Connaissances à acquérir	Ensemble des membres du groupe
	<i>Réponse Q6 de la saisine</i>	
Chap. 8	Conclusions et recommandations du GT	Ensemble des membres du groupe

Ce rapport a été validé par le comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » de l'Afssa, au cours de sa réunion du 18 septembre 2008.

Sommaire

Liste des abréviations.....	3
Composition et fonctionnement du groupe de travail.....	4
Sommaire.....	6
Tableaux et figures.....	8
Introduction.....	9
1 Définitions et terminologie.....	11
2 Quantité et fréquence des présences involontaires d'allergènes dans les aliments	17
2.1 <i>Synthèse des auditions des industriels du secteur agroalimentaire</i>	17
2.1.1 Connaissance des risques de présence involontaire d'allergène à déclaration obligatoire et exigence envers les fabricants.....	17
2.1.2 Connaissance des risques de présence involontaire d'allergènes au sein des usines.....	17
2.1.3 Gestion du risque de contamination croisée.....	18
2.1.4 Communication sur le risque de contamination croisée.....	18
3 Appréciation quantitative de risque lié à la présence fortuite d'allergènes dans les denrées alimentaires et part de la population allergique pour laquelle les présences fortuites présentent un risque de réaction.....	20
3.1 <i>Méthodologie</i>	20
3.2 <i>Application à la question posée sur un seuil acceptable d'allergènes dans les aliments</i>	22
3.3 <i>Expériences d'application de l'analyse quantitative de risque à la question des allergènes dans les aliments</i>	23
3.4 <i>Modes d'obtention des données nécessaires à une appréciation quantitative de risque</i>	23
3.4.1 Expositions aux allergènes.....	23
3.4.2 Equations doses réponses.....	25
3.4.3 Données épidémiologiques disponibles.....	25
<i>Conclusion</i>	26
4 Etude des seuils de réactivité et des relations doses/réponses.....	28
4.1 <i>Les observations de réactions avec de faibles quantités d'allergènes</i>	28
4.2 <i>Détermination théorique d'un seuil</i>	29
4.3 <i>Détermination d'un seuil par le test de provocation par voie orale</i>	30
<i>Conclusion</i>	32
5 Méthodes de détection et de quantification des allergènes dans les aliments.....	35
5.1 <i>Méthodes de détection et de quantification</i>	35
5.1.1 Les techniques d'immunochimie.....	35
5.1.2 Les techniques de biologie moléculaire.....	36
5.1.3 Influence des processus technologiques et de l'extraction des allergènes.....	36
5.1.4 Limites des méthodes d'analyses.....	36
5.1.5 Evaluation et standardisation des méthodes.....	36
5.2 <i>Analyse et étape de production</i>	36
5.3 <i>Méthodes commerciales de détection des allergènes alimentaires à étiquetage obligatoire</i>	37
<i>Conclusion et perspectives</i>	39
6 Evolution de la complexité des formulations des produits alimentaires.....	45
6.1 <i>Définitions</i>	45
6.2 <i>L'augmentation de la consommation d'aliments complexes</i>	45
6.3 <i>Présence d'allergènes dans les formulations et évolution de la complexité des aliments à recette</i>	47
6.3.1 <i>Utilisation de la liste des ingrédients étiquetée pour évaluer le degré de complexité des aliments</i>	47
6.3.2 <i>Accès aux recettes utilisées par les industriels ou les artisans</i>	47
6.3.3 <i>Etude auprès des fabricants ou intermédiaires impliqués dans la commercialisation d'ingrédients sources d'allergènes</i>	48
<i>Conclusion</i>	49
7 Connaissances à acquérir.....	52
<i>Données épidémiologiques</i>	52
<i>Développer les moyens pour mettre en place une validation de la qualité de la méthode HACCP de gestion du risque allergène</i>	52
<i>Développement d'outils diagnostiques et prévention du risque</i>	52

8 Conclusions et recommandations.....	53
Annexe 1 : saisine de l'AFSSA par la CLCV	57
Annexe 2 : décision de création du groupe de travail	60
Bibliographie (divers)	62
Autres travaux de l'Afssa en lien avec cette thématique	64

Tableaux et figures

Tableaux

Tableau 1: Allergènes à déclaration obligatoire

Tableau 2 : Article 6 point 4 de la directive 2000/13/CE

Tableau 3 : Article 6 point 10 de la directive 2003/13/CE

Tableau 4 : Liste des substances et ingrédients alimentaires provisoirement exclus de l'annexe III bis de la directive 2000/13/CE

Tableau 5 : Groupes d'aliments dont les consommations (en g/j) ont le plus augmenté dans les dix dernières années selon les études de consommation alimentaire individuelle

Tableau 6 : Limites de détection des méthodes ELISA et PCR par catégories d'allergènes alimentaires

Figures

Figure 1 : Limite de détection et limite de quantification

Figure 2 : Fréquence cumulée des patients allergiques au blé cru selon la dose

Figure 3 : Seuils réactogènes à la farine de blé

Figure 4 : groupes d'aliments dont les consommations (en kg/an) ont le plus augmenté dans les 15 dernières années

Introduction

Contexte et justification de la saisine

L'Afssa a été saisie en avril 2005 par l'association de consommateurs « Consommation, Logement et Cadre de Vie » (CLCV) d'une demande d'avis sur la présence fortuite des allergènes dans les denrées alimentaires. Pour répondre à cette saisine, un groupe de travail *ad hoc* a été créé par l'agence en juin 2005.

Pleinement effective depuis novembre 2005, la directive européenne 2003/89/CE rend obligatoire, à quelques exceptions près, l'étiquetage de la totalité des ingrédients utilisés dans les recettes des denrées pré-emballées. Les associations de patients allergiques et les médecins considèrent que cette directive a permis à la fois d'améliorer la qualité de vie des personnes allergiques alimentaires mais également de progresser en terme de prévention des accidents allergiques.

Cependant, parallèlement à l'application de cette directive, les mentions d'étiquetages préventifs, attirant l'attention du consommateur sur le risque de présences fortuites d'allergènes dans les denrées alimentaires, ont fait florès. Ces présences fortuites d'allergènes sont principalement liées à l'utilisation de procédés de fabrication de plus en plus complexes. Ce type d'étiquetage, généralement appelé « étiquetage de précaution », utilise de multiples mentions comme « produit pouvant contenir un allergène donné », « produit fabriqué dans un atelier utilisant un allergène particulier »,...etc. Il a été mis en place à l'initiative des entreprises du secteur agroalimentaire mais ne repose sur aucun texte réglementaire. Si ce type d'étiquetage permet aux industriels de limiter les contentieux d'ordre juridique, il prend aussi le risque de placer une partie des consommateurs allergiques face à un choix difficile : (i) acheter des produits garantis sans allergènes obligatoirement plus onéreux car nécessitant une maîtrise du risque allergène complexe et coûteuse pour l'industriel ou (ii) consommer des produits de l'alimentation courante utilisant cet étiquetage de précaution sans avoir la possibilité d'évaluer avec précision le risque d'accident allergique lié à ces présences fortuites. Certaines personnes allergiques alimentaires justifient cependant l'utilisation de ce type d'étiquetage en estimant qu'il reste préférable à une absence totale de mise en garde.

Malgré ces divergences, chacun s'accorde pour dire que l'étiquetage de précaution est actuellement utilisé par la plupart des sociétés agroalimentaires malgré l'absence d'harmonisation des mesures de précaution prises vis à vis du risque de présence fortuite d'allergènes. En outre, il n'existe pas non plus de standardisation des outils de dépistage d'allergènes dans les matrices alimentaires. Alors qu'aucune norme dans ce domaine n'est encore disponible, un grand nombre de tests de dépistage est proposé sur le marché.

Au total, l'utilisation croissante de ces mentions limite ainsi *de facto* l'accès d'un certain nombre de denrées aux patients allergiques alimentaires qui n'ont pas la possibilité d'interpréter la signification des multiples mentions utilisées.

Dans ce contexte, la normalisation des pratiques mais aussi des outils d'aide à l'interprétation des tests de dépistage d'allergènes sont souhaitées par les industriels mais également par les associations de patients allergiques. Pour tenter d'harmoniser l'utilisation de ces mentions préventives, la CLCV a ainsi souhaité que l'Afssa réponde aux questions suivantes :

« ① Une partie du problème observé tient à la confusion existant entre la notion de « trace » et celle de présence fortuite. La première, qui paraît rattachée au domaine analytique, semble faire référence à des quantités toujours plus faibles compte tenu de l'amélioration constante des méthodes de détection. La seconde en revanche, semble recouvrir des quantités très variables selon les procédés de fabrication et les produits. Dans

ce contexte, l'Afssa peut-elle préciser ce que l'on doit entendre dans le domaine des allergènes alimentaires par « trace » et « présence fortuite » ?

② En quelles quantités et à quelles fréquences les allergènes majeurs (lait, œuf, blé...) sont-ils actuellement présents dans les aliments de manière involontaire ?

③ Quelle part de la population allergique est exposée à un risque en cas de consommation de denrées présentant les niveaux actuels de contamination ? A quel type de risque et à quelle fréquence est-elle exposée à l'échelle d'une consommation individuelle ?

④ Peut-on définir, pour chaque allergène majeur, un rapport entre la quantité d'allergène et la part de la population allergique exposée à un risque en cas de consommation ?

⑤ Peut-on définir pour chaque allergène majeur un seuil critique à partir duquel une part nettement plus significative de la population allergique serait exposée à un risque, seuil au-dessus duquel il conviendrait d'avertir de la présence de contaminations croisées et en-dessous duquel l'étiquetage de précaution pourrait être supprimé ?

⑥ Dans le cas où les connaissances disponibles à ce jour ne permettraient pas de répondre aux questions posées pour certains allergènes, peut-on au minimum définir la méthodologie à suivre pour la communauté scientifique et formuler des recommandations de recherche pour les allergènes concernés ?

⑦ Quelle est l'évolution de la complexité de la formulation des produits alimentaires transformés ces dernières années ? Quel impact cette complexité est-elle susceptible d'avoir sur la fréquence des accidents allergiques ? »

1 Définitions et terminologie

• Allergène

Un allergène est un antigène capable de sensibiliser l'organisme de certains individus et de déterminer, lors de sa réintroduction, des manifestations allergiques (Vervloet D, 2003 ; Godeau P, 2004).

• Allergène à déclaration obligatoire (ADO)

Dans ce document, nous entendons par allergène à déclaration obligatoire (ADO) tout allergène mentionné à l'**annexe III bis de la directive européenne 2000/13/CE**, mentionné en droit français dans l'**annexe IV** insérée à la fin du chapitre II, du titre Ier du livre Ier du **code de la consommation** à la suite des articles R. 112-1 et suivants.

Cette annexe a ensuite été reprise dans la **Directive européenne 2003/89/CE** sur l'étiquetage des denrées alimentaires puis modifiée par la **Directive 2007/68/CE** qui intègrent le « lupin et produits à base de lupin » et les « mollusques et produits à base de mollusques » à la liste des ingrédients qui doivent être mentionnés en toutes circonstances sur l'étiquetage des denrées alimentaires. Cette Directive 2007/68/CE intègre également la liste des exemptions des substances qui proviennent d'ADO mais qui sont exclues de l'annexe III bis de la directive 2000/13/CE (cf. infra). Cette Directive 2007/68/CE a été transposée en droit français par le Décret 2008-1153 du 7/11/2008, publié au Journal Officiel le 9/11/2008.

Céréales contenant du gluten (à savoir blé, seigle, orge, avoine, épeautre, kamut ou leurs souches hybridées) et produits à base de ces céréales,

Crustacés et produits à base de crustacés,

Œufs et produits à base d'œufs,

Poissons et produits à base de poissons,

Arachides et produits à base d'arachides,

Soja et produits à base de soja,

Lait et produits à base de lait (y compris le lactose),

Fruits à coque, à savoir amandes (*Amygdalus communis L.*), noisettes (*Corylus avellana*), noix (*Juglans regia*), noix de cajou (*Anacardium occidentale*), noix de pécan (*Carya illinoensis*), noix du Brésil (*Bertholletia excelsa*), pistaches (*Pistacia vera*), noix de Macadamia et noix du Queensland (*Macadamia ternifolia*) et produits à base de ces fruits,

Céleri et produits à base de céleri,

Moutarde et produits à base de moutarde,

Graines de sésame et produits à base de graines de sésame,

Anhydride sulfureux et sulfites en concentration supérieure à 10 mg/kg ou 10 mg/litre (exprimée en SO₂).

Lupin et produits à base de lupin,

Mollusques et produits à base de mollusques.

Tableau 1: Allergènes à déclaration obligatoire (Directive européenne 2007/68/CE et Décret 2008-1153 du 7/11/2008)

• Allergène majeur

Un allergène majeur est un allergène qui est reconnu par les IgE spécifiques de plus de 50% des patients sensibilisés à l'aliment (Moneret-Vautrin D, A, Kanny G, Morisset M. *Les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte*. Paris: Masson; 2006).

• Contamination croisée

Traduction du terme anglais « cross contact » : contact se produisant entre deux produits A et B. Si A contient des allergènes et qu'un contact se produit entre A et B, ces allergènes peuvent se retrouver ensuite dans le produit B, qui n'en contenait pas auparavant.

• Composant

Un composant est une substance retrouvée dans le produit fini, qu'elle ait été apportée volontairement ou qu'elle soit présente de manière fortuite. Les composants regroupent donc :

- 1) les **ingrédients**, tels que définis par la directive 2000/13/CE, art.6 point 4 :

Article 6 point 4 (directive 2000/13/CE):

- a) *on entend par « ingrédient » toute substance, y compris les additifs, utilisée dans la fabrication ou la préparation d'une denrée alimentaire et encore présente dans le produit fini éventuellement sous forme modifiée.*
- b) *Lorsqu'un ingrédient d'une denrée alimentaire a lui-même été élaboré à partir de plusieurs ingrédients, ces derniers sont considérés comme ingrédients de cette denrée.*
- c) *Ne sont toutefois pas considérés comme des ingrédients :*
 - i. *les constituants d'un ingrédient qui, au cours du processus de fabrication,, auraient été temporairement soustraits pour être réincorporés ensuite en quantité ne dépassant pas la teneur initiale ;*
 - ii. *les additifs :*
 - *dont la présence dans une denrée alimentaire est uniquement due au fait qu'ils étaient contenus dans un ou plusieurs ingrédients de cette denrée et sous réserve qu'ils ne remplissent plus de fonction technologique dans le produit fini,*
 - *qui sont utilisés en tant qu'auxiliaires technologiques ;*
 - iii. *les substances utilisées aux doses strictement nécessaires comme solvants ou supports pour les additifs ou les arômes ;*
 - iv. *les substances qui ne sont pas des additifs, mais qui sont utilisées de la même manière et dans le même but que les auxiliaires technologiques et qui sont toujours présentes dans le produit fini, même sous une forme modifiée.*

- 2) les **substances** qui acquièrent le statut d'ingrédients au sens de la directive 2000/13/CE art.6 point 10, car elles proviennent ou contiennent des allergènes à déclaration obligatoire (ADO) :

Art.6 point 10 (directive 2000/13/CE):

« Nonobstant le paragraphe 4, point c), sous ii, iii et iv, toute substance utilisée dans la production d'une denrée alimentaire et toujours présente dans le produit fini, même sous une forme modifiée, et provenant d'ingrédients énumérés à l'annexe III bis est considérée comme un ingrédient et doit être mentionnée sur l'étiquetage, assortie d'une référence claire au nom de l'ingrédient dont elle provient »

Certaines substances, listées dans la Directive 2007/68/CE, proviennent d'ADO mais sont **exclues** de l'annexe III bis de la Directive 2000/13/CE (*Avis Afssa 2008-SA-0031 et Décret 2008-1153 du 7/11/2008 publié au Journal Officiel le 9/11/2008*) :

Ingrédients	Produits à base de ces ingrédients provisoirement exclus
Céréales contenant du gluten	Sirops de glucose à base de blé y compris le dextrose* ; Maltodextrines à base de blé* ; Sirops de glucose à base d'orge ; Céréales utilisées pour la fabrication de distillats ou d'alcool éthylique d'origine agricole pour les boissons spiritueuses et d'autres boissons alcooliques.
Poisson	Gélatine de poisson utilisée comme support pour les préparations de vitamines ou de caroténoïdes ; Gélatine de poisson ou ichtyocolle utilisée comme agent de clarification dans la bière et le vin.
Soja	Huile et graisse de soja entièrement raffinées* ; Tocophérols mixtes naturels (E306), D-alpha-tocophérol naturel, acétate de D-alphatocophéryl naturel, succinate de D-alpha-tocophéryl naturel dérivés du soja ; Phytostérols et esters de phytostérol dérivés d'huiles végétales de soja ; Ester de stanol végétal produit à partir de stérols dérivés d'huiles végétales de soja.
Lait	Lactosérum utilisé pour la fabrication de distillats ou d'alcool éthylique d'origine agricole pour les boissons spiritueuses et d'autres boissons alcooliques ; Lactitol.
Fruits à coque	Fruits à coque utilisés pour la fabrication de distillats ou d'alcool éthylique d'origine agricole pour les boissons spiritueuses et d'autres boissons alcooliques.

* Et les produits dérivés, dans la mesure où la transformation qu'ils ont subie n'est pas susceptible d'élever le niveau d'allergénicité évalué par l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments pour le produit de base dont ils sont dérivés.

En effet, la Directive Européenne 2003/89/CE avait prévu que, sur Avis de l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA), la Commission Européenne dispenserait provisoirement de l'obligation d'étiquetage "en clair" les dérivés dont l'innocuité aurait été attestée par le dépôt d'un dossier scientifique agréé par l'EFSA. Certains dossiers ont donc été agréés par la Commission Européenne parce que, au vu du procédé de fabrication et de la faible teneur en dérivé d'allergènes, il est apparu peu vraisemblable aux experts que le dérivé provoque une réaction allergique.

• **Présence fortuite**

On parle de présence fortuite d'un ADO lorsque celui-ci se retrouve dans un produit fini alors qu'il n'est pas un composant apporté volontairement (*ANIA, 2005*). La notion de *présence fortuite* est équivalente à la notion de *contamination* également utilisée en langage courant. Une présence involontaire d'ADO qui serait systématique ne devrait pas être considérée comme une présence fortuite.

• **Présence fortuite primaire**

On parle de présence fortuite primaire lorsque :

- un composant utilisé volontairement chez le fabricant et source d'ADO, se retrouve dans un produit fini qui n'en contient normalement pas.

Ex : sur une même ligne de fabrication, des biscuits apéritifs au fromage sont fabriqués après des biscuits apéritifs au poisson. Du poisson peut se retrouver dans les biscuits apéritifs au fromage, alors que ceux-ci ne contiennent normalement pas ce composant. Il s'agit dans ce cas d'une présence fortuite primaire.

- L'ADO se retrouve, au moment de la récolte, de la transformation, du transport ou du stockage, dans un composant qui normalement n'en contient pas. Ce composant volontairement mis en œuvre dans le produit fini y introduit l'allergène majeur.

Ex : pour fabriquer un biscuit chocolaté, du cacao est utilisé. Ce cacao a été en contact avec des noisettes lors du transport et du stockage. En utilisant le cacao comme ingrédient, la noisette – qui n'est un composant volontairement mis en œuvre dans la recette du biscuit, risque d'être introduite.

(*ANIA, 2005*).

• **Présence fortuite secondaire**

Un ADO est présent de manière fortuite dans un composant lui-même involontairement introduit dans la recette.

Ex : dans une usine, du chocolat noir est fabriqué après du chocolat aux noisettes. De l'arachide peut se retrouver dans les noisettes mises en œuvre pour la fabrication du chocolat aux noisettes :

- la présence de noisettes dans le chocolat noir est une présence fortuite primaire,
- la présence d'arachide dans le chocolat aux noisettes est également une présence fortuite primaire,
- la présence d'arachide dans le chocolat noir est une présence fortuite secondaire.

(ANIA, 2005)

• **Présence fortuite homogène ou hétérogène d'un ADO**

La présence fortuite d'un ADO peut-être ponctuelle.

Ex : une graine de sésame transportée par un membre du personnel sur un vêtement du fait de ses propriétés électrostatiques, et qui peut tomber dans l'aliment en cours de fabrication. Il s'agit d'une présence fortuite hétérogène. Dans ce cas, la présence de l'allergène peut ne concerner qu'un seul conditionnement.

A l'inverse, l'allergène peut-être « dilué » dans l'ensemble d'une fabrication.

Ex : fabrication de chocolat noir dans un mélangeur ayant servi à la fabrication de chocolat au lait.

Il s'agit d'une présence fortuite homogène.

(ANIA, 2005).

• **Allergène(s) masqué(s)**

Allergène consommé à l'insu de la personne allergique (pour ne citer que les situations les plus courantes : produit sans étiquetage, erreur dans l'étiquetage, allergène étiqueté mais inattendu dans l'aliment consommé et non repéré par la personne, allergène présent de manière fortuite dans l'aliment consommé ou contamination).

(Moneret-Vautrin DA. *Masked food allergens*. In: De Weck A, Sampson H, editors. *Intestinal immunology and food allergy*. New York: Raven Press; 1995. p. 249-257).

• **Traces**

Le terme « traces », en langage analytique, se réfère à des quantités détectables mais non quantifiables par la méthode utilisée (Figure 1).

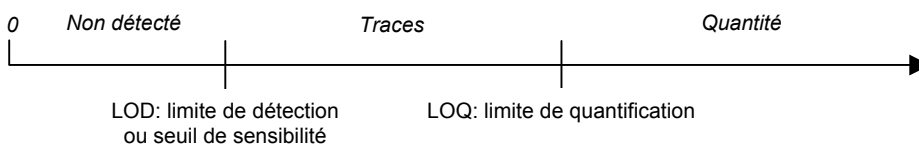


Figure 1 : limite de détection et limite de quantification

Le terme « traces » est une mention employée sur les étiquetages des produits préemballés. Le consommateur ne sait pas si cette mention fait référence à une présence fortuite d'ADO :

- correspondant à une détection de traces au sens analytique du terme (détectée mais non quantifiable par la méthode utilisée),
- ou si cela correspond à la présence probable d'une faible quantité d'allergènes mais non analytiquement recherchée par le fabricant.

Le Groupe de travail recommande que le terme « trace » soit employé dans sa définition analytique dès lors qu'il est utilisé sur l'étiquetage des produits emballés. Cela signifie que si ce terme est employé, des méthodes de détection ont été mises en oeuvre par les professionnels pour rechercher la présence d'un ADO ; cet ADO a été détecté mais n'a pu être quantifié par la méthode utilisée.

• Méthode HACCP

Le terme HACCP est l'abréviation de « Hazard Analysis - Critical Control Point » traduite en français par « Analyse des dangers – points critiques pour leur maîtrise » et qui correspond à une méthode et à des principes de gestion de la sécurité sanitaire des aliments. Il s'agit d'un système qui permet d'identifier, d'évaluer et de maîtriser les dangers significatifs au regard de la sécurité des aliments. Ces dangers sont le plus souvent des dangers biologiques (virus, bactéries...), des dangers chimiques (pesticides, additifs...), des dangers physiques (bois, verre...).

Le terme « HACCP allergènes », utilisé dans ce document, signifie qu'il s'agit d'une application de cette méthode au danger que représente les allergènes pour les patients allergiques alimentaires.

Réponse à la question Q1 de la saisine :

L'Afssa peut-elle préciser ce que l'on doit entendre dans le domaine des allergènes alimentaires par « trace » et « présence fortuite » ? (Chapitre 1 du document)

On parle de **présence fortuite** d'un allergène à déclaration obligatoire lorsque celui-ci se retrouve dans un produit fini alors qu'il n'est pas un composant mis en oeuvre volontairement (ANIA, 2005). La notion de 'présence fortuite' est équivalente à la notion de 'contamination' également utilisée en langage courant.

Le terme de **traces**, en langage analytique, se réfère à des quantités détectables mais non quantifiables par la méthode utilisée. Ce terme est employé sur les étiquetages des produits préemballés et peut entraîner une confusion chez le consommateur qui ne sait pas si cette mention fait référence :

- à une présence fortuite d'allergène à déclaration obligatoire correspondant à une détection de traces au sens analytique du terme (c'est-à-dire détectée mais non quantifiable par la méthode utilisée)
- ou si le fabricant a simplement voulu indiquer la présence probable d'une faible quantité d'allergènes mais non analytiquement recherchée.

Le groupe de travail recommande que le terme « trace » soit employé dans sa définition analytique dès lors qu'il est utilisé sur l'étiquetage des produits emballés.

Références

ANIA (2005). *Guide des bonnes pratiques pour la réduction des présences fortuites d'allergènes majeurs*. Février 2005.

Godeau P, Herson S, Piette J (2004). *Traité de médecine*. Flammarion Médecine-Sciences (Paris). 2004 (4^{ème} édition).

Moneret-Vautrin DA (2003). *Allergènes alimentaires* in *Traité d'allergologie*. Flammarion Médecine – Sciences (Paris). 2003:503-13.

Vervloet D, Magnan A (2003). *Traité d'allergologie*. Flammarion Médecine – Sciences (Paris). 2003.

Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Morisset M. *Les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte*. Paris : Masson, 2006.

2 Quantité et fréquence des présences involontaires d'allergènes dans les aliments

Il n'existe pas de données en France, relevant du domaine public, qui permettent d'estimer, en fonction des préparations, les quantités et les fréquences de contamination des aliments par les allergènes alimentaires.

Pour pouvoir disposer de ces informations, le groupe de travail a procédé à des auditions de professionnels du secteur agroalimentaire : grandes entreprises, PME (Petites et Moyennes Entreprises) et ANIA (Association Nationale des Industries Alimentaires). L'ANIA a fait parvenir en juin 2006, sous la forme d'un courrier adressé à la présidente du groupe de travail de l'Afssa, des éléments de réflexion sur la question des seuils de détection des allergènes dans les denrées alimentaires.

2.1 Synthèse des auditions des industriels du secteur agroalimentaire

2.1.1 Connaissance des risques de présence involontaire d'allergène à déclaration obligatoire et exigence envers les fabricants

Selon les entreprises de petite et de moyenne taille, 75% environ de leurs fournisseurs prennent en compte le risque allergène. Pour les 25% restants, la prise en compte de ce risque reste aléatoire en particulier chez certains grossistes auprès desquels il est difficile d'obtenir des informations. Il est courant qu'un cahier des charges concernant le risque allergène soit exigé par les sociétés auprès de leurs fournisseurs. Dans certain cas, une charte est élaborée avec les fournisseurs ce qui permet à l'entreprise d'obtenir un niveau d'exigence assez élevé, supérieur à un simple cahier des charges.

La difficulté majeure vient du fait que la plupart des fournisseurs n'ont pas les moyens de s'engager sur ce point et déclarent qu'une contamination est toujours possible. Il semble cependant que depuis quelques années, il soit plus facile d'obtenir des produits exempts de certains allergènes.

Pour les grands groupes agroalimentaires, le risque allergène est connu et les exigences vis à vis des sous-traitants sont élevées.

2.1.2 Connaissance des risques de présence involontaire d'allergènes au sein des usines

Les industriels auditionnés ont connaissance des risques liés aux présences involontaires d'allergènes dans les produits finis. En pratique professionnelle, ils limitent donc volontairement l'utilisation de certains ingrédients dans leurs recettes et tentent de contrôler au maximum les ingrédients indispensables.

Pour les entreprises de petites tailles, il est difficile de connaître précisément les risques de présence involontaire d'allergènes sur leurs chaînes de production essentiellement en raison du caractère artisanal de l'organisation de certaines filières et des exigences encore insuffisantes vis à vis des fournisseurs.

Les grands groupes agroalimentaires, pour leur part, n'ont pas pu fournir de chiffres précis concernant les fréquences de contaminations. La raison invoquée est le « *caractère aléatoire des contaminations* ». Bien que l'information sur le risque de contamination des ingrédients des fournisseurs de ces professionnels soit le plus souvent connu, il n'est pas le plus pertinent pour eux car il correspond au « *niveau de contamination qui a été mis en évidence à un instant t chez un fournisseur et qui ne correspond pas au niveau de contamination que l'on peut retrouver dans le produit fini* ».

Un seul élément de réponse a été apporté par une grande entreprise « dans le cas où les chaînes de fabrication de chocolat noir et de chocolat au lait ne sont pas totalement séparées, on a pu retrouver sur les chaînes de fabrication de chocolat noir des taux de contamination par le lait estimés à environ 800 ppm de lait ». Il convient cependant de noter

que le chiffre cité concernait un incident de fabrication survenu dans les années 80 alors qu'aucune méthode HACCP allergène n'existait encore.

2.1.3 Gestion du risque de contamination croisée

Pour les plus petites entreprises, il n'y a pas véritablement de prise en compte des présences fortuites dans la maîtrise du risque allergène au sein des usines mais plutôt des exigences en amont pour 1) limiter au maximum l'utilisation d'ingrédients multiples dans les recettes et 2) obtenir des informations précises auprès de leurs fournisseurs.

Les plus grandes entreprises agroalimentaires utilisent volontiers des méthodes « HACCP allergènes » pour limiter le risque de contamination croisée ; il n'est cependant pas possible d'évaluer si la mise en place de ces méthodes HACCP a permis d'obtenir des niveaux de sécurité supérieurs.

Les professionnels soulignent, qu'à travers la validation des méthodes HACCP, ils manquent d'éléments de références pour déterminer si le niveau de contamination retrouvé justifie une éviction des denrées ou non. En d'autres termes, ils manquent de valeurs-seuils de référence, variables selon l'allergène. Ce déficit d'information constitue un véritable problème en terme de gestion de risque pour les professionnels ; cette demande est soulignée par l'ensemble du secteur agroalimentaire.

Les tests de détection utilisés par les industriels sont les méthodes actuellement disponibles sur le marché (techniques Elisa et PCR). Ces tests de détection ne sont pas disponibles pour l'ensemble des 14 allergènes à déclaration obligatoire.

En pratique, pour les plus grands groupes industriels, en l'absence de valeur seuil disponible, le seuil de 10 ppm (1mg/100g) est généralement retenu. Si le seuil dépasse 50 ppm, les étiquettes peuvent être modifiées.

Les tests de détection sont utilisés soit directement sur les matrices alimentaires mais sont surtout utilisés comme marqueurs dans les opérations de nettoyage des chaînes alimentaires. Il n'y a pas de mise en place de tests de détection pour chaque lot issu des usines de production mais une « *méthode qualité qui permet de répondre aux préoccupations des allergiques alimentaires* ».

A noter qu'une seule des sociétés auditionnées n'utilise pas d'étiquetage de précaution. En parvenant à responsabiliser les fournisseurs (400 environ) et en créant une relation contractuelle avec eux sur le problème du risque allergique (fiche technique matière première), cette entreprise n'a eu à signaler qu'un problème en rapport avec une contamination croisée en 2003.

2.1.4 Communication sur le risque de contamination croisée

Les groupes industriels agroalimentaires ont précisé au cours des auditions menées par le groupe de travail que les mentions « peut contenir... » ou équivalentes (étiquetage de précaution) ne sont pas utilisées quand elles ne sont pas justifiées. Cet étiquetage de précaution signifie « *qu'il n'y a pas de possibilité de garantir l'absence d'ingrédient non souhaité dans les recettes. Il s'agit d'une impossibilité technique* ». Par ailleurs, « *en raison du nombre de produits et de matières premières gérées par les industriels, il n'est pas possible d'avoir des lignes séparées pour tous les produits pour prévenir les contaminations croisées* ».

A la question portant sur le pourcentage d'étiquettes utilisant la mention « peut contenir... », il n'existe pas de statistique globale sur ce point. Cependant, pour certaines classes de produits comme les chocolats ou les produits déshydratés, l'étiquetage de précaution est utilisé plus fréquemment que pour les autres produits. Dans le secteur de la biscuiterie, ce type d'étiquetage est souvent proche de 100%.

Au total ,

- 1) Les industriels dans leur ensemble, quelque soit la taille de leur entreprise, ont connaissance du risque de contamination croisée par des allergènes.

- 2) Bien qu'il n'existe pas d'application systématique de la méthode « HACCP allergènes » à tous les niveaux de la chaîne alimentaire, des efforts sont faits pour limiter au maximum l'utilisation d'ingrédients multiples dans les recettes et pour essayer d'obtenir des informations précises auprès des fournisseurs.
- 3) Dans la grande majorité des cas, les tests de détection ne sont utilisés que pour valider les méthodes HACCP.
- 4) Les professionnels insistent sur le fait qu'en l'absence de limites de détection définies, il existe des incertitudes sur les matières premières achetées aux différents fournisseurs.
- 5) Il est actuellement impossible d'obtenir des informations précises concernant les fréquences de contaminations.

2.2 Enquête publiée par la revue « Que Choisir », n°230, Octobre 2005.

Une enquête réalisée par l'UFC - Que choisir, publiée en octobre 2005 et financée par la Commission Européenne a été réalisée avec pour objectif de mesurer la présence d'allergènes dans des produits divers et de les comparer à l'étiquetage en sélectionnant des produits présentant les mentions : « peut contenir... », « traces de... » etc....

Dans cette enquête, sur 37 produits analysés, dans 27 cas (73%), l'étiquetage correspondait à la réalité ; pour 10 produits ce n'était pas le cas. L'article ne mentionnait cependant pas la proportion de produits qui contenait des traces d'allergènes sans les mentionner, ni la proportion de denrées qui ne contenait pas d'allergène alors qu'il existait un étiquetage de précaution. Par ailleurs, la méthodologie d'enquête employée ainsi que les kits de détection utilisés, en dehors du fait qu'il faisaient appel à des techniques PCR et ELISA, n'étaient pas précisés.

Réponse Q2 de la saisine :

En quelles quantités et à quelles fréquences les allergènes majeurs (lait, œuf, blé...) sont-ils actuellement présents dans les aliments de manière involontaire ?

Les industriels auditionnés ont connaissance des risques liés aux présences involontaires d'allergènes dans les produits finis. En raison du caractère artisanal de l'organisation de certaines filières et des garanties partielles obtenues des fournisseurs, il n'est pas possible pour les entreprises de petites tailles de connaître précisément les risques liés à la présence involontaire d'allergènes sur leurs chaînes de production. Nos auditions ont montré qu'il est également difficile d'évaluer les fréquences de contaminations au sein des grands groupes agroalimentaires et il n'a pas été possible d'obtenir de chiffres précis sur cette question. En l'absence de ces éléments, il n'apparaît pas possible au groupe de travail d'estimer les quantités et les occurrences involontaires des principaux allergènes à déclaration obligatoire dans les aliments.

Quantifier l'exposition de la population allergique alimentaire à des allergènes présents involontairement dans les produits complexes est indispensable pour pouvoir apprécier le risque d'accident chez ces personnes (cf. chapitre 3). Ces informations pourraient être obtenues à partir d'un programme d'analyses réalisé au niveau national ; il semble important de mettre en place ce programme avec la collaboration des gestionnaires du risque et des industriels du secteur agroalimentaire.

3 Appréciation quantitative de risque lié à la présence fortuite d'allergènes dans les denrées alimentaires et part de la population allergique pour laquelle les présences fortuites présentent un risque de réaction

Appréciation quantitative des risques d'allergies alimentaires liées à la présence fortuite d'allergènes dans les aliments, limites méthodologiques et propositions de compléments d'études et recherches

Les modèles d'appréciation quantitative des risques sont de plus en plus souvent utilisés pour évaluer les risques alimentaires chroniques (contaminants, additifs) ou aigus (microbiologie).

Ils apportent une mesure du risque sous forme d'une probabilité d'occurrence d'un effet adverse dans une population donnée avec une estimation de la variabilité de ce risque et de l'incertitude associée.

Une appréciation quantitative du risque a pour objectif non seulement de quantifier le risque de survenue d'accident mais aussi de mesurer l'impact des différents facteurs de risque d'apparition de ce type d'accident afin de définir objectivement les options de gestion. Plusieurs appréciations quantitatives de risque par modélisation ont été menées par l'Afssa dans les dernières années mais elles portent sur d'autres domaines des risques alimentaires : microbiologie et physico-chimie.

Il s'agit ici d'étudier la faisabilité d'une appréciation quantitative du risque de réaction allergique liée à la présence fortuite d'allergène dans les aliments, que cette présence fortuite fasse l'objet d'un étiquetage préventif ou non. Cette appréciation quantitative de risque pourrait être étendue à la consommation accidentelle d'allergènes utilisés volontairement comme ingrédients dans des aliments.

3.1 Méthodologie

La méthodologie générale de l'appréciation quantitative de risque consiste à combiner différentes informations, de nature probabiliste, sur les composantes du risque afin d'estimer une loi de probabilité des événements que l'on souhaite étudier, ici les accidents allergiques. Préalablement, l'événement à modéliser est à définir précisément. Qu'entend-on par accident allergique ? Il peut exister différentes manifestations allergiques de gravité variable. Par ailleurs il faudra choisir un allergène car il apparaît *a priori* impossible d'apprécier quantitativement le risque d'allergie alimentaire global, le niveau et les déterminants du risque différent fortement selon les allergènes. De plus, les informations disponibles pour mener cette appréciation quantitative de risque varient également beaucoup selon les allergènes, certains étant nettement plus étudiés que l'autre. Par exemple, l'arachide est un allergène disposant d'une importante bibliographie pouvant être mise à disposition d'une appréciation quantitative de risque.

3.1.1 Les différentes informations à obtenir pour réaliser une appréciation quantitative de risque sont les suivantes :

- Identification des aliments pouvant contenir un allergène donné,
- Expositions des consommateurs à l'allergène,
- Occurrences de présence de cet allergène dans le ou les aliments pouvant en contenir,
- Niveaux quantitatifs de présence d'allergènes correspondant à ces occurrences,
- Fréquence de consommation des aliments pouvant contenir l'allergène considéré,
- Taille des portions des aliments pouvant contenir l'allergène considéré,
- Dose-réponse de l'événement allergique selon l'exposition à l'allergène, prenant en compte la variabilité inter-individuelle de la réaction allergique pour une même dose.

Le risque s'exprime alors de la façon suivante :

$P = f(o, t, c)$ où o est l'occurrence ou fréquence des présences fortuites d'allergènes dans les aliments, t est la teneur en allergène dans le cas de présences fortuites, c est la consommation d'aliments contenant des allergènes. La fonction f correspond à la modélisation de la probabilité d'accident allergique en fonction des différents paramètres qualifiants l'exposition).

3.1.2 Dans le cas particulier des allergies alimentaires, plusieurs paramètres complexifient l'estimation du risque :

- *la taille de la population allergique,*

Cette population représente en France de l'ordre de 3% de la population française (Kanny et al, 2001) soit environ 2 millions de personnes. Selon les données du réseau d'allergo-vigilance, la prévalence de l'allergie à l'arachide serait comprise entre 0,3 et 0,75% de la population française soit entre 200 000 et 500 000 personnes (Morisset et al, 2005). Mais il faut souligner que la population allergique à un allergène donné est hétérogène, en particulier au regard des doses d'exposition minimales pouvant provoquer une réaction allergique.

- *Le comportement d'évitement des aliments par les consommateurs allergiques.*

Ce paramètre doit être pris en compte dans l'étude de la consommation d'aliments pouvant contribuer à l'exposition à l'allergène à étudier du fait de la présence fortuite de cet allergène dans les aliments.

En effet, l'évitement systématique de certains aliments étiquetés comme pouvant contenir fortuitement des allergènes réduit le risque d'exposition. C'est l'objectif de l'étiquetage préventif du type « peut contenir ». De même l'étiquetage des allergènes présents sous forme d'ingrédients peut également conduire à une réduction du risque. Cependant, une récente étude menée aux Etats-Unis (Hefle et al, 2007) montre qu'entre 2003 et 2006 les consommateurs allergiques à l'arachide tendent de plus en plus à ne pas faire attention aux informations présentes sur l'étiquetage relatives à la présence fortuite d'arachide. Entre 14 et 42% des consommateurs allergiques à l'arachide consomment quand même des produits comprenant un étiquetage préventif. Les auteurs de cette étude y voient potentiellement un accroissement du risque d'accidents allergiques dans la mesure où une proportion faible mais non négligeable d'aliments avec étiquetage préventif (7,3%) comprenant réellement des quantités détectables d'arachide (au moins 2,5 mg/kg).

- *Les autres sources d'exposition aux allergènes que les présences fortuites*

Si l'on veut étudier la cohérence des résultats de la modélisation du risque aux données épidémiologiques, il faudra tenir compte du fait que l'exposition aux allergènes ne se réduit pas aux expositions liées à des présences fortuites, qu'elles fassent l'objet d'un étiquetage ou non. Il peut y avoir par exemple des expositions accidentelles à des allergènes via des produits non préemballés (et donc non étiquetés) utilisant volontairement un allergène comme ingrédient (exemple les plats préparés en restauration hors domicile).

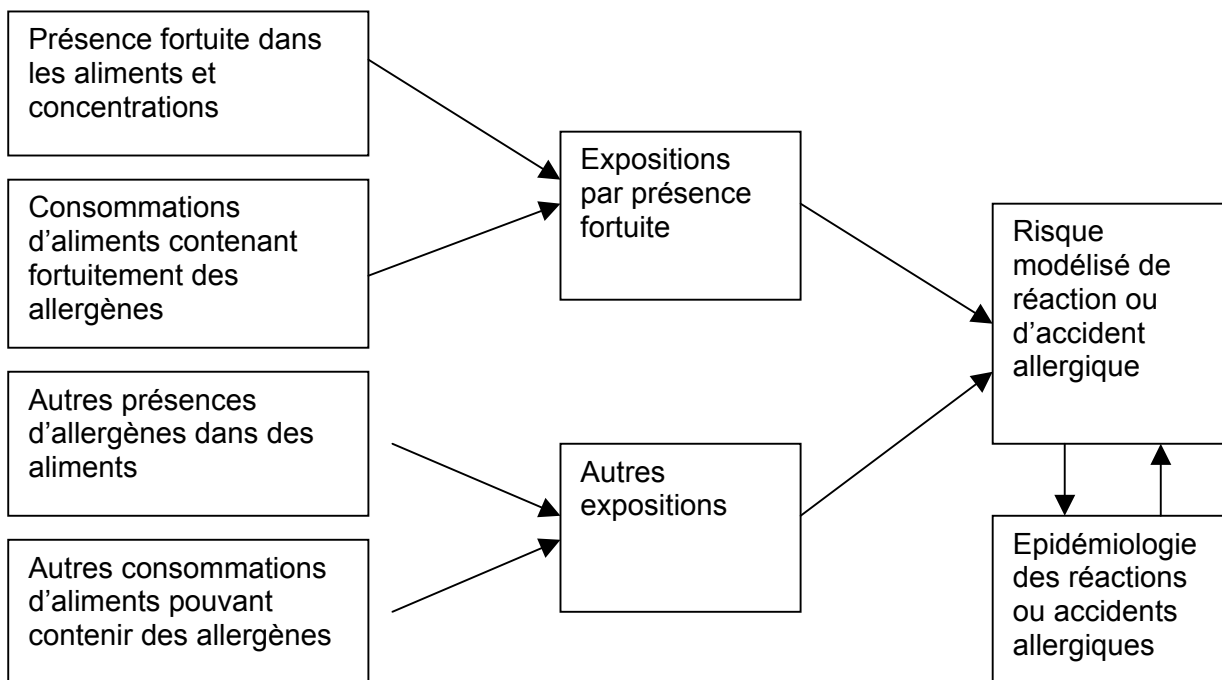
3.1.3 A partir de l'ensemble de ces données disponibles, au moins deux types d'approches statistiques pour quantifier le risque sont possibles :

- *la modélisation probabiliste de type Monte-Carlo classique.*

Cette approche consiste à combiner par des convolutions successives les différentes variables composant le risque. Elle peut être affinée pour séparer la mesure de la variabilité et de l'incertitude (approche Monte-Carlo 2D).

- *la modélisation probabiliste de type réseau bayésien*

Cette approche utilise les approches MCMC (Monte Carlo Markov Chain) pour décrire les liens entre les différentes variables permettant de calculer le risque, y compris les données épidémiologiques.



3.2 Application à la question posée sur un seuil acceptable d'allergènes dans les aliments

Une fois la modélisation du risque réalisée pour un allergène donné, un « rétro-calcul » partant du risque acceptable permet de définir un niveau de présence acceptable de l'allergène dans les principaux aliments concernés :

- 1) Différents niveaux de risque acceptable d'occurrence d'accident allergique (gestionnaires de risque)
⇓
- 2) Analyse et synthèse des doses réponses
⇓
- 3) Niveau d'exposition acceptable
⇓
- 4) Niveau de présence dans les aliments acceptable

Ainsi, sur la base de l'analyse quantitative de risque que présenterait l'Afssa, le gestionnaire de risque choisirait les hypothèses de niveaux de risque acceptables déterminant les niveaux de présence acceptable dans les aliments (étape 1).

Certains auteurs recommandent d'ores et déjà cette approche mais en se limitant aux étapes successives 1), 2) et 3) (Crevel et al, 2007), ce qui permet de faire l'économie du recueil de données relatives à l'exposition des consommateurs allergiques car cette approche n'utilise que des doses réponses et les niveaux de risques acceptables. Cependant, cette approche simplifiée ne prend pas en compte le fait que, dans le cas des allergènes présents fortuitement dans les aliments, il existe déjà un dispositif d'étiquetage qui provoque des comportements d'évitement de ces aliments étiquetés préventivement par les consommateurs allergiques. Le niveau d'exposition acceptable ne permet pas dans ce

cas d'en déduire un niveau de présence dans les aliments acceptable par simple division de la dose acceptable par la taille de portion de l'aliment (étape 4)).

Il pourrait d'abord être envisager une démarche classique d'appréciation quantitative de risque en partant de l'exposition des consommateurs et de quantifier le risque selon différents scénarii de doses-réponses, puis dans un deuxième temps d'effectuer le rétro-calcul décrit dans le schéma ci-dessus. Cette démarche pourrait permettre de mettre à disposition des gestionnaires de risque davantage d'informations au moment de la discussion sur le choix du risque acceptable.

3.3 Expériences d'application de l'analyse quantitative de risque à la question des allergènes dans les aliments

Principalement en raison de l'absence de données d'exposition fiables, nous n'avons pas identifié au niveau international de publications de modèles d'appréciation quantitative de risques. La plupart des études quantitatives sur le risque liés aux allergènes présents dans l'alimentation se restreignent à l'étape de caractérisation du danger, c'est à dire à la recherche de dose sans effet ou de modèles dose-réponse (Taylor et al, 2004).

La FDA inventorie quatre types d'approches différentes dans son rapport de juin 2005 relatif aux approches pour établir des seuils dans les aliments pour les allergènes alimentaires majeurs ainsi que pour le gluten (FDA, 2005) :

- Les méthodes basées sur les capacités analytiques,
- L'approche basée sur la seule caractérisation du danger (établissement de doses sans effet adverse DSEA ou NOAEL),
- Les méthodes d'appréciation quantitative de risque telles que présentées dans ce chapitre,
- Les approches utilisant des extrapolations à partir de situations analogues.

La FDA indique que parmi ces quatre approches, la méthode d'appréciation quantitative de risque apporte « les analyses scientifiques les plus transparentes et les plus fortes pour établir des seuils dans les aliments pour les principaux allergènes alimentaires ».

S'appuyant sur plusieurs articles scientifiques récents (Bindsvlev-Jensen et al, 2002), (Moneret-Vautrin D A, Kanny G, 2004), (Wensing et al, 2002a), la FDA conclut « qu'il n'est pas clair de savoir si les données et techniques de modélisation disponibles actuellement sont suffisantes pour permettre l'utilisation d'une approche de type appréciation quantitative de risque pour les allergènes alimentaires et le gluten ».

Dans le cas français, il faut pouvoir s'assurer que les données et les techniques de modélisation sont disponibles et connaître les informations essentielles à obtenir pour mener à bien une telle appréciation quantitative de risque appliquée aux allergènes et notamment à leur présence fortuite dans les aliments.

3.4 Modes d'obtention des données nécessaires à une appréciation quantitative de risque

Comme annoncé au chapitre 2, deux types de données sont indispensables à une appréciation quantitative de risque pour les allergènes : des données d'expositions aux allergènes et des données décrivant les relations quantitatives entre expositions aux allergènes et réactions ou accidents allergiques.

3.4.1 Expositions aux allergènes

Pour estimer les expositions des consommateurs allergiques aux allergènes par voie alimentaire, il est nécessaire de disposer de deux types de données : les fréquences et concentrations des allergènes dans les aliments et la consommation des différents types d'aliments susceptibles de contenir des allergènes.

- Fréquences et niveaux de présence des allergènes dans les aliments consommés par les allergiques.

Ce point a déjà été étudié en détail dans ce rapport au sein du chapitre relatif à la question n°2. Nous définissons les informations nécessaires à une appréciation quantitative de risque.

Pour les différents aliments consommés même rarement par les allergiques, que ces aliments soient des aliments avec un allergène comme ingrédient ou des aliments avec des présences fortuites d'allergènes, il convient de connaître les fréquences de présence des allergènes à des niveaux détectables et les concentrations atteintes. La bibliographie internationale fournit des données d'occurrence et de niveau pour certains allergènes majeurs tels que l'arachide (Pomes A et al, 2003), (Vadas et al, 2003), (Hefle et al, 2007). Cependant, ces données peuvent être difficilement extrapolables directement à la situation française. En 2003, une étude américaine notait de grandes différences de fréquence de présences fortuites d'arachide dans des barres chocolatées entre les Etats-Unis, l'Europe de l'Ouest et l'Europe de l'Est (Vadas et al, 2003). Ces différences ont pu évoluer depuis, selon la prise en compte du risque allergique par les industriels européens.

Au cours d'une audition par le groupe de travail, l'ANIA a proposé de travailler sur des fourchettes de limites maximales d'allergènes (dont les bornes sont des suggestions de seuils) considérées comme gérables par les industriels. Cependant, aucune donnée n'a été apportée sur les fréquences de présences fortuites d'allergènes dans les aliments (cf. audition des industriels par l'Afssa, chapitre 2). L'étude de (Hefle et al, 2007) montre cependant que compte tenu des fréquences de présence d'allergènes au dessus des limites de détection analytiques, il est possible d'estimer de tels paramètres au moyen de plusieurs centaines d'analyses (200 analyses ont été réalisées dans cette étude). Les plans de surveillance des administrations ou les études de surveillance spécifiques menées par l'Afssa telles que l'Etude de l'Alimentation Totale (EAT ou TDS) portent en général sur des échantillons de taille équivalente ou supérieure. Ce type d'étude pourrait donc être raisonnablement envisagé au niveau national en collaboration avec les gestionnaires du risques et les industriels (cf. réponse Q2 de la saisine page 19).

- Fréquence et niveau de consommation par les allergiques des aliments susceptibles de contenir des allergènes.

Les enquêtes nutritionnelles ou de consommation alimentaire portent en général sur des aliments génériques et les listes d'ingrédients ne sont pas en général connues ce qui rend difficile l'estimation de la consommation d'allergènes (Cf. chapitre sur la réponse à la question 7 : évolution de la complexité des formulations).

Par ailleurs, ces enquêtes de consommation ne portent pas spécifiquement sur les populations allergiques. Par conséquent, les pratiques alimentaires spécifiques de ces populations et notamment les évitements de certains aliments susceptibles d'exposer à un allergène, la prise en compte ou pas des informations disponibles sur les étiquetages sont méconnues. Ces comportements sont certainement différents selon l'allergie considérée. Une personne allergique à l'arachide ne consomme pas les mêmes aliments qu'une personne allergique au poisson.

Là aussi, il apparaît difficile de ne se baser que sur des données nationales et certaines fourchettes d'incertitude seraient à prendre en compte à partir de l'étude de la bibliographie internationale ou à partir d'enquêtes alimentaires non représentatives réalisées localement auprès de patients allergiques. Une étude préalable inventoriant ces enquêtes alimentaires locales auprès de patients allergiques serait à réaliser dans une première phase, des tests de questionnaires alimentaires pouvant être réalisés dans le même temps auprès de patients allergiques recrutés par exemple via le réseau d'allergo-vigilance.

Dans le cadre du projet d'Observatoire de la Qualité des Aliments, il est prévu un recueil systématique des informations nutritionnelles présentes sur les emballages alimentaires pour les principaux groupes d'aliments les plus consommés. Il serait utile de profiter de ce

recueil d'information pour disposer des fréquences d'étiquetage des allergènes, à la fois du point de vue des ingrédients et de celui des présences fortuites.

3.4.2 Equations doses réponses

Des références bibliographiques existent pour les allergènes les plus étudiés parmi lesquels figurent l'arachide. Afin de construire les courbes doses-réponses, il faut d'abord disposer de mesures expérimentales par des tests de provocation orale contrôlés. Ces tests ne permettent pas de définir des seuils en dessous desquels aucune réaction allergique n'apparaît dans la population d'étude mais plutôt des « doses élicites » c'est à dire des doses d'allergènes minimales qui produisent des réponses dans une proportion p% de la population d'étude.

Plus cette proportion (ou probabilité) de réaction à étudier dans une population est faible, plus la taille de l'échantillon doit être élevée pour quantifier cette dose. Par exemple, dans une étude récente (Crevel et al, 2007), la taille minimale de population d'étude pour estimer que moins de 1% de la population allergique réagit, est comprise entre 299 et 473. On voit donc bien que la plupart des tests qui portent sur plusieurs dizaines ou centaines de sujets ne permettront pas d'estimer empiriquement des doses correspondantes à des risques faibles (moins de 1%). La taille de population de 29 est souvent préconisée pour les tests de provocation orale car elle permet de s'assurer que 90% des patients ne vont pas réagir à une dose à laquelle aucun des 29 patients n'a réagi (Taylor et al, 2004). Ces tests commencent souvent à la dose de 10 µg.

Une seconde étape de la construction d'une courbe dose-réponse consiste à ajuster une fonction paramétrique aux données recueillies. Les allures des relations entre doses d'allergène et fréquence d'allergies déclenchées sont clairement non linéaires. Il existe en général une zone de doses pour laquelle la fréquence de réponse allergique augmente très rapidement, et les allures des courbes sont sigmoïdes ce qui peut être modélisé via des fonctions logistiques ou de Weibull par exemple.

Une des questions difficiles réside ensuite dans l'extrapolation de ces fonctions aux faibles doses pouvant correspondre à des présences fortuites (de l'ordre d'une dizaine de milligrammes voire inférieures selon l'article de Hefle et al., 2007) alors que ces fonctions ont été estimées à partir de doses souvent plus élevées (de 10 à 30 000 mg). Une étude de sensibilité pour quantifier les incertitudes est ici indispensable.

D'autres difficultés sont listées en détail par (Crevel et al, 2007) : la gestion de l'hétérogénéité des fonctions doses-réponses selon les études, les différences de définition des doses seuils, la prise en compte des différences de fréquence de réaction allergique selon l'aliment dans lequel se trouve l'allergène et son mode de transformation (cuisson).

Tous ces facteurs qui impactent les résultats de l'appréciation quantitative de risque doivent être simulés lors d'une étude de sensibilité permettant d'analyser les incertitudes et la variabilité des résultats obtenus selon les hypothèses. Différentes hypothèses plus ou moins optimistes ou réalistes doivent être testées. Comme dans le cas des « benchmark doses » utilisées en toxicologie pour caractériser un danger, la valeur basse de la fourchette de l'intervalle de confiance de la dose aboutissant à un taux d'incidence donné doit être privilégiée par prudence.

3.4.3 Données épidémiologiques disponibles

Les accidents liés à des allergènes masqués représentent 8,6% des accidents allergiques graves rapportés au réseau d'allergovigilance depuis sa création en 2001. L'arachide est l'allergène le plus souvent impliqué (Codreanu et al., 2007). Ces accidents sont le plus souvent liés à 1) une absence d'étiquetage lors de la vente de produits à l'étalage, 2) à un changement de conditionnement et/ou de recette avec une erreur d'étiquetage associée. Il peut s'agir également d'une erreur de lecture par la personne allergique à la suite d'un changement de recette. Seules 2 observations sur 485 (0,4 %) sont liées à une contamination survenue lors de la fabrication : l'une concerne la contamination par des fruits

à coque d'un saucisson et l'autre une contamination artisanale par la farine de sarrasin d'un pain traditionnel.

Il est à noter que depuis l'entrée en vigueur de la directive européenne sur l'étiquetage obligatoire des 12 (puis 14) ingrédients allergènes en novembre 2005 (cf. liste page 11), aucun cas d'anaphylaxie par allergène présent involontairement n'a été recensé par le réseau d'allergovigilance (Codreanu et al., 2007).

Conclusion

Beaucoup reste à faire dans le domaine de l'appréciation quantitative de risque appliquée à l'étude des allergies alimentaires.

Les données les moins bien renseignées actuellement sont celles relatives à l'exposition :

- Occurrence de présence d'allergènes dans les aliments, que ceux-ci soient étiquetés préventivement ou non,
- Consommations alimentaires des personnes allergiques.

Mais au vu des données bibliographiques les plus récentes, il ne semble pas y avoir d'obstacle rédhibitoire à leur obtention en particulier pour certains ADO tels que l'arachide pour lesquels les relations doses-réponses sont documentées. En effet, les ordres de grandeur des variables à mesurer sont suffisants pour que des outils de taille raisonnable (quelques centaines de données à environ un millier) apportent des informations exploitables.

Une première étude de faisabilité devrait donc être complétée par :

- Une étude sur la fréquence de présence fortuite de l'allergène à étudier (par exemple l'arachide) dans les aliments pouvant en contenir (biscuits, barres, produits de confiserie,...).
- Une étude bibliographique et éventuellement de terrain sur les consommations alimentaires et les pratiques d'évitement des personnes allergiques à l'arachide.
- Une première tentative de modélisation des courbes dose-réponse pour estimer la variabilité et l'incertitude pour les différents segments de doses d'exposition considérées (inférieur à 10mg, de 10 à 100 mg, de 100 à 1000 mg, plus de 1000mg).

Au delà de la réflexion sur les seuils d'allergènes dans les aliments, il faut souligner qu'une telle appréciation quantitative de risque permettrait notamment d'informer les consommateurs allergiques sur les risques objectifs qu'ils prennent à consommer des aliments disposant d'étiquetage de précaution, selon la connaissance qu'ils peuvent avoir des doses auxquelles ils peuvent réagir.

Références

Bindslev-Jensen C, Briggs D, Osterballe M (2002) Can we determine a threshold level for allergenic foods by statistical analysis of published data in the literature ? *Allergy*, Aug; 57(8):741-6

Codreanu F, Morisset M, Moneret-Vautrin D, A, Kanny G. Prévention, Thérapeutiques et Vigilance en Allergologie Alimentaire. In: *Alim'Inter*, editor. L'activité du réseau d'allergovigilance; 2007; Nancy; 2007.

Crevel RWR, Ballmer-Weber BK, Holzhauser T, Hourihane JOB, Knulst AC, Mackie AR, Timmermans F, Taylor SL. Thresholds food allergens and their value to different stakeholders. *Allergy* 2008; 63: 597-609.

FDA (2005) Approaches to establish thresholds for major food allergens and for gluten in food, Draft report prepared by the threshold working group, june, <http://www/cfsan.fda.gov>, 80 pages

Hefle S L, Furlong T J, Niemann L, Heather L M, Sicherer S, Taylor S L (2007) Consumer attitudes and risks associated with packaged foods having advisory labeling regarding the presence of peanuts, *J Allergy Clin Immunol*, 120 :171-6.

Kanny G (2001) Food allergy, *Allerg Immunol*, Nov ; 33 (9) : 351-6

Moneret-Vautrin D A, Kanny G (2004) Update on threshold doses of food allergens: implications for patients and the food industry, *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, Jun;4(3):215-9

Moneret-Vautrin D, A, Kanny G, Morisset M. *Les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte*. Paris: Masson; 2006.

Moneret-Vautrin D, A. Concept d'allergovigilance: l'activité du réseau d'allergovigilance. *Rev Med Int* 2006;27:S70-S72.

Morisset M, Moneret-Vautrin D A, Kanny G (2005) Prevalence of peanut sensitization in a population of 4737 subjects – an Allergo-Vigilance Network enquiry carried out in 2002, *Allerg Immunol*, Feb, 37 (2) : 54-7

Taylor S L, Hefle S L, Bindslev-Jensen C, Atkins F M, Andre C, Bruijnzeel-Koomen C, Burks A W, Bush R K, Ebisawa M, Eigenmann P A, Host A, Hourihane J O, Isolauri E, Hill D J, Knulst A, Lack G, Sampson H A, Moneret-Vautrin D A, Rancé F, Vadas P A, Yungiger J W, Zeiger R S, Salminen J W, Madsen C, Abbott P (2004) A consensus protocol for the determination of the threshold doses for allergenic foods: how much is too much ? *Clin Exp Allergy* 34 (2004) (5), 689-695.

Wensing M, Penninks A H, Hefle S L, Koppelman S J, Bruijnzeel-Koomen C A, Knulst A C (2002) The distribution of individual threshold doses eliciting allergic reactions in a population with peanut allergy, *Dec*;110(6):915-20

4 Etude des seuils de réactivité et des relations doses/réponses

Le terme « seuil de réactivité » correspond à la dose minimale d'aliment qui peut déclencher une réaction chez un individu allergique. Pour pouvoir effectuer une analyse de risque, il convient de connaître le nombre (la prévalence serait idéale) d'individus qui réagissent à cette plus petite dose d'aliment. Les données de la littérature concernant ce sujet, en particulier les seuils de réactivité, sont peu nombreuses. Elles sont essentiellement centrées sur trois allergènes alimentaires : le lait de vache, l'œuf de poule et l'arachide. Nous ne disposons que de peu de données publiées pour les autres allergènes à déclaration obligatoire (ADO) listés dans l'Annexe III bis de la directive 2003/89/CE du 10 novembre 2003¹.

Il existe trois approches pour déterminer les seuils de réactivité (Moneret-Vautrin DA, 2004) : les valeurs obtenues lors de l'observations de réactions avec des allergènes ajoutés fortuitement, la détermination théorique des seuils à l'aide d'une méthode statistique (Bindslev-Jensen C, 2002), et enfin, l'analyse des résultats publiés des tests de provocation par voie orale définissant la dose réactogène.

4.1 Les observations de réactions avec de faibles quantités d'allergènes

Il s'agit de définir le seuil de réactivité grâce aux données publiées de réactions allergiques à des allergènes ajoutés fortuitement, que le consommateur allergique a pu rencontrer dans un produit fini. Effectivement, la littérature mentionne des réactions sévères chez des patients qui ont développé des réactions allergiques pour des quantités infimes d'aliments (de l'ordre du microgramme), voire à l'ingestion de denrée alimentaire qui, d'après la composition, n'aurait pas du contenir l'aliment auquel le patient est allergique. Ces observations de réactions allergiques accidentelles, par le biais d'allergènes qui ne devraient pas être présents dans le produit fini, apportent des informations sur les quantités minimales d'allergènes qui peuvent déclencher une réaction allergique.

Mc Kenna et al. ont rapporté l'observation d'une réaction systémique chez un patient allergique à l'arachide suite à l'ingestion d'un produit non étiqueté comme contenant de l'arachide (Mc Kenna C, 1997). Kemp et al. ont décrit une observation de choc anaphylactique à l'ingestion d'un produit sans arachide dans sa composition mais contaminé secondairement par l'arachide (Kemp SF, 1996). Gern et al. ont relevé des réactions allergiques par le biais de produits sans lait dans leur composition mais contaminés par des protéines de lait de vache (Gern JE, 1991).

Un choc anaphylactique a été rapporté suite à l'ingestion de moins de 50 mg de caséine dans un saumon (Koppelman S, 1999), 180 µg de protéines du lactosérum dans un sorbet (Laoprasert N, 1998), et 100 µg de protéines du lait de vache dans un produit pour nourrisson à base de céréales garanti sans lait de vache (Frémont S, 1996).

Des réactions ont aussi été décrites à l'ingestion de protéines de noisette (Wensing M, 2001), de poisson (Sackesen C, 2003) ou de produits de la mer (Faeste CK, 2003) dans des aliments qui n'auraient pas du en contenir.

Des réactions allergiques ont également été décrites par contact cutané (baisers d'une personne qui a consommé l'aliment (Eriksson NE, 2003 ; Wuthrich B, 2001), contact cutané direct avec l'aliment (Liccardi G, 2004), ou encore à l'inhalation de vapeurs de l'aliment (ouverture de boîte, inhalation de vapeur d'aliments résultant de la cuisson). Il n'est pas possible de connaître la quantité de protéines qui a déclenché la réaction allergique à partir de ces observations.

¹ Cette directive a été transposée dans le droit français par le décret 2005-944 du 2 août 2005.

Il est rapporté des réactions allergiques chez 10 enfants, dont un choc anaphylactique, après ingestion de probiotiques contaminés par des protéines du lait de vache. La présence de protéines de lait de vache a été authentifiée par Western Blot). Un des 10 enfants a présenté un choc anaphylactique. (Lee, 2007).

Les observations « anecdotiques » publiées démontrent la possibilité de déclencher des réactions allergiques sévères avec de très petites quantités d'aliments. Mais, elles ne permettent pas de déterminer le pourcentage de patients qui réagit à de telles quantités.

4.2 Détermination théorique d'un seuil

Il s'agit de calculer une dose seuil théorique par une analyse statistique des données publiées qui s'appuient sur le test de provocation par voie orale comme examen de référence. Le modèle statistique doit estimer la dose seuil qui déclenche une réaction chez le patient allergique en utilisant les données de la littérature. La dose seuil est définie comme étant la plus petite dose qui entraîne une réaction chez le sujet allergique. Cette approche conduit à suggérer un seuil qui déclencherait une réaction chez un cas pour un million de patients allergiques.

Bindslev-Jensen a répertorié 414 publications se référant au test de provocation par voie orale par une technique en ouvert, simple ou double aveugle (Bindslev-Jensen C, 2002). La validité d'une dose réponse dans la publication a permis de retenir 25 articles. Ils concernaient des enfants et des adultes qui présentaient une réaction allergique immédiate. Les données ont été compilées et utilisées pour une analyse statistique (Bindslev-Jensen C, 2002). Afin de comparer les études publiées, les quantités d'aliments utilisées lors du test de provocation orale ont été ramenées en quantités de protéines. Par exemple, la quantité de protéines dans le lait de vache en poudre correspond à 37,5% du poids total. Elle correspond à 3,6% du total lorsque le lait est liquide et à 37,5% quand il est sous forme lyophilisée. Concernant l'œuf de poule, la quantité de protéine dans la forme crue équivaut à 26% de la quantité totale, la forme lyophilisée à 84% et le blanc d'œuf équivaut à 10%. Le contenu en protéines de l'arachide était estimé à 25%. Les aliments utilisés dans les études ont ainsi été convertis en quantité de protéines.

Le lait de vache, l'œuf de poule, l'arachide et le soja ont été analysés. Une courbe dose réponse a été calculée pour chaque aliment, ainsi que pour les 4 aliments testés en une seule courbe compilant les quatre courbes. L'axe horizontal représentait la quantité logarithmique d'aliment et l'axe vertical correspondait à la proportion cumulée de répondeurs. La courbe compilée avec les quatre aliments a établi une dose seuil de 0,005 mg pour le lait de vache, 0,002 mg pour l'œuf, 0,0007 mg pour l'arachide et 0,0013 mg pour le soja (exprimé en quantité d'aliment consommé). La dose seuil, permettant d'obtenir une réaction chez un individu pour 100 patients observés, serait de 0,28 mg de protéines de lait de vache, 0,024 mg de protéines de blanc d'œuf de poule, de 0,19 mg de protéines d'arachide et de 12,9 mg pour le soja.

Le schéma proposé dans cette étude permet une approche des valeurs seuils déclenchant une réaction allergique. Cependant, les résultats sont limités par plusieurs biais :

- La quantité d'aliments qui peut déclencher une réaction allergique, définie par ce type d'étude, est certainement sur-estimée. En effet, le patient très sensible, réagissant par une réaction sévère pour de très faibles quantités, est exclu de ce type d'étude qui comporte un test de provocation par voie orale ;
- D'autre part, pour les patients qui réagissent à la première dose d'allergène apportée, il est possible que leur propre dose réactogène soit inférieure à cette première dose qui leur a été administrée ;
- Enfin, les études publiées ne sont en général pas comparables : la population pédiatrique n'est pas comparable avec celle des adultes car les deux populations ne réagissent pas de la même manière ni aux mêmes doses.

Pour effectuer la compilation des études, Bindslev-Jensen a dû considérer qu'elles étaient comparables et qu'il n'existait pas de différence concernant les critères d'inclusion, la source d'aliment, les symptômes, la première dose administrée lors du test de provocation par voie orale, l'augmentation des doses et l'intervalle retenu entre l'administration des doses dans

chaque protocole, la dose maximale, l'interprétation d'un test de provocation positif et d'une réaction au placebo.

Par ailleurs, sans précision de la quantité d'aliments déterminant une réaction allergique, un modèle de courbe dose/réponse hypothétique a été proposé (Hourihane JO, 2005_a). La courbe corrèle la dose de protéines allergéniques à la sévérité de la réaction. Elle est modifiée en fonction de différents paramètres inhérents aux patients et à l'aliment.

4.3 Détermination d'un seuil par le test de provocation par voie orale

La référence pour déterminer la dose minimale ou le seuil de réactivité d'une allergie alimentaire reste le test de provocation par voie orale en double aveugle. Il permet de préciser la plus petite dose qui déclenche une réaction. Il renseigne aussi la plus petite dose qui n'a pas déclenché de réaction. Cette dernière définition est importante pour les industries agroalimentaires. En effet, cette connaissance pourrait permettre de définir un seuil d'étiquetage.

Les limites de ce type d'étude sont cependant liées au fait que les patients qui ont présenté un choc anaphylactique sont exclus de la pratique du test de provocation par voie orale. Il n'est donc pas permis de connaître leur seuil de réactivité. Mais là encore, les différences de protocoles actuellement utilisés pour les tests de provocation par voie orale entre les études publiées ne permettent pas de comparaison. La dose de départ, l'interprétation des réactions positives, l'intervalle entre les doses, le type d'aliment administré varient selon les auteurs. Enfin, le test de provocation par voie orale ne prend pas en considération d'autres facteurs importants pour le déclenchement d'une réaction allergique : effort, alcool, asthme associé et son équilibre, traitements concomitants, situations naturelles de la vie quotidienne, anxiété, contenu en graisses de l'aliment, saison et réactions croisées pollens/aliments. Ainsi à titre d'exemple, Grimshaw et al. (2007) ont montré que le contenu en matières grasses influait sur l'intensité de la réponse allergique (un taux bas de matières grasses tend à abaisser le seuil de réactivité à l'arachide). Ils soulignent l'importance de la matrice alimentaire dans l'intensité de la réponse allergique.

Tous les aliments ne sont pas comparables. En analysant les réponses au test de provocation par voie orale, Sicherer et al. montrent que 25% des allergiques réagissent à la dose de 100 mg de protéines de lait de vache alors que 11% des allergiques réagissent à 100 mg de protéines d'œuf (Sicherer SH, 2000). Chez les enfants, 5% des allergiques à l'arachide réagissent dès la première dose administrée de 1 mg (Rancé F, 2002). D'après Hourihane et al., 3 des 40 allergiques ont réagi à la première dose administrée de 1 mg de protéines d'arachide sans pouvoir connaître effectivement la dose qui déclencherait leurs symptômes (Hourihane JO, 2005_b). Les données disponibles pour la noisette objectivent une réaction dès la dose de 1 mg de protéines de noisette chez 2 des 26 patients testés par test de provocation par voie orale en double aveugle, soit un équivalent de 6,4 mg de noisette aliment (Wensing M, 2002_b).

Trois études sont instructives pour déterminer les valeurs seuils et le pourcentage de patients qui réagit à cette dose pour le lait de vache, l'œuf de poule et l'arachide (Taylor SL, 2004 ; Morisset M, 2003_b ; Wensing M, 2002_a) :

- La publication de Taylor et al. analyse les tests de provocation par voie orale réalisés dans différents centres (Etats-Unis, Australie, Angleterre, France, Canada, Danemark, Suède). Après ajustement sur le contenu en protéines des aliments utilisés lors du test de provocation par voie orale, il est possible de dire que 0,33% de la population allergique réagit à 600 µg de protéines de lait de vache ; 0,35% réagit à 130 µg de protéines d'œuf de poule et 0,32% réagit pour 250 µg de protéines d'arachide.

- Selon Morisset et al., 1,6% des allergiques réagissent à 3,2 mg de protéines de lait de vache ; 0,8% réagissent à 200 µg de protéines d'œuf de poule et 0,97% réagissent à 1,25 mg de protéines d'arachide.

- Wensing et al. ont réalisé une étude chez 26 patients adultes allergiques à l'arachide et ont défini que 3 de leurs 26 patients avaient une réaction à la dose de 100 µg de protéines d'arachide. Les critères de sélection étaient une histoire d'allergie immédiate à l'ingestion d'arachide, un test cutané à l'arachide positif et/ou une concentration des IgE spécifiques dirigées contre l'arachide supérieure ou égale à 0,7 kU/L. La moitié des patients a réagi à 3 mg de protéines d'arachide, et aucun n'a réagi à la dose initiale de 30 µg de protéines d'arachide. De plus, Wensing et al. ont établi une corrélation entre la sévérité des symptômes et les doses réactogènes : les patients ayant les symptômes les plus sévères réagissent aux doses les plus faibles.

D'autres études utilisant le test de provocation orale en double aveugle sont également disponibles :

- Nordlee et al (2007) détermine une dose de NOAEL pour les symptômes objectifs de 1mg de farine de cacahuète (354µg protéines ou 11 ppm) chez 29 patients allergiques à l'arachide ce qui conduit les auteurs à suggérer l'absence de réaction chez 90 % des patients allergiques à l'arachide.

- Flinterman et al (2006) ont déterminé par test de provocation par voie orale en double aveugle chez 27 enfants âgés en moyenne de 7,2 ans, allergiques à l'arachide que la plus petite dose qui ne déclenche pas de réactions est de 1 mg de farine d'arachide (soit 2 mg d'arachide entière). La plus petite dose qui déclenche des symptômes subjectifs (syndrome oral, nausées, douleurs abdominales) était de 10 mg de farine d'arachide (20 mg d'arachide entière); elle se situait à 100 mg de protéines d'arachide pour les symptômes objectifs. Les enfants qui n'avaient jamais présenté de réactions allergiques avaient une dose réactogène supérieure à celle des enfants aux antécédents de réactions allergiques (≥ 1000 mg *versus* ≥ 10 mg). Quatre enfants ont décrit des réactions antérieures pour des produits étiquetés « peut contenir de l'arachide ».

- Concernant le blé, nous disposons de données établies par tests de provocation par voie orale en double aveugle chez 27 patients âgés de 14 à 60 ans suspects d'une allergie au blé (Scibilia et al 2006). 48% des patients ont réagi au blé cru (13 sur 27). Parmi ces patients qui ont réagi au blé cru, 10 ont aussi réagi au blé cuit. Les symptômes sont variés : 62% ont présenté lors du test de provocation des manifestations atteignant 2 organes. La dose qui déclenche les symptômes varie de 100 mg à 25 g de farine de blé (figure 2).

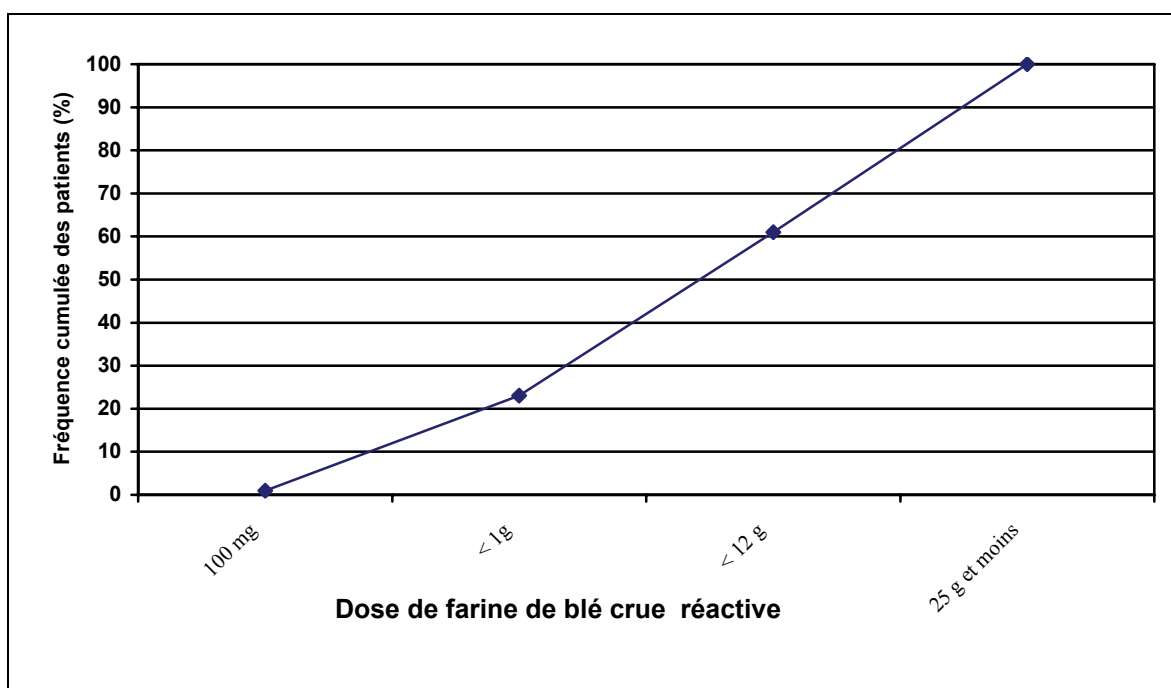


Figure 4 : Fréquence cumulée des patients allergiques au blé cru selon la dose réactive (13 tests de provocation orale en double aveugle positifs) (Scibilia et al 2006)

Le seuil de réactivité varie chez l'enfant et l'adulte comme le montre les données du CICBAA colligés pour l'allergie alimentaire à la farine de blé (figure 3).

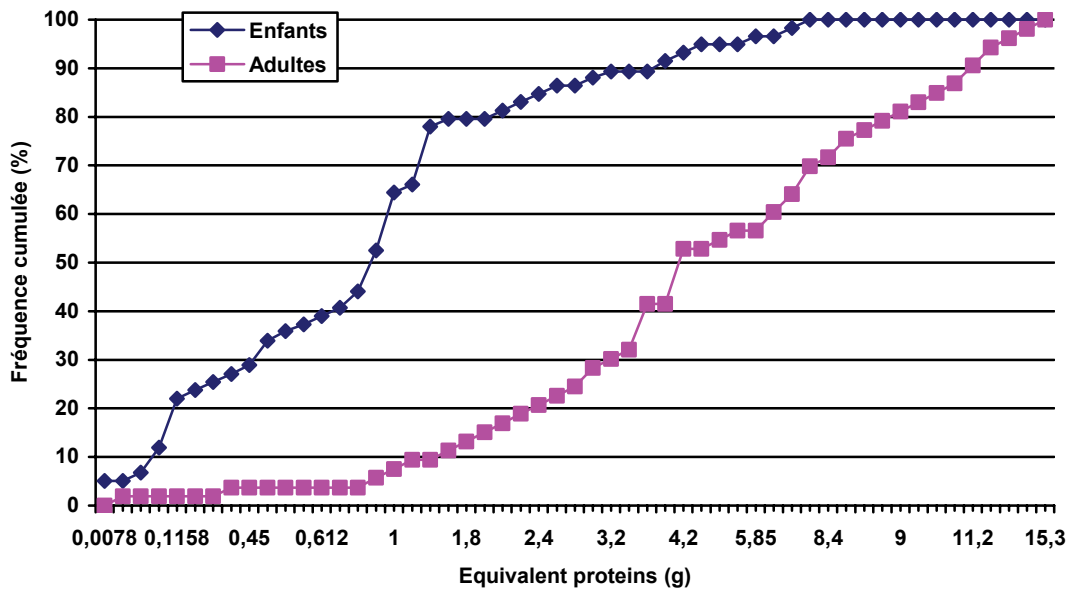


Figure 3 : Données du CICBAA non publiées: seuils réactogènes à la farine de blé chez 59 enfants et chez 53 adultes allergiques au blé

Conclusion

Il est nécessaire de poursuivre des études pour définir la plus petite dose qui peut déclencher une réaction allergique. Les études actuellement publiées ne permettent pas de comparaison entre elles en l'absence de standardisation du test de provocation par voie orale. Le nombre de patients inclus dans les études est souvent insuffisant pour porter des conclusions. Enfin, nous manquons de données pour les aliments autres que le lait, l'œuf, l'arachide ou le blé.

Références

- Bindslev-Jensen C, Briggs D, Osterballe M (2002). *Can we determine a threshold level for allergenic foods by statistical analysis of published data in the literature?* Allergy. 2002 Aug;57(8):741-6. [PMID: 12121196](#)
- Eriksson NE, Moller C, Werner S et al. (2003). *The hazards of kissing when you are food allergic. A survey on the occurrence of kiss-induced allergic reactions among 1139 patients with self-reported food hypersensitivity.* J Investig Allergol Clin Immunol. 2003;13:149-54. [PMID: 14635463](#)
- Faeste CK, Wiker HG, Lovik M et al. (2003). *Hidden shellfish allergen in a fish cake.* Allergy. 2003;58:1204-5. [PMID: 14616143](#)
- Frémont S, Kanny G, Bieber S et al. (1996). *Identification of a masked allergen, alpha-lactalbumin, in baby-food cereal flour guaranteed free of cow's milk protein.* Allergy. 1996;51:749-54. [PMID: 8905005](#)
- Flinterman [AE](#), [Pasmans SG](#), [Hoekstra MO](#), [Meijer Y](#), [van Hoffen E](#), [Knol EF](#), [Hefle SL](#), [Bruijnzeel-Koomen CA](#), [Knulst AC](#). Determination of no-observed-adverse-effect levels and eliciting doses in a representative group of peanut-sensitized children. [J Allergy Clin Immunol 2006 ; 117 : 448-454](#)
- Gern JE, Yang E, Evrard HM et al. (1991). *Allergic reactions to milk-contaminated "nondairy" products.* N Engl J Med. 1991;324:976-9. [PMID: 2002820](#)
- Hourihane JO, Knulst AC (2005_a). *Thresholds of allergenic proteins in foods.* Toxicol Appl Pharmacology. 2005;207:S152-6. [PMID: 16000205](#)
- Hourihane JO, Grimshaw KE, Lewis SA et al. (2005_b). *Does severity of low-dose, double-blind, placebo-controlled food challenges reflect severity of allergic reactions to peanut in the community?* Clin Exp Allergy. 2005;35:1227-33. [PMID: 16164452](#)
- Kemp SF, Lockey RF (1996). *Peanut anaphylaxis from food cross-contamination.* JAMA. 1996;275:1636-7. [PMID: 8637133](#)
- Koppelman S, Wensing M, de Jong GA et al. (1999). *Anaphylaxis caused by the unexpected presence of casein in salmon.* Lancet 1999;354:2136. [PMID: 10609826](#)
- Laoprasert N, Wallen ND, Jones RT et al. (1998). *Anaphylaxis in a milk-allergic child following ingestion of lemon sorbet containing trace quantities of milk.* J Food Prot. 1998;51:1522-4. [PMID: 9829198](#)
- Leduc V, Moneret-Vautrin DA, Tzen JT et al. (2006). *Identification of oleosins as major allergens in sesame seed allergic patients.* Allergy. 2006 Mar;61(3):349-56. [PMID: 16436145](#)
- Lee TT, Morisset M, Astier C, Moneret-Vautrin DA, Cordebar V, Beaudoin E, Codreanu F, Bihain BE, Kanny G. Contamination of probiotic preparation with milk allergens can cause anaphylaxis in children with cow's milk allergy. [J Allergy Clin Immunol 2007 ; 119 : 746-747](#)
- Liccardi G, De Falco F, Gilder JA et al. (2004). *Severe systemic allergic reaction induced by accidental skin contact with cow milk in a 16-year-old boy. A case report.* J Investig Allergol Clin Immunol. 2004;14:168-71. [PMID: 15301310](#)
- McKenna C, Klontz KC (1997). *Systemic allergic reaction following ingestion of undeclared peanut flour in a peanut-sensitive woman.* Ann Allergy Asthma Immunol. 1997;79:234-6. [PMID: 9305230](#)
- Moneret-Vautrin DA, Kanny G (2004). *Update on threshold doses of food allergens: implications for patients and the food industry.* Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2004 Jun;4(3):215-9. [PMID: 15126945](#)
- Moneret-Vautrin DA (non publié). *Doses de sésame réactives déterminées par test de provocation par voie orale chez 6 patients allergiques au sésame..* Février 2006.

- Morisset M, Boulègue M, Beaudouin E et al. (2003_a). *Anaphylaxie alimentaire sévère et létale : cas rapportés en 2002 par le réseau d'allergovigilance*. Rev Allergol Clin Immunol. 2003;43:480-5.
- Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G, et al. (2003_b). *Thresholds of clinical reactivity to milk, egg, peanut and sesame in immunoglobulin E-dependent allergies: evaluation by double-blind or single-blind placebo-controlled oral challenges*. Clin Exp Allergy. 2003;33:1046-51. [PMID: 12911777](#)
- Nordlee JA, Hefle S, Taylor SL, Knulst AC, Peeters KABM, Bush RK, et al. *Minimum elicitation dose determination using roasted peanut-fox dose challenges*. J Allergy Clin Immunol 2007;119:S158.
- Rancé F, Abbal M, Lauwers-Cances V (2002). *Improved screening for peanut allergy by the combined use of skin prick tests and specific IgE assays*. J Allergy Clin Immunol. 2002;109:1027-33. [PMID: 12063536](#)
- Sackesen C, Adalioğlu G (2003). *Hidden fish substance triggers allergy*. J Investig Allergol Clin Immunol. 2003;13:216-7. [PMID: 14635475](#)
- Scibilia J, Pastorello EA, Zisa G, Ottolenghi A, Bindslev-Jensen C, Pravettoni V, Scovena E, Robino A, Ortolani C. *WHeat allergy ; a double-blind, placebo-controlled study in adults*. J Allergy Clin Immunol 2006 ;117 :433-9
- Sicherer SH, Morrow EH, Sampson HA (2000). *Dose-response in double-blind, placebo-controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis*. J Allergy Clin Immunol. 2000;105:226-34. [PMID: 10719311](#)
- Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C et al. (2004). *A consensus protocol for the determination of the threshold doses for allergenic foods : how much is too much ?* Clin Exp Allergy. 2004;34: 689-95. [PMID: 15144458](#)
- Wensing M, Koppelman SJ, Penninks AH et al. (2001). *Hidden hazelnut is a threat to allergic patients*. Allergy 2001;56:191-2. [PMID: 11167385](#)
- Wensing M, Penninks AH, Hefle SL et al. (2002_a). *The distribution of individual threshold doses eliciting allergic reactions in a population with peanut allergy*. J Allergy Clin Immunol. 2002;110:915-20. [PMID: 12464959](#)
- Wensing M, Penninks AH, Hefle SL et al. (2002_b). *The range of minimum provoking doses in hazelnut-allergic patients as determined by double-blind, placebo-controlled food challenges*. Clin Exp Allergy. 2002;32:1757-62. [PMID: 12653168](#)
- Wuthrich B, Dascher M, Borelli S (2001). *Kiss-induced allergy to peanut*. Allergy. 2001;56:913. [PMID: 11551258](#)

5 Méthodes de détection et de quantification des allergènes dans les aliments

La détection d'allergènes dans un aliment, à des doses susceptibles de déclencher une réaction allergique, nécessite des méthodes sensibles et spécifiques pour garantir l'absence de risque allergénique. À l'heure actuelle, les sensibilités atteintes par l'ensemble des méthodes sont de l'ordre du ppm (partie par million) ce qui revient à détecter la présence d'au moins 100 µg de l'ingrédient responsable de l'allergie alimentaire (le lait, le soja ou l'œuf,...) dans 100 g d'aliment.

5.1 Méthodes de détection et de quantification

Les méthodes de détection et de quantification font essentiellement appel à deux approches. La première s'appuie sur des techniques d'immunochimie à l'aide d'anticorps spécifiques de l'allergène. La méthode la plus utilisée est la méthode ELISA. La seconde implique des outils de biologie moléculaire utilisant des sondes ADN caractéristiques de l'allergène ciblé (méthodes PCR). Des dosages enzymatiques et colorimétriques et l'histologie peuvent être utilisés pour certains ingrédients. Enfin, la présence d'un allergène alimentaire peut être déterminée par des systèmes complexes (méthodologie protéomique ou chromatographique associée à de la spectrométrie de masse) en utilisant des fragments protéiques « marqueurs » (Chefcheck et Musser 2004, Chassaing et col. 2007).

Les méthodes ELISA et PCR sont des méthodes quantitatives. Cependant, appliquées à la détection des sources d'allergènes alimentaires, elles deviennent le plus souvent qualitatives. En effet, ces sources peuvent avoir différentes origines et donc des teneurs en protéines ou en ADN variables. Elles subissent différents traitements technologiques en tant qu'ingrédients (les caséinates sont enrichis en caséines, le lactosérum est appauvri en caséines, les teneurs en protéines et en ADN ne sont pas les mêmes dans les farines ou dans les concentrats, les protéines et l'ADN sont fortement dénaturés dans les texturats). Les traitements technologiques mis en œuvre après l'incorporation des ingrédients sont variables. Dans tous les cas, les limites de détection sont indicatives, établies à partir de témoins. Dépendant des ingrédients et des produits finis, elles ne sont pas totalement figées. Ces limites de détection sont généralement de l'ordre de 1 à 10 ppm.

Il convient de distinguer les méthodes « partageables », pour lesquelles les réactifs sont accessibles sur le marché et les protocoles publics, des méthodes « non partageables » qui sont des méthodes internes seulement applicables dans les laboratoires qui en détiennent les réactifs et les protocoles (Demeulemester, 2006). Il faut noter que des sociétés de prestations de service peuvent utiliser ces deux types de méthodes (partageables et non partageables) pour déterminer, à la demande, les différents allergènes d'un aliment.

5.1.1 Les techniques d'immunochimie

Les techniques d'immunochimie utilisées pour la détection d'allergènes sont représentées par une multitude de méthodes de type inhibition de RAST (Radio-AllergoSorbent Test), inhibition d'EAST (Enzyme-AllergoSorbent Test), ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Test), RIE (Rocket Immuno-Electrophoresis) ou même biosenseur faisant, alors, appel à des interactions antigène/anticorps. La quantification de l'allergène n'est pas possible par l'ensemble des méthodes citées. Les caractéristiques et performances des méthodes immunologiques dépendent de l'allergène étudié. L'hétérogénéité de l'aliment et la diversité des protéines constitutives, orientent l'analyse vers une cible protéique pertinente, marqueur d'un risque allergénique. Ce marqueur pourra être une entité individualisée telle que la β -Lactoglobuline du lait (Négroni L, 1998) ou plus hétérogène comme la fraction globuline 7S de l'arachide ou la caséine entière du lait (Mills ENC, 1997 ; Plebani A, 1997). En outre, la sélectivité de la méthode doit être prise en compte : ainsi, la recherche de la fraction caséine du lait ne sera pas adaptée à des aliments potentiellement contaminés uniquement par la

fraction lactosérum du lait. Enfin, certaines méthodes ciblent des protéines ou des groupes protéiques dont le potentiel allergénique n'est pas clairement défini.

5.1.2 Les techniques de biologie moléculaire

Les techniques de biologie moléculaire sont développées autour des méthodes dites PCR (Polymerase Chain Reaction). À partir d'amorces et de sondes spécifiques, la séquence d'un gène codant pour une protéine d'intérêt est amplifiée des millions de fois et est alors caractérisée. La détection de l'ADN dans l'aliment dépend de la qualité de l'extraction. Par ailleurs, l'existence de l'ADN codant pour un allergène, ou plus exactement sa quantification relative, n'est pas forcément corrélée avec la présence de la protéine dans l'aliment. Enfin, la méthodologie peut s'avérer difficile à mettre en œuvre dans des laboratoires inexpérimentés ou insuffisamment équipés.

5.1.3 Influence des processus technologiques et de l'extraction des allergènes

Le processus technologique subi par l'aliment et les possibles modifications consécutives de l'allergène sont à prendre en compte pour la traçabilité de la protéine et sa détection. Les méthodes appliquées, tout en étant spécifiques, doivent s'adapter à l'analyse d'une variété d'aliments qui peuvent avoir des compositions différentes et/ou modifiées par les traitements technologiques et conserver un potentiel allergénique. L'influence d'un traitement thermique sur la détection d'un allergène a notamment été démontrée pour la β -lactoglobuline du lait (Négroni L, 1998). La matrice alimentaire peut également influencer la détection en masquant l'allergène. Il en découle la nécessité de combiner aux méthodes immunologiques des procédures préalables d'extraction de l'allergène. Pour l'arachide, la sensibilité de la détection dépend de la méthode d'extraction et de la matrice alimentaire (Poms RE, 2004 ; Westphal CD, 2004). L'importance de la qualité de l'extraction sur la détection et la quantification d'un allergène a également été montrée dans le cas de l'œuf (Watanabe Y, 2005).

5.1.4 Limites des méthodes d'analyses

L'ensemble des études décrites propose ainsi une multitude de systèmes immunologiques performants avec des limites de détection, pour le lait et l'arachide, inférieures au ppm (Yeung JM, 1996 ; Newsome WH, 1999 ; Hefle SL, 2004). Toutefois, les systèmes élaborés peuvent demander un appareillage important et un savoir-faire rendant le transfert de technologie délicat (Shriver-Lake LC, 2004 ; Haasnoot W, 2004). La particularité de certains réactifs intervenant dans les méthodes (anticorps de sérum humain par exemple) peut constituer une entrave à la généralisation de leur utilisation d'un point de vue éthique ou technique. De même, la complexité et la durée des méthodes peuvent s'avérer incompatibles avec des contraintes industrielles. La simplicité d'utilisation et le temps d'analyse sont, alors, des caractéristiques mises en valeur dans les études récentes (Wen HW, 2005 ; Kiening M, 2005).

5.1.5 Evaluation et standardisation des méthodes

La multiplicité de ces différents paramètres, associée à la diversité des techniques et réactifs employés, justifie la nécessité de valider les méthodes. Une telle démarche permet d'évaluer, à un niveau de confiance déterminé, la capacité des techniques à apporter une réponse fiable. La validation repose notamment sur des critères de sensibilité, de rendement, de répétabilité et de reproductibilité et compare ces valeurs entre les différentes méthodes et matrices alimentaires. Cependant, de nombreuses études soulignent la difficulté de comparer et valider des méthodes de détection en l'absence de matériels de référence certifiés, de réactifs et procédures standardisés. Si pour le moment, peu de matériels de référence sont disponibles, certaines matrices alimentaires standardisées d'arachide, de lait ou de gliadine existent ou sont en cours d'élaboration (NIST, Joint Research Centre of the European Commission Sharpless et coll. 2007).

5.2 Analyse et étape de production

La majorité de travaux cités fait état d'analyses sur des produits finis. Cependant, les méthodes de détection peuvent intervenir à différents niveaux de production. L'utilisation du

test dépend des différentes étapes liées à la production de l'aliment et à sa contamination possible par un allergène. Si dans certains cas, l'analyse du produit fini est suffisamment significative, dans d'autres cas, une évaluation en cours de fabrication est plus opportune. Analyser un échantillon liquide avant cuisson, peut permettre de limiter les phases d'extraction. Par ailleurs, dans le cas de contamination hétérogène, l'allergène risque d'être distribué de façon irrégulière dans différents lots d'aliments ou même dans différents produits d'un même lot. L'échantillonnage est donc déterminant.

La présence de l'allergène doit alors être recherchée aux étapes les plus proches de la contamination éventuelle. Enfin, des analyses peuvent être effectuées lors du nettoyage d'une chaîne de fabrication élaborant successivement des aliments différents contenant ou non des allergènes.

5.3 Méthodes commerciales de détection des allergènes alimentaires à étiquetage obligatoire

Les méthodes disponibles sont présentées dans le tableau 6. Cette liste n'est pas exhaustive car de nouvelles méthodes sont régulièrement publiées ou développées dans des applications commerciales.

Arachide

La détection de l'arachide se heurte aux difficultés évoquées précédemment. L'arachide est, en effet, une source protéique complexe avec une grande diversité allergénique. Son potentiel allergénique varie selon les variétés d'arachide utilisées et surtout les processus industriels subis.

La détection d'arachide et l'évaluation allergénique dans les différents aliments se trouvent ainsi liées à la conjonction de paramètres tels que la cible protéique choisie, le processus industriel, la matrice alimentaire et les conditions d'extraction protéique. L'arachide est encore fréquemment présente dans les aliments. Il convient de définir une méthode d'extraction « consensuelle » permettant d'isoler cette cible en dépit de la variabilité de la matrice alimentaire. Certains tests privilégient la détection d'un allergène précis, Ara h 1 ou Ara h 2 par exemple. D'autres tests détectent les protéines « solubles » qui contiennent une diversité d'allergènes. Il existe ainsi de nombreuses méthodes commercialisées pour la détection de l'arachide.

Selon Sue Hefle (2006), ces méthodes sont adaptées pour la détection de l'arachide par rapport aux risques d'allergies alimentaires. À l'heure actuelle, les kits commerciaux de détection de l'arachide sont parmi les rares méthodes à avoir fait l'objet d'évaluations détaillées. Trois études collaboratives comparant deux à cinq méthodes immunoenzymatiques ont récemment été publiées. La première a comparé deux kits ELISA (Peanut Protein Elisa Kit et Faskit Peanut Elisa kit) testés dans 10 laboratoires en utilisant quatre matrices alimentaires (Akiyama et coll. 2004). Pour l'un des tests, les coefficients de variation de répétabilité et de reproductibilité sont inférieurs à 30%. La limite de détection correspond alors à 2-2.5 ng/ml de solution.

Une seconde étude organisée par la FDA (Food and Drugs Administration) et l'AOAC (Association of Analytical Communities) a évalué trois kits commerciaux (Veratox for peanut Allergen de Neogen, Ridascreen Fast peanut de R-biopharm et Biokits Peanut testing kit de Tepnel) à l'aide de quatre matrices alimentaires, gâteaux, glace, chocolat au lait et céréales (Park et coll. 2005). L'évaluation s'est appuyée sur l'analyse de 60 échantillons, exempts d'arachide ou contaminés à hauteur de 5 µg d'arachide par gramme d'aliment. Les résultats démontrent la capacité des trois tests à identifier les échantillons contenant 5 µg/g (ppm) d'arachide et ceux exempts d'une telle contamination. Toutefois, à partir des analyses statistiques et des risques d'erreurs estimés, les auteurs de l'étude recommandent l'utilisation conjointe de deux tests parmi les 3 tests évalués.

Une troisième étude a été coordonnée par le « Joint Research Centre of The European Commission » (Poms et coll. 2005). Trente laboratoires de seize pays européens ont été impliqués dans la comparaison de cinq kits commerciaux (Veratox for peanut Allergen de Neogen, Ridascreen Fast peanut de R-biopharm, Prolisa Peanut Pak de Pro-Lab diagnostics, Peanut Residue Elisa Kit de Elisa Systems et Biokits Peanut testing kit de Tepnel) détectant soit un allergène (Ara h 1 ou Ara h 2), soit les protéines « solubles » de

l'arachide. Deux matrices différentes contenant quatre concentrations différentes d'arachide ont été analysées. Les cinq tests sont globalement capables de détecter l'arachide à un niveau de contamination de 5-10 mg/kg. Deux des tests sont fonctionnels à des concentrations inférieures à 5 mg/kg avec des coefficients de variation de reproductibilités de 27-36% pour les biscuits et de 45-57% pour le chocolat.

Une autre méthodologie commercialisée (Lateral flow assay ou « Dipstick test ») a été évaluée dans le cadre d'une analyse collaborative entre 18 laboratoires (Van Hegel et coll. 2006). Cette technologie par bandelettes peut apparaître plus simple et plus rapide à mettre en œuvre. Les résultats obtenus à partir de 1260 analyses ont démontré que les sensibilités des tests Dipstick se rapprochaient de celles des tests ELISA. Cependant, l'existence de faux positifs et de faux négatifs observés dans quelques cas conduit à ne pas privilégier, en l'état, l'utilisation de ce type de méthodologie.

Lait et œuf

Pour la détection de ces ingrédients, il existe des méthodes ELISA et des méthodes PCR (Demeulemester et al., 2006). Les méthodes PCR ne sont pas adaptées car elles ne permettent pas de différencier d'une part l'œuf de la viande de poulet, d'autre part le lait de la viande de bœuf. Les performances des tests commercialisés ne sont pas complètement évaluées. Le Comité de Méthodologie sur les allergènes, établi par Santé Canada et l'AMC, a testé une trousse commerciale pour la détection de l'œuf (http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/res-rech/analy-meth/allergen/neogen_egg_overview-neogen_oeuf_aperçu_f.html).

Différentes méthodes sont officiellement adoptées au Japon pour la détection d'allergène du lait et de l'œuf dans cinq types de matrice alimentaire. Des études approfondies de validation concernant des kits commerciaux pour l'œuf sont en cours.

Soja

Le premier test ELISA commercialisé, et le seul pendant plus de 10 ans, avait une limite de détection de 5000 ppm, insuffisante pour éviter les risques allergiques. Des limites de détection de 20 à 100 ppm ont pu être atteintes ; cependant l'utilisation de cette méthode était réservée à quelques laboratoires spécialisés.

Aujourd'hui, d'autres tests ELISA ont été mis sur le marché avec des limites de détection annoncées de 1 ppm. Les performances de ces coffrets commerciaux sur les produits ayant subi des traitements technologiques (hydrolyse, fermentation ou traitement thermique) sont cependant peu précisées. En revanche, les méthodes PCR, qui ont bénéficié des progrès liés aux besoins de détecter les OGM, sont sensibles et performantes, y compris sur les produits ayant subi des traitements technologiques importants.

Céréales contenant du gluten

Elles font partie de la liste des ingrédients à étiquetage obligatoire pour deux raisons : d'une part, le gluten, protéine majoritaire dans le blé, est le facteur déclenchant de la maladie cœliaque ; d'autre part, il est responsable d'un nombre croissant d'allergies alimentaires (Janssen, 2006). De nombreuses méthodes sont disponibles sur le marché ; le plus souvent, leurs limites de détection varient de 2,5 à 10 ppm. Certaines de ces méthodes commerciales ont été évaluées dans deux études collaboratives (Mendez et coll. 2005, Gabrovská et coll. 2006). Les méthodes proposant la détermination de gluten par la gliadine présentent des sensibilités allant jusqu'à 1.5 ppm. Testées dans vingt laboratoires et sur 12 échantillons alimentaires, elles ont des coefficients de variation de répétabilité et de reproductibilité acceptables et, pour l'une de ces méthodes, inférieures à 25 et 35% respectivement.

Fruits à coque

Ces sources sont variées : amande, noisette, noix, noix du Brésil, noix de cajou, ... Les effets des traitements thermiques des fruits à coque sur l'allergénicité de leurs protéines ne sont pas encore bien établis (Koppelman, 2006).

De par la diversité des fruits à coque, seuls quelques coffrets ELISA sont disponibles sur le marché (amande, noisette). Par ailleurs, de nombreuses méthodes internes de type ELISA dont on connaît mal les performances et qui peuvent présenter des réactions croisées seraient utilisées.

Il existe également de nombreuses méthodes internes basées sur la PCR (PCR-ELISA, PCR en temps réel) plus spécifiques. Il est également possible de détecter les fruits à coque « toutes espèces confondues ». Les limites de détection de ces méthodes sont de 1 à 10 ppm. Il est envisagé que ces méthodes soient mises sur le marché en coffrets.

Poissons

Il existe plusieurs méthodes internes de détection du poisson par des techniques PCR. Il est possible d'identifier de nombreuses espèces de poissons, de différencier les poissons à squelette cartilagineux ou osseux ou de détecter le poisson, toutes espèces confondues. Il est également envisagé que des coffrets commerciaux soient mis sur le marché.

Crustacés

La très grande variété des crustacés est un handicap pour leur détection. Il existe actuellement un coffret commercial ELISA pour leur détection, mais ses performances sont mal connues (limites de détection? influence des traitements technologiques?).

Il existe des méthodes internes par la PCR pour identifier des espèces de crustacés mais actuellement non utilisables pour leur détection toutes espèces confondues.

Sulfites

Les sulfites doivent être étiquetés à partir de concentrations de 10 mg/kg (10 ppm). Il existe deux méthodes normalisées pour le dosage des sulfites (NF EN 1988-1 et NF EN 1988-2), avec des domaines d'application différents. Appliquées aux aliments, ces méthodes peuvent présenter des résultats divergents ; il conviendrait de les comparer sur une grande gamme de matrices.

Conclusion et perspectives

Durant ces dix dernières années, de nombreuses techniques, ont été développées pour détecter les différentes sources allergéniques alimentaires. Une partie d'entre elles a conduit à la commercialisation de systèmes capables de détecter jusqu'à 2 ppm d'un composant allergénique. Le coût de ces analyses et des coffrets commercialisés est encore élevé, mais a tendance à se stabiliser ou à diminuer. Cependant, les performances de ces tests apparaissent très variables, dépendantes de la méthodologie proposée, des conditions d'extraction, de la spécificité du système et de la matrice alimentaire analysée. Une telle diversité de méthodologie et de performance appelle, pour une diffusion en routine, à une analyse comparative et exhaustive des méthodes proposées. La validation inter-laboratoire, initiée pour certaines techniques (ELISA, dipstick assay) et quelques allergènes (arachide, œuf, gluten), devrait être généralisée pour permettre d'évaluer et de comparer les capacités des tests commercialisés à déterminer la présence allergénique dans les différentes matrices alimentaires.

La polyvalence et l'homogénéisation des méthodes de détection pourraient constituer des enjeux du futur. En effet, l'hétérogénéité des processus industriels et des matrices alimentaires modifient l'état et la présentation de l'allergène. La détection d'un allergène présent involontairement pourrait être garantie par une extraction protéique dénaturante optimale indépendante de la matrice alimentaire et par l'application d'un test approprié à la détermination de l'allergène ainsi modifié. Cette approche intervient dans des kits de détection proposés par le « Moriganate Institute of Biological Science » (japon). Sa fonctionnalité a pu être observée lors d'une étude comparative de détection de l'œuf (Faeste et col. 2007).

Cette stratégie sans être universelle pourrait être appliquée à différents allergènes présent involontairement dans une matrice alimentaire. Elle constituerait une étape pour la détection multiple d'allergènes, autre enjeu du futur. En effet, aucun système simple ne permet de détecter simultanément la majorité des allergènes alimentaires dans un aliment. Seuls certains modèles permettent une analyse simultanée de plusieurs allergènes (Ben Rejeb S, 2005). Actuellement, des méthodes particulières de multi-détection telle que la technologie multiplex sont développées pour des allergènes de l'environnement. Des technologies de type biosenseur sont aussi proposées (Yman et col. 2006). Cependant, les techniques intéressantes pour l'analyse des matrices alimentaires demandent encore une mise en œuvre lourde et coûteuse. La miniaturisation des systèmes et l'utilisation de bio-puces pallierait ces désavantages et apporterait rapidité et automatisation. D'autres techniques comme les bandelettes (ou Dipstick) (Baumgartner S, 2002 ; Stephan O, 2002 ; Wen HW, 2005), pourraient associer simplicité et détection multiple. Elles seraient applicables à une étude rapide en analysant des aliments complexes au moment de leur élaboration sous réserve d'une fiabilité correctement établie.

Sources d'allergènes alimentaires	ELISA (limites de détection)		PCR (limites de détection)		Histologie (limites de détection)	Colorimétrie (limites de détection)	Dosage enzymatique (limites de détection)	Fournisseurs
	Coffrets commerciaux	Méthodes internes	Coffrets commerciaux	Méthodes internes				
Lait Œuf	x (0,5 - 10 x (5 ppm)	x x	x x	x x				A,B,C,E,F,G,H,I,J A,B,E,F,G,H,I,J
Soja	x (1 - 5 ppm)	x	x (10 ppm)	x	NF V04-417* (20 - 100 ppm)			A,B,F,H,J
Arachide	x (0,5 - 5	x	x	x				A,B,C,E,F,G,I,J
Blé	x (2,5 - 10	x		x				A,B,D,E,F,G,J
Poissons				x				J
Crustacés	x	x						A,C,J
Fruits à coque		x		x				A,B,C,E,J
amande	x (1 - 5 ppm)		x	x				
noix de cajou		x (1 ppm)		x				
noisette	x (0,1 - 10		x	x				
noix		x (1 ppm)		x				
noix de Macadamia				x				
noix de Pécan				x				
noix du Brésil		x (1 ppm)		x				
pistache				x				
Céleri				x				
Moutarde	x	x		x				A,C,J
Sésame	x			x				A,C,J
Sulfites						NF EN 1988-1** (10 ppm)	NF EN 1988-2*** (10 ppm)	

* NF V04-417 (septembre 1999) – Viandes et produits à base de viandes – Préparation d'une coupe histologique – Technique en paraffine

** NF EN 1988-1 (avril 1998) – Produits alimentaires – Dosage des sulfites – Partie 1 : méthode optimisée de Monier-Williams

*** NF EN 1988-2 (avril 1998) – Produits alimentaires – Dosage des sulfites – Partie 2 : méthode enzymatique

A : ELISA Systems (www.elisas.com.au)

B : Neogen (www.neogen.com)

C : Abkem (www.abkemiberia.com)

D : ELISA-TEK (www.elisa-tek.com)

E : R-Biopharm (www.r-biopharm.com)

F : Tepnel (www.tepnel.com)

G : Morinaga Institut/Crystal chem Inc (www.crystalchem.com)

H : SafePath (www.safepath.com)

I : Tecra (www.biotrace.co.uk)

J : Congen (www.congen.de)

Tableau 6 : Limites de détection des méthodes ELISA et PCR par catégories d'allergènes alimentaires

Réponse Q3 de la saisine :

Quelle part de la population allergique est-elle exposée à un risque en cas de consommation de denrées présentant les niveaux actuels de contamination ? Quel type de risque et à quelle fréquence est-elle exposée à l'échelle d'une consommation individuelle ?

Pour estimer les expositions des consommateurs allergiques aux allergènes par voie alimentaire, il est nécessaire de disposer de deux types de données : (i) les fréquences et concentrations des allergènes dans les aliments et (ii) la consommation des différents types d'aliments pouvant contenir potentiellement des allergènes.

- Concernant les fréquences et concentrations des allergènes dans les aliments (i), les niveaux actuels de contamination des denrées alimentaires par des allergènes à déclaration obligatoire ne sont pas connus (cf. supra, réponse à la question 2 de la saisine). La bibliographie internationale fournit des données d'occurrence et de niveau pour certains allergènes majeurs tels que l'arachide, mais ces données sont difficilement extrapolables directement à la situation française.

- Concernant la fréquence de consommation par les personnes allergiques des aliments susceptibles de contenir des allergènes (ii), on observe que les enquêtes de consommation alimentaire portent en général sur des aliments génériques et les listes d'ingrédients ne sont en général pas connues ce qui rend difficile l'estimation de la consommation d'aliments susceptibles de contenir des allergènes. Par ailleurs, ces enquêtes ne portent pas spécifiquement sur les populations allergiques.

Sur la base des données disponibles, sachant que le type de risque est propre à chaque individu allergique, il n'est pas possible de déterminer les fréquences d'exposition de la population française aux allergènes à déclaration obligatoire.

Réponses Q4 et Q5 de la saisine :

- Peut-on définir, pour chaque allergène majeur, un rapport entre la quantité d'allergène et la part de la population allergique exposée à un risque en cas de consommation ?

- Peut-on définir pour chaque allergène majeur un seuil critique à partir duquel une part nettement plus significative de la population allergique serait exposée à un risque, seuil au-dessus duquel il conviendrait d'avertir de la présence de contaminations croisées et en-dessous duquel l'étiquetage de précaution pourrait être supprimé ?

Les questions 4 et 5 de la saisine peuvent être regroupées car elles concernent la notion de seuil de réactivité et des relations doses/réponses qui lui sont liées.

Le seuil de réactivité correspond à la dose minimale d'aliment (ou dose réactogène), qui peut déclencher une réaction chez un individu allergique donné.

Il est possible de réaliser une détermination théorique des seuils à l'aide d'une méthodologie statistique qui consiste à calculer une dose seuil théorique par une analyse des données publiées en se référant au test de provocation par voie orale. Le modèle statistique doit estimer la dose seuil qui déclenche une réaction chez le patient allergique en utilisant les données de la littérature. Cette approche conduit à suggérer un seuil qui correspondrait à l'observation d'un accident pour un million de patients allergiques.

Bien que la dose seuil soit différente quand la quantité d'aliments est exprimée en quantité d'aliments consommés ou en contenu protéique, un certain nombre de publications sont disponibles et apportent des résultats (cf. chapitre 4).

Le test de référence pour véritablement déterminer la dose minimale ou le seuil de réactivité d'une allergie alimentaire reste le test de provocation par voie orale mené dans le cadre d'une étude en double aveugle. Il permet de préciser la plus petite dose qui déclenche une réaction et renseigne également sur la plus petite dose qui n'a pas déclenché de réaction. Quelques études contribuent à déterminer les valeurs seuils et le pourcentage de patients qui réagit à cette dose mais elles présentent un certain nombre de limites. Celles-ci sont liées au fait que les patients qui ont présentés un choc anaphylactique sont exclus de la pratique du test de provocation par voie orale. Il n'est donc pas permis de connaître leur

seuil de réactivité. De plus, les différences de protocoles actuellement utilisés pour les tests de provocation par voie orale entre les études publiées ne permettent pas de comparaison : la dose de départ, l'interprétation des réactions positives, l'intervalle entre les doses, le type d'aliment administré varient selon les auteurs. Enfin les études publiées, outre des problèmes de comparaisons liés aux unités utilisés (concernant la dose seuil et les taux de réponses), ne sont en général pas comparables en terme de populations d'études (les résultats sont à distinguer en particulier suivant que l'on s'intéresse à des populations d'adultes ou à des populations pédiatriques).

Au total,

Pour les principaux allergènes étudiés (oeuf, lait et arachide), les études actuellement publiées ne permettent pas de comparaison entre elles en raison de l'hétérogénéité des protocoles utilisés et de populations étudiées. Le nombre de patients inclus dans les études est par ailleurs le plus souvent insuffisant pour apporter des conclusions définitives.

Références

Akiyama H, Nakamura K, Harikai N et al. (2004). *Inter-laboratory evaluation studies for establishment of notified ELISA methods for allergic substances (peanuts)*. Shokuhin Eiseigaku Zasshi. 2004; 45(6):325-31. [PMID: 15794091](#)

Baumgartner S, Steiner I, Kloiber S (2002). *Towards the development of a dipstick immunoassay for the detection of trace amounts of egg proteins in food*. Eur Food Res Technol. 2002; 214(2):168-70.

Ben Rejeb S, Abbott M, Davies D (2005). *Multi-allergen screening immunoassay for the detection of protein markers of peanut and four tree nuts in chocolate*. Food Addit Contam. 2005; 22(8):709-15. [PMID: 16147426](#)

[Chassaigne H](#), [Nørgaard JV](#), [Hengel AJ](#). (2007). Proteomics-based approach to detect and identify major allergens in processed peanuts by capillary LC-Q-TOF (MS/MS). J Agric Food Chem. 2007; 55(11): 4461-73. PMID: 17474754.

Demeulemester C, Leduc V, Giovannacci I (2006) Detecting dairy and egg residues in food. In *Detecting allergens in food*, Koppelman S and Hefle S ed., Woodhead Publishing, Cambridge, England, 219-243.

Demeulemester C (2006) Méthodes de détection des sources d'allergènes alimentaires à étiquetage obligatoire. *J Food Drug Allergy*, 2006, 296-299.

[Faeste CK](#), [Løvberg KE](#), [Lindvik H](#), [Egaas E](#). (2007). Extractability, stability, and allergenicity of egg white proteins in differently heat-processed foods. J AOAC Int. (2007); 90(2): 427-36. PMID: 17474513.

[Gabrovská D](#), [Rysová J](#), [Filová V](#), [Plicka J](#), [Cuhra P](#), [Kubík M](#), [Barsová S](#). (2006). Gluten determination by gliadin enzyme-linked immunosorbent assay kit: interlaboratory study. J AOAC Int.. 2006; 89(1):154-60. PMID: 16512241.

Haasnoot W, Smits NG, Kemmers-Voncken AE et al. (2004). *Fast biosensor immunoassays for the detection of cows' milk in the milk of ewes and goats*. J Dairy Res. 2004; 71(3):322-9. [PMID: 15354579](#)

Hefle SL, Lambrecht DM (2004). *Validated sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for casein and its application to retail and milk-allergic complaint foods*. J Food Prot. 2004 Sep; 67(9):1933-8. [PMID: 15453584](#)

Hefle S (2006) Methods for detecting peanuts in food. In *Detecting allergens in food*, Koppelman S and Hefle S ed., Woodhead Publishing, Cambridge, England, 185-200.

Janssen FW (2006). Detecting wheat gluten in food. In *Detecting allergens in food*, Koppelman S and Hefle S ed., Woodhead Publishing, Cambridge, England, 244-272.

Kiening M, Niessner R, Drs E, Baumgartner S, Krska R, Bremer M, Tomkies V, Reece P, Danks C, Immer U, Weller MG (2005). *Sandwich immunoassays for the determination of peanut and hazelnut traces in foods*. J Agric Food Chem. 2005; 53(9):3321-7. [PMID: 15853366](#)

Koppelman S (2006) Detecting tree nuts and seeds in food. In *Detecting allergens in food*, Koppelman S and Hefle S ed., Woodhead Publishing, Cambridge, England, 201-218.

[Matsuda R](#), [Yoshioka Y](#), [Akiyama H](#), [Aburatani K](#), [Watanabe Y](#), [Matsumoto T](#), [Morishita N](#), [Sato H](#), [Mishima T](#), [Gamo R](#), [Kihira Y](#), [Maitani T](#). (2006). Interlaboratory evaluation of two enzyme-linked immunosorbent assay kits for the detection of egg, milk, wheat, buckwheat, and peanut in foods. J AOAC Int. 2006; 89 (6): 1600-8. PMID: 17225608.

[Méndez E](#), [Vela C](#), [Immer U](#), [Janssen FW](#) (2005). Report of a collaborative trial to investigate the performance of the R5 enzyme linked immunoassay to determine gliadin in gluten-free food. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005; 17(10):1053-63. PMID: 16148550

Mills ENC, Potts A, Plumb GW et al. (1997). *Development of a rapid dipstick immunoassay for the detection of peanut contamination of food*. Food Agric Immunol. 1997; 9:37-50.

Negrone L, Bernard H, Clement G et al. (1998). *Two-site enzyme immunometric assays for determination of native and denatured beta-lactoglobulin*. J Immunol Methods. 1998; 220(1-2):25-37. [PMID: 9839923](#)

Newsome WH, Abbott M (1999). *An immunoaffinity column for the determination of peanut protein in chocolate*. J AOAC Int. 1999;82(3):666-8. [PMID: 10367386](#)

[Nogueira MC](#), [McDonald R](#), [Westphal C](#), [Maleki SJ](#), [Yeung JM](#). (2004). Can commercial peanut assay kits detect peanut allergens? J AOAC Int. 2004; 87(6):1480-4. PMID: 15675462

Park DL, Coates S, Brewer VA et al. (2005). *Performance Tested Method multiple laboratory validation study of ELISA-based assays for the detection of peanuts in food*. J AOAC Int. 2005; 88(1):156-60. [PMID: 15759737](#)

Plebani A, Restani P, Naselli A et al. (1997). *Monoclonal and polyclonal antibodies against casein components of cow milk for evaluation of residual antigenic activity in 'hypoallergenic' infant formulas*. Clin Exp Allergy. 1997; 27(8):949-56. [PMID: 9291294](#)

Poms RE, Agazzi ME, Bau A et al. (2005). *Inter-laboratory validation study of five commercial ELISA test kits for the determination of peanut proteins in biscuits and dark chocolate*. Food Addit Contam. 2005; 22(2):104-12. [PMID: 15823999](#)

Poms RE, Capelletti C, Anklam E (2004). *Effect of roasting history and buffer composition on peanut protein extraction efficiency*. Mol Nutr Food Res. 2004; 48(6):459-64. [PMID: 15508181](#).

[Sharpless KE](#), [Thomas JB](#), [Christopher SJ](#), [Greenberg RR](#), [Sander LC](#), [Schantz MM](#), [Welch MJ](#), [Wise SA](#) (2007) Standard reference materials for foods and dietary supplements. *Anal Bioanal Chem*. 2007 . PMID: 17534610.

[Shefcheck KJ](#), [Musser SM](#) (2004). Confirmation of the allergenic peanut protein, Ara h 1, in a model food matrix using liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC/MS/MS). J Agric Food Chem. 2004; 52(10): 2785-90. PMID: 15137814

Shriver-Lake LC, Taitt CR, Ligler FS (2004). *Applications of array biosensor for detection of food allergens*. J AOAC Int. 2004; 87(6):1498-502. [PMID: 15675465](#)

Stephan O, Möller N, Lehmann S et al. (2002). *Development and validation of two dipstick type immunoassays for determination of trace amounts of peanut and hazelnut in processed foods*. Eur Food Res Technol. 2002; 215(5):431-6.

van Hengel AJ, Capelletti C, Brohee M, Anklam E (2006). Validation of two commercial lateral flow devices for the detection of peanut proteins in cookies: interlaboratory study. J AOAC Int . 2006; 89 (2): 462-8. PMID: 16640295

Watanabe Y, Aburatani K, Mizumura T et al. (2005). *Novel ELISA for the detection of raw and processed egg using extraction buffer containing a surfactant and a reducing agent*. J Immunol Methods. 2005; 300(1-2):115-23. PMID: 15907925

Wen HW, Borejsza-Wysocki W, DeCory TR et al. (2005). *Development of a competitive liposome-based lateral flow assay for the rapid detection of the allergenic peanut protein Ara h1*. Anal Bioanal Chem. 2005; 382(5):1217-26. PMID: 15977030

Westphal CD, Pereira MR, Raybourne RB et al. (2004). *Evaluation of extraction buffers using the current approach of detecting multiple allergenic and nonallergenic proteins in food*. J AOAC Int. 2004; 87(6):1458-65. PMID: 15675459

Yeung JM, Collins PG (1996). *Enzyme immunoassay for determination of peanut proteins in food products*. J AOAC Int. 1996; 79(6):1411-6. PMID: 8946719

Yman IM, Eriksson A, Johansson MA, Hellenäs KE (2006). Food allergen detection with biosensor immunoassays. J. AOAC Int 2006 ; 89(3): 853-61. PMID: 16792086

6 Evolution de la complexité des formulations des produits alimentaires

La question de l'évolution de l'exposition des consommateurs à des allergènes présents dans les aliments et ingrédients alimentaires ne peut aujourd'hui recevoir qu'une réponse partielle. En effet, répondre à cette question suppose que l'on connaisse non seulement l'évolution de la consommation alimentaire mais aussi l'évolution de la composition des aliments en ingrédients sources d'allergènes.

L'augmentation de la consommation de produits élaborés au détriment de la préparation des aliments à domicile est bien documentée.

La baisse de la fréquence de préparation des plats cuisinés et produits alimentaires élaborés à domicile est bien illustrée par des études de type socio-économique. Par exemple, les études sur les comportements alimentaires des français du CRÉDOC² montrent que le temps consacré à la préparation des repas tend à diminuer régulièrement dans les dernières années. Ainsi, la durée moyenne de préparation des dîners en semaine quand il n'y a pas d'invités a nettement diminué de 42 minutes en 1988 à 36 minutes en 1997 et pour les repas du week-end de 60 à 44 minutes (Volatier JL, 1999). Cette évolution ne peut s'expliquer que par le recours à des aliments prêts à l'emploi ou à des ingrédients composites facile à utiliser (préparations culinaires).

On ne dispose pas d'index synthétique sur l'évolution de la consommation de produits élaborés. Cependant, on sait que de nombreuses catégories d'aliments élaborés voient leur consommation augmenter (voir ci-dessous).

Enfin, la restauration hors domicile représentait, en 1999, 25% des repas du midi et 12% des repas du soir (Source : étude INCA). Une augmentation de la fréquentation de la restauration hors domicile peut poser problème aux personnes souffrant d'allergies alimentaires, les ingrédients des repas pris hors foyer n'étant pas en général indiqués sur les menus.

6.1 Définitions

Qu'est-ce qu'un produit alimentaire disposant d'une formulation ? La définition la plus simple pourrait recourir à la notion d'ingrédient. Un ingrédient est « un élément qui entre dans la composition d'une préparation ou d'un mélange quelconque »³. Un aliment disposant d'une formulation est un aliment composé d'au moins deux ingrédients. On appelle donc ici « formulation » la liste des ingrédients d'un aliment complexe et leurs quantités respectives. On appelle aliment complexe un aliment disposant d'au moins deux ingrédients.

6.2 L'augmentation de la consommation d'aliments complexes

Deux sources de données sont actuellement disponibles pour mesurer les évolutions des consommations d'aliments complexes : les données de « consommation apparente » issues de la comptabilité nationale, et les données d'études nationales de consommation alimentaire individuelle.

La majorité des groupes d'aliments dont la mise à disposition sur les marchés alimentaires augmente sont des groupes d'aliments transformés complexes : yaourts (dont yaourts aux fruits), pâtés, saucisses et autres charcuteries, conserves de viande, desserts lactés de tous types (crèmes caramel, mousses chocolatées, etc.), sodas et colas, des jus de fruits et nectars, confiseries de sucre et de chocolat. Si la consommation de biscuits sucrés s'avère relativement stable dans les dix dernières années, celle des biscuits salés augmente régulièrement (INSEE, 2006).

² Centre de Recherche pour l'Étude et l'Observation des Conditions de vie

³ Définition du dictionnaire « Le Robert ».

On ne dispose pas à l'heure actuelle de données de consommation apparente issues de la comptabilité nationale en volume, c'est-à-dire en kg/an ou en g/j pour l'ensemble des aliments mis sur le marché. L'INSEE⁴ a mis en place en 2005 un important programme visant à assurer une meilleure couverture de la plupart des marchés alimentaires.

Les enquêtes nutritionnelles ou de consommation alimentaire individuelle forment l'autre principale source de données de consommation alimentaire. Ces sources de données sont plus adaptées à une utilisation dans le domaine des sciences biologiques, car elles portent sur la consommation réelle c'est à dire l'ingestion et non la consommation au sens économique du terme (figure 4)

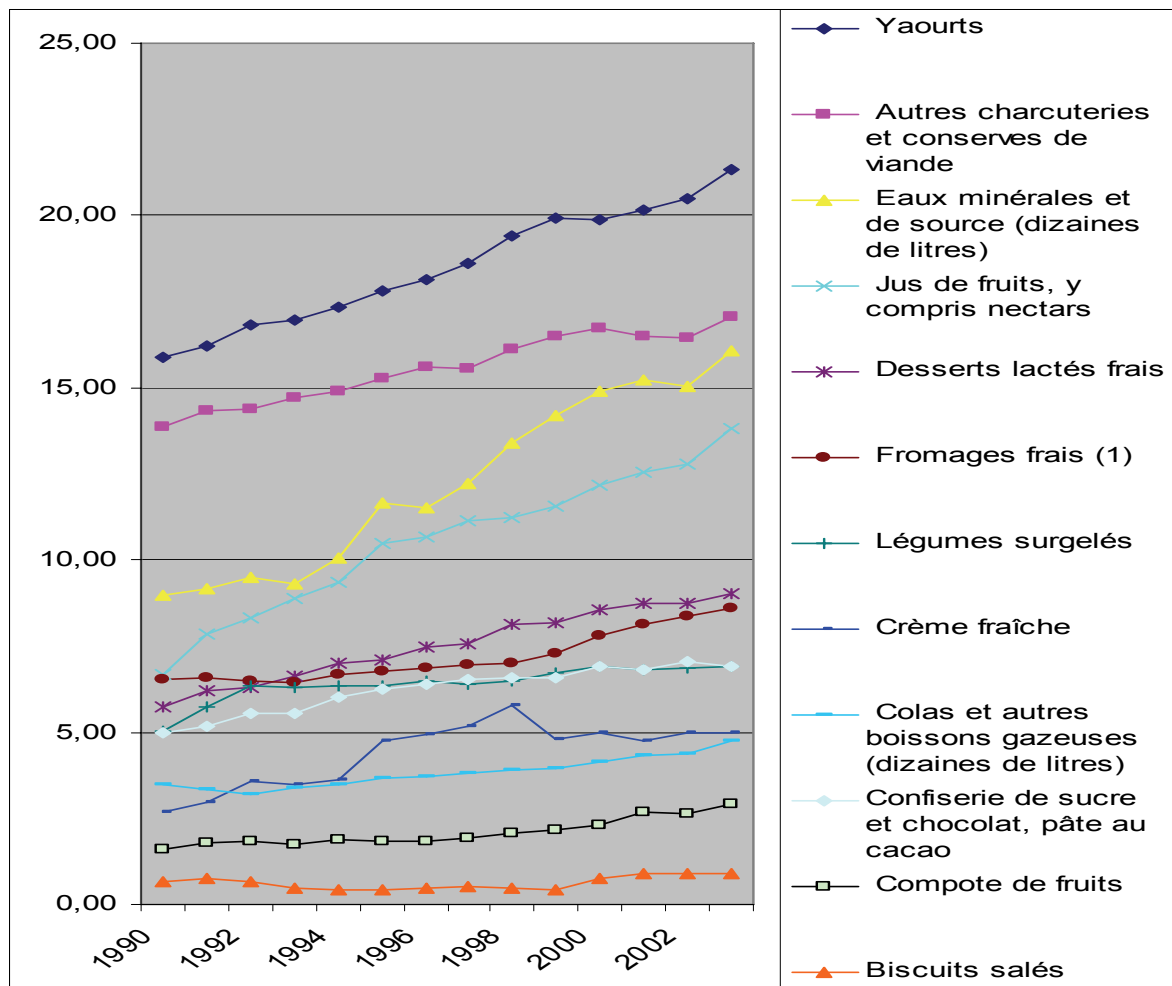


Figure 4 : groupes d'aliments dont les consommations (en kg/an) ont le plus augmenté dans les 15 dernières années (données non publiées par l'INSEE). Source : INSEE ASF, 2006.

	1994	1999	2003
Plats composés	-	80	120
Pizzas-quiches et tartes salées	23	37	45
Jus de fruits et sodas	-	100	123
Yaourts et desserts laitiers	92	105	108

Tableau 5 : Groupes d'aliments dont les consommations (en g/j) ont le plus augmenté dans les dix dernières années selon les études de consommation alimentaire individuelle. Source : Etudes ASPCC, 1994 ; INCA, 1999 ; CCAF, 2003. Base : adultes de 15 ans et plus.

Dans les études nutritionnelles individuelles, la mesure de la consommation de plats composés dépend de la définition de cette catégorie d'aliments. Face à un aliment composé de plusieurs ingrédients comme une paella, deux stratégies opposées de codification

⁴ Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

peuvent être mises en œuvre : soit considérer que la paella est un aliment en tant que tel qui sera classé dans la catégorie « plats composés », soit décrire les ingrédients de la paella déclarés par le consommateur (riz, moules, écrevisses, calmar, cabillaud, chorizo, etc.) et les répartir dans les différentes catégories d'aliments auxquels ces ingrédients appartiennent (produits céréaliers, crustacés et mollusques, poissons de mer, etc.). C'est la raison pour laquelle il est difficile de comparer différentes études entre elles car les stratégies de désagrégation des aliments complexes peuvent différer selon les études et ne sont pas toujours précisées. Cependant, les résultats des trois études ECCA2004 (Lehuédé F, 2004) INCA1999 et ASPCC1994 (Volatier JL, 2000) confirment la tendance à l'augmentation de la consommation d'aliments complexes. Cette augmentation constatée de la consommation de différents groupes d'aliments complexes par des sources différentes de données de consommation alimentaire ne permet cependant pas de conclure sur l'évolution de l'exposition aux allergènes. Il faut en effet s'interroger sur l'évolution de la complexité des formulations.

6.3 Présence d'allergènes dans les formulations et évolution de la complexité des aliments à recette

La complexité des aliments à recette peut être abordée par le nombre d'ingrédients mis en œuvre.

Cette information n'est pas actuellement disponible car son recueil permanent et la constitution d'une base de données de recettes représenterait une charge de maintenance très lourde. L'AFSSA vient de constituer une première base de données de 420 recettes moyennes à des fins de surveillance des apports nutritionnels (Calamassi G, 2004). Ces recettes moyennes ne témoignent donc pas de la diversité des formulations pour chaque aliment considéré et notamment des différences de recettes selon les marques et les gammes des produits. L'objectif est en effet strictement nutritionnel et non dirigé vers la surveillance des ingrédients et des allergènes.

Les sources mobilisables pour le suivi de l'évolution de cette complexité sont de deux types:

- l'étiquetage dont la liste des ingrédients (information publique),
- les recettes utilisées par les industries ou les artisans (information privée et souvent confidentielle).

6.3.1 Utilisation de la liste des ingrédients étiquetée pour évaluer le degré de complexité des aliments

La liste des ingrédients et la composition des produits alimentaires complexes à ravers l'étiquetage est aujourd'hui mieux connue du fait de l'abrogation par la directive 2003/89/CE de la règle dite « des 25% » qui permettait de ne pas mentionner dans la liste des ingrédients les ingrédients qui contribuaient pour moins de 25% à la quantité totale de l'aliment étiqueté. La déclaration obligatoire des allergènes mentionnés à l'Annexe III bis de cette même directive permet également de mieux appréhender l'utilisation d'aliments sources d'allergènes.

Cependant, les produits alimentaires étant parfois vendus sans emballage, le recueil de cette liste des ingrédients par l'étiquetage est alors impossible (produits artisanaux de boulangerie et de pâtisserie, plats préparés des traiteurs...).

6.3.2 Accès aux recettes utilisées par les industriels ou les artisans

Les recettes utilisées par les industriels ou les artisans sont en général confidentielles et non publiées. Cependant, il est possible à l'évaluateur ou au gestionnaire de risques (DGCCRF) d'y accéder si le besoin de protection des consommateurs est clairement démontré.

Par exemple, dans le cadre de la directive 95/2/CE sur les additifs alimentaires, il est demandé à chaque Etat membre de réaliser une surveillance des consommations d'additifs. En France, les sulfites font partie des additifs dont la consommation est à surveiller de façon réaliste (Liste des 14 additifs surveillés à l'Etape 3). Ainsi, une évaluation de l'exposition de la population française aux sulfites a été réalisée par l'AFSSA (AFSSA, 2005) au moyen du

recueil par la DGCCRF de 1288 données d'utilisation de sulfites dans des aliments dont 1213 concernent des vins et 75 d'autres produits (fruits secs, jus de fruits, pommes de terre pelées ou transformées). Les sulfites étaient quasi-systématiquement présents dans les vins (notamment les vins blancs) et dans les pommes de terre pelées. Ils l'étaient plus rarement dans les fruits secs et les pommes de terre transformées, à des doses réglementaires mais parfois élevées (1 g/kg en moyenne dans les fruits secs utilisant des sulfites).

La méthodologie de ce type d'études nécessite une information préliminaire sur les aliments susceptibles de contenir l'allergène considéré. En effet, le plan de sondage s'appuie sur les limites maximales d'additifs prévues par la directive européenne pour hiérarchiser les aliments vecteurs potentiels de sulfites. La méthodologie pourrait être adaptée pour s'appliquer à la surveillance des ADO dans les aliments.

6.3.3 Etude auprès des fabricants ou intermédiaires impliqués dans la commercialisation d'ingrédients sources d'allergènes

Une autre voie d'identification des allergènes présents dans les aliments complexes pourrait, à l'inverse des approches précédemment décrites qui partent des aliments commercialisés pour quantifier les ingrédients utilisés, consister à s'informer auprès des fabricants ou entreprises de commercialisation d'ingrédients (par exemple les importateurs de fruits secs) sur leurs débouchés dans les industries agroalimentaires.

Ce type d'approche est déjà utilisé par les services de l'Etat en charge de la comptabilité nationale alimentaire (SCEES⁵ du ministère de l'Agriculture, INSEE) pour mesurer les consommations intermédiaires dont font partie les achats d'ingrédients alimentaires par les industries agroalimentaires. Elle nécessiterait de disposer de données fiables sur les importations et les exportations d'ingrédients alimentaires mais aussi d'aliments complexes utilisant ces ingrédients.

6.4 Augmentation des allergies et complexité de la formulation des produits alimentaires

La complexité de l'aliment est corrélée à une plus grande multiplicité des ingrédients entrant dans sa composition et donc à une augmentation des individus susceptibles de réagir à l'une ou l'autre des protéines entrant dans la composition. Les traitements technologiques des aliments (cuisson, texturisation,...) peuvent modifier leur allergénicité. Ces traitements peuvent induire soit une diminution de l'allergénicité (pour exemple disparition de l'allergénicité de la pomme et des fruits rosacés à la cuisson) ou induire une néoallergénicité (pour exemple les isolats de blé).

L'évaluation du risque allergénique des aliments nouveaux ou issus de nouveaux processus de fabrication est un sujet de préoccupation actuel. Deux exemples récents ayant conduit à l'apparition de nouveaux risques allergiques soulignent la nécessité d'évaluer l'allergénicité des aliments nouveaux.

1. Le lupin, légumineuse introduite dans l'alimentation humaine en 1997 en France, présente un risque allergénique avec réactivité croisée avec l'arachide qui n'avait pas été anticipé avant sa commercialisation. Des réactions sévères ont été rapportées et représente 5% des réactions allergiques graves rapportées au réseau d'allergovigilance. L'enquête récente réalisée par le réseau d'allergovigilance montre que la sensibilisation latente à la farine de lupin atteint 2,5% des enfants et 3,7% des adultes présentant une maladie atopique évolutive. Son étiquetage est rendu obligatoire par la dernière législation européenne en 2006.
2. Un autre risque de l'influence des procédés de fabrication sur l'allergénicité des aliments est illustré par les isolats de blé. En effet, plusieurs observations de réactions allergiques graves viennent d'être rapportées en lien avec cet allergène chez des patients tolérant la farine de blé. Il représente 2% des réactions allergiques

⁵ Service Central des Enquêtes et Etudes Statistiques

rapportées au réseau d'allergovigilance et la fréquence augmente au cours de ces deux dernières années en lien avec l'augmentation des consommations.

La majorité des réactions allergiques graves surviennent après consommation d'aliments préparés et non pas avec l'aliment sous forme native. L'évaluation du risque allergique d'un aliment doit être pondéré par l'analyse de l'effet matrice de la recette dans laquelle il est incorporé.

Conclusion

Il n'existe pas à l'heure actuelle en France de base de données publique sur les recettes des produits alimentaires complexes. Il n'est donc pas possible de mesurer l'évolution de l'utilisation d'un ingrédient source d'allergène donné. Il est cependant établi que la majorité des réactions allergiques surviennent après consommation d'aliments préparés complexes. Cependant, l'évaluation du risque allergique d'un aliment doit tenir compte des ingrédients dont il est composé mais également de l'effet matrice qui peut modifier de manière importante l'allergénicité du produit fini.

Les évolutions des consommations et comportements alimentaires vont dans le sens d'une augmentation de la consommation des produits alimentaires industriels ou artisanaux complexes avec une liste plus ou moins longue d'ingrédients.

Trois types d'approches pourraient être mises en œuvre pour suivre spécifiquement l'évolution de la complexité de la formulation des aliments. La première approche consisterait à étudier les listes d'ingrédients figurant sur les emballages des produits alimentaires. La seconde approche consisterait à réaliser une enquête directement auprès des fabricants. La troisième consisterait à étudier les utilisations en tant qu'ingrédients d'une matière première alimentaire donnée, en s'appuyant au moins en partie sur le dispositif de comptabilité nationale dans le domaine alimentaire.

Quelle que soit l'approche privilégiée, le secteur de la restauration hors domicile doit être également pris en compte dans ce type d'étude.

L'absence actuelle de base de données adaptée pour répondre à la question posée incite à privilégier une démarche prospective plutôt qu'une démarche rétrospective.

Question Q7 de la saisine :

Quelle est l'évolution de la complexité de la formulation des produits alimentaires transformés ces dernières années ? Quel impact cette complexité est-elle susceptible d'avoir sur la fréquence des accidents allergiques ?

Depuis plusieurs années, la consommation de produits élaborés a augmenté au détriment des aliments préparés à domicile. Les évolutions des consommations et comportements alimentaires vont dans le sens d'une augmentation de la consommation des produits alimentaires industriels ou artisanaux complexes avec une liste plus ou moins longue d'ingrédients.

Ainsi, d'après les données de « consommation apparente », issues de la comptabilité nationale, on constate que la majorité des groupes d'aliments dont la mise à disposition sur les marchés alimentaires augmente, sont des groupes d'aliments transformés complexes : yaourts, pâtés, saucisses et autres charcuteries et conserves de viande, desserts lactés de tous types, sodas et colas, confiseries de sucre et de chocolat (INSEE, 2006).

D'après les données d'études nationales de consommation alimentaire individuelle, on observe également que les groupes d'aliments dont la consommation a le plus augmenté depuis 10 ans sont les plats composés, le groupe des pizzas, quiches et tartes salées, les jus de fruits et sodas, les yaourts et desserts lactés (Etudes ASPCC, 1994 ; INCA, 1999 ; CCAF, 2003).

Concernant l'évolution de la complexité des formulations, Il n'existe pas à l'heure actuelle en France de base de données publique sur les recettes des produits alimentaires complexes. Il n'est donc pas possible de mesurer l'évolution de l'utilisation d'un ingrédient source d'allergènes donné.

La complexité de l'aliment est corrélée à une plus grande multiplicité des ingrédients entrant dans sa composition et donc à une augmentation des individus susceptibles de réagir à l'une ou l'autre des protéines entrant dans la composition. Des études récentes soulignent l'importance de la matrice alimentaire dans l'intensité de la réponse allergique. L'évaluation du risque allergique d'un aliment doit être pondéré par l'analyse de l'effet matrice de la recette dans laquelle il est incorporé.

La survenue récente d'accidents allergiques chez certaines personnes, après consommation de lupin ou d'isolats de blé, a montré la nécessité d'une évaluation précise du risque allergénique des aliments nouveaux ou issus de nouveaux process de fabrication.

Références

Afssa (2005). *Évaluation des apports en additifs alimentaires dans la population française*. Note technique n° 2005-048.

Calamassi-Tran G (2004). *Présentation de RECIPE base de recettes de la nomenclature INCA*. Note Afssa/OCA/GCT/2004-38.

INSEE (2006). *Annuaire statistique de la France*. A paraître.

Lehuédé F (2004). *Symboles d'un modèle alimentaire en déclin, les fruits frais n'ont plus la cote*. Consommation et modes de vie. 2004 Octobre, n°178.

Volatier JL (1999). *Le repas traditionnel se porte encore bien*. Consommation et modes de vie. 1999 Janvier, n°132.

Volatier JL (2000). *Enquête INCA (individuelle et nationale sur les consommations alimentaires)*. Tec et Doc Lavoisier. 280p.

Directive 2006/142/CE de la commission du 22 décembre 2006 modifiant l'annexe III bis de la directive 2000/13/CE du parlement européen net du Conseil contenant la liste des

ingrédients qui doivent être mentionnés en toutes circonstances sur l'étiquetage des denrées alimentaires. Journal officiel de l'Union européenne 2006;L 378/110.

Grimshaw KE, King RM, Nordlee JA, Hefle SL, Warner JO, Hourihane JO. Presentation of allergen in different food preparation affects the nature of the allergic reaction - a case series. Clin Exp Allergy 2007;33:1581-1585.

Joint FAO/WHO expert consultation on allergenicity of food derived from biotechnology; 2001.

Kanny G, Guérin L, Moneret-Vautrin DA. Le risque d'asthme aigu grave à la farine de lupin associé à l'allergie à l'arachide. Rev Med Int 2000;21:191-194.

Leduc V, Moneret-Vautrin DA, Guérin L, Morisset M, Kanny G. Anaphylaxis to wheat isolates: immunochemical study of a case proved by means of double-blind, placebo-controlled food challenge. J Allergy Clin Immunol 2003;111:897-899.

Moneret-Vautrin DA, Guérin L, Kanny G, Flabbee J, Frémont S, Morisset M. Cross-allergenicity of peanut and lupine: the risk of lupine allergy in patients allergic to peanuts. J Allergy Clin Immunol 1999;104:883-888.

Moneret-Vautrin DA. Allergènes alimentaires. In: Flammarion, editor. Traité d'Allergologie. Paris: Vervloet D, Magnan A; 2003. p. 503-13.

Peeters KA, Nordlee JA, Penninks AH, Chen L, Goodman RE, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. Lupine allergy: not simply cross-reactivity with peanut or soy. J Allergy Clin Immunol 2007;120:647-653.

7 Connaissances à acquérir

Question Q6 de la saisine :

Dans le cas où les connaissances disponibles à ce jour ne permettraient pas de répondre aux questions posées pour certains allergènes, peut-on au minimum définir la méthodologie à suivre pour la communauté scientifique et formuler des recommandations de recherche pour les allergènes concernés ?

Données épidémiologiques

Il apparaît important de réaliser des enquêtes de prévalence, de disposer de données concernant les habitudes et comportements alimentaires, de quantifier l'exposition aux ADO et d'analyser leur influences.

Le développement du réseau d'allergovigilance est un des moyens d'acquisition de ces données. Il pourra être complété par la réalisation d'enquêtes de prévalence. La seule enquête nationale réalisée sur ce thème date de 2001.

Développer les moyens pour mettre en place une validation de la qualité de la méthode HACCP de gestion du risque allergène

- L'étiquetage de précaution pourrait être évité si les entreprises appliquant la méthode HACCP, pouvait s'assurer, par des tests de détection validés et agréés, de la qualité des mesures de prévention mises en place vis à vis du risque allergène. Cette proposition implique que les tests de détection allergéniques aient fait l'objet d'une validation multicentrique. La développement des études pour la validation inter-laboratoire des tests de détection constitue une priorité.

- Il est important de favoriser la recherche appliquée pour le développement de méthodes de détection/quantification pour l'ensemble des allergènes alimentaires à déclaration obligatoire. Leurs performances seront évaluées et validées sur différentes matrices.

- L'évaluation du risque allergénique des aliments nouveaux ou issus de nouveaux processus de fabrication est un sujet de préoccupation actuelle qui justifie un investissement de recherche pour définir et mettre en place les modalités pratiques de sa réalisation.

- La mise en place d'un programme scientifique d'analyses des denrées alimentaires permettant d'obtenir des informations sur les fréquences de contamination des denrées par des ADO devrait pouvoir être réalisé rapidement. Un tel programme, mené au niveau national, ne pourra se réaliser qu'avec la collaboration des gestionnaires du risque et des industriels du secteur agroalimentaire (cf. chapitre 2).

Développement d'outils diagnostiques et prévention du risque

La réaction allergique peut survenir lors de l'ingestion d'un allergène non identifié par le consommateur allergique. La détection et l'étiquetage des allergènes que nous avons étudiés dans ce rapport visent à maîtriser ce risque et se situent dans une dynamique de prévention secondaire, mais ne préviennent pas le risque initial. Il est important de favoriser les études visant à l'élaboration d'outils diagnostiques notamment biologiques permettant l'identification des sujets à risque et appréciant l'importance du risque (tests prédictifs de sévérité).

8 Conclusions et recommandations

Les dispositions actuelles concernant l'étiquetage réglementaire résultent de la transposition de la directive 2003/89/CE qui modifie la directive 2000/13/CE (directive-cadre en matière d'étiquetage des denrées alimentaires préemballées) en ce qui concerne l'indication des ingrédients présents dans les denrées alimentaires. L'indication sur la liste des ingrédients de tous les Allergènes à Déclaration Obligatoire (ADO) est pleinement effective depuis le 25 novembre 2005 avec quelques dérogations d'étiquetage prévues par la Directive 2007/68/CE (Décret 2008-1153 du 7/11/2008 publié au Journal Officiel le 9/11/2008).

Il convient de rappeler qu'aucune disposition réglementaire n'encadre l'étiquetage de précaution c'est à dire la mention de possibles présences fortuites d'allergènes liées aux processus de fabrication d'une denrée alimentaire. Il s'agit d'une initiative mise en place par les plus importantes entreprises du secteur agroalimentaire dont la pratique tend à s'étendre à l'ensemble de la filière.

Les conclusions et recommandations du groupe de travail concernent :

1) L'étiquetage des allergènes présents de façon involontaire : le groupe de travail ne remet pas en cause l'utilisation de l'étiquetage de précaution mais considère que son emploi doit permettre à la personne allergique alimentaire d'avoir la possibilité, au vu de l'information fournie, d'évaluer le risque pris en consommant le produit. Le groupe de travail propose un certain nombre de recommandations visant à clarifier l'utilisation de ces mentions.

2) L'utilisation de la mention « garanti sans allergène » : des recommandations sont également formulées par le groupe de travail car la présence fortuite d'allergènes dans ces produits n'est actuellement pas toujours garantie.

3) L'étiquetage réglementaire de certains ingrédients : le groupe de travail souhaite que l'étiquetage de certains allergènes ajoutés volontairement soit plus précis. L'emploi de termes précis devrait également concerner l'étiquetage des allergènes présents involontairement.

Par ailleurs, le groupe de travail rappelle que toutes les observations cliniques publiées montrent la possibilité de déclencher des réactions allergiques sévères pour de très petites quantités d'allergènes ingérés.

1) Concernant l'étiquetage des allergènes présents de façon involontaire

a) Le réseau d'allergovigilance montre que depuis 2001 en France, 8,6% des accidents allergiques graves rapportés à ce réseau sont en rapport avec des allergènes masqués. Ces accidents sont le plus souvent liés soit à une absence d'étiquetage lors de la vente de produits à l'étalage, soit à un changement de conditionnement et/ou de recette avec une erreur d'étiquetage associée. Il peut s'agir également d'une erreur de lecture par la personne allergique à la suite d'un changement de recette. On constate que moins de 1% (0,4%) de ces cas graves sont en rapport avec des contaminations survenues au cours de la fabrication du produit.

Il convient néanmoins de pondérer ce résultat par le fait que ces observations se limitent aux formes graves et ne concernent pas les accidents moins sévères.

Il est à noter également que depuis l'entrée en vigueur de la directive européenne sur l'étiquetage obligatoire des 14 ingrédients allergènes en novembre 2005, aucun cas d'anaphylaxie par allergène présent involontairement n'a été recensé en France par le Réseau d'allergovigilance⁶.

⁶ Le Réseau d'allergovigilance est coordonné par le Service de Médecine Interne, Immunologie Clinique et Allergologie - Hôpital Central - Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny - 54035 NANCY.

b) Le groupe de travail constate qu'il n'existe pas d'harmonisation des mentions utilisées par les entreprises. Chaque société possède ses propres mentions d'étiquetage de précaution. Ces mentions sont assez imprécises de type « *Peut contenir :* » suivi d'une liste d'allergènes ADO. Les mentions précises comme par exemple « *Produit fabriqué dans un atelier contenant un allergène donné* » suggèrent que des méthodes d'assurance qualité de type HACCP allergènes ont été mises en place par le professionnel mais n'indiquent pas le niveau de sécurisation des produits. Dans ce contexte de généralisation de l'étiquetage de précaution, l'absence de ces mentions peut être perçue par le consommateur comme une moindre préoccupation du professionnel quant à l'éventuelle présence fortuite d'allergènes ADO dans ses produits ou, au contraire, comme un produit pour lequel la présence fortuite d'allergène est écartée.

Le GT souligne la nécessité d'une harmonisation de cet étiquetage et la nécessité de quantification du risque associé.

Recommandation : Ce constat conduit à préconiser une limitation du nombre de mentions utilisées dans l'étiquetage de précaution en utilisant des formules précises et adaptées à la contamination effective d'une denrée alimentaire par un ADO ayant pu survenir au cours du processus de fabrication. Le groupe de travail considère que des propositions pourraient être élaborées par les professionnels en concertation avec les gestionnaires du risque et les associations de patients allergiques pour qu'une liste restrictive de mentions soit désormais utilisée et que ces mentions soient suffisamment précises pour pouvoir être informatives auprès du consommateur allergique alimentaire.

c) Pour éviter le caractère systématique de l'étiquetage de précaution, le GT considère qu'il importe que les professionnels de l'industrie agroalimentaire puissent mettre en place une méthode HACCP concernant le risque allergène au sein de chaque entreprise suivant les critères proposés *en infra*.

Il existe actuellement sur le marché des kits de détection d'allergènes très sensibles capables pour certains de détecter jusqu'à 2 ppm d'un composant allergénique. Cependant, les performances de ces tests apparaissent très variables car elles sont dépendantes :

- de la méthodologie proposée,
- des conditions d'extraction et de spécificité du système,
- de la matrice alimentaire analysée.

Une telle diversité de méthodologies et de performances appelle, pour une diffusion large, à une analyse comparative et exhaustive des méthodes actuellement proposées. Ce type d'analyse n'existe pas à ce jour. Il apparaît donc prématuré en l'état actuel des connaissances scientifiques disponibles, de proposer des stratégies de détection à mettre en œuvre.

De même, les méthodes de détection multiples d'allergènes ne sont pas encore suffisamment au point pour être appliquées à l'identification globale d'allergènes présents involontairement dans des denrées alimentaires. En effet, aucun système simple ne permet de détecter simultanément la majorité des allergènes alimentaires dans un aliment.

Dans ces conditions, il n'apparaît pas possible de s'appuyer exclusivement sur les tests de détection pour pouvoir garantir un niveau de sécurité satisfaisant pour les personnes allergiques.

Recommandation : Le groupe de travail préconise donc, que toute entreprise puisse se doter d'une méthode HACCP allergène. Pouvoir disposer d'une méthode HACCP allergène dans une entreprise implique que des précautions en terme d'organisation des filières aient été mises en place et puissent être justifiées. Cette clarification des filières devrait permettre d'améliorer la maîtrise du risque de survenue d'accidents allergiques en rapport avec des contaminations croisées. Ce type de démarche a déjà été mis en place avec succès dans certaines entreprises (audition des industriels par le groupe de travail). Les tests de

détection pourront être utilisés comme des outils d'aide à la mise en place de la méthode HACCP.

Le groupe de travail considère que l'utilisation d'un étiquetage de précaution doit pouvoir être justifié par la mise en place d'une méthode HACCP allergène telle que décrite ci-dessus. La mention utilisée sera adaptée au type de contamination qui peut véritablement survenir malgré la mise en place d'une assurance qualité telle que la méthode HACCP. En l'absence de méthode HACCP, le groupe de travail recommande qu'une mention préventive soit également étiquetée en indiquant explicitement au consommateur qu'aucune précaution n'a été prise vis à vis du risque allergène chez le fabricant du produit.

L'utilisation d'un étiquetage de précaution doit être suffisamment informative pour que les personnes allergiques alimentaires puissent consommer le produit en connaissance de cause c'est à dire en ayant la possibilité, au vu de l'information fournie, d'évaluer le risque pris en consommant le produit.

2) Concernant l'étiquetage de certains aliments « sans... »

Il existe actuellement une confusion entre l'absence d'ingrédient allergène dans la recette et l'absence de contamination. En effet, certaines entreprises recourant à cet étiquetage garantissent l'absence d'utilisation de certains ingrédients dans leur recettes mais ne peuvent certifier l'absence de présence fortuite d'allergènes.

Recommandation : Dans ce contexte, il apparaît indispensable de préciser le sens de l'allégation « garanti sans » pour les sujets hautement allergiques qui se tournent volontiers vers ce type de produits. Il serait dans tous les cas souhaitable, que les ingrédients utilisés dans les produits étiquetés avec cette allégation puissent être garantis « sans présence fortuite » et non pas seulement « sans ingrédient allergène ». Il est par ailleurs indispensable que l'utilisation d'allégations « garanti sans » soient validées par la mise en place de méthodes HACCP et par des contrôles qualité validant l'absence d'allergènes ce qui n'est pas systématiquement le cas actuellement.

3) Concernant les allergènes introduit de façon volontaire

Les dispositions distinguent, pour décrire les modalités d'indication, les allergènes directement mis en œuvre en tant qu'ingrédients, et ceux mis en œuvre de façon indirecte, par une substance telle qu'un auxiliaire technologique, un additif de transfert, un support d'arôme ou d'additif.

En application de l'article R. 112-16-1 alinéa 1, doivent être systématiquement étiquetés, en tenant compte des dérogations d'étiquetage subsistantes :

- les ingrédients ou substances allergènes utilisés dans la production d'une denrée alimentaire, et toujours présents dans le produit fini, même sous une forme modifiée,
- les ingrédients qui proviennent des « ingrédients allergènes » (les « dérivés »), utilisés dans la production d'une denrée alimentaire et toujours présents dans le produit fini, même sous une forme modifiée.

Le nom de l'allergène doit être indiqué, dès lors que l'ingrédient concerné n'est pas clairement identifié par le consommateur comme étant issu d'un allergène.

Recommandations :

a) Pour des allergènes mis en oeuvre de façon volontaire comme pour ceux présents involontairement, le groupe de travail considère qu'en cas d'utilisation d'une mention explicite de l'allergène identifiable par le consommateur, il importe que la mention ne soit pas trop imprécise. Ainsi, à titre d'exemples, il conviendrait de ne pas remplacer le terme

'lactose' par 'lait' ou 'huile d'arachide' par 'arachide'. Ces précisions étant importantes en terme de prévention pour les consommateurs allergiques alimentaires.

b) L'étiquetage des produits laitiers vendus sous la dénomination « fromage », « beurre » ou « yaourt » peut ne pas comporter de liste des ingrédients dans la mesure où l'on considère que la référence à l'allergène « lait » est claire. Cependant, en raison de l'existence d'une imprécision au sein de la liste des allergènes à déclaration obligatoire qui ne précise pas le type de lait qu'il convient de déclarer et en raison de l'apparition de certains accidents graves observés en France avec des laits de brebis et/ou de chèvres parfois utilisés en substitution de lait de vache, le groupe de travail considère qu'il est important de mentionner l'origine du lait utilisé : lait de vache, lait de brebis ou lait de chèvre.

Annexe 1 : saisine de l'AFSSA par la CLCV

Paris, le 1 avril 2005

Madame Muriel ELIASZEWICZ
Directrice de l'Evaluation des Risques Nutritionnels
et Sanitaires
DERNS
Agence Française de Sécurité Sanitaire des
Aliments
27/31, avenue du général Leclerc
BP 19
94701 MAISONS-ALFORT

Objet : Saisine de l'Afssa par la CLCV sur la présence fortuite des allergènes dans les denrées alimentaires.

Madame la Directrice,

Je vous prie de bien vouloir trouver ci-joint une saisine de l'Afssa par la CLCV en relation avec la présence fortuite d'allergènes dans les produits alimentaires et son indication sur les emballages.

La présence d'ingrédients allergéniques volontairement ajoutés réduit considérablement le choix des personnes souffrant d'allergies alimentaires. Ce choix se trouve encore réduit par le développement récent d'étiquetages préventifs, attirant l'attention sur le risque de présence involontaire d'allergènes du fait de procédés de fabrication non maîtrisés. Cet étiquetage également appelé « étiquetage de précaution » alarme inutilement une grande partie des consommateurs allergiques et les mets devant un choix inadmissible : acheter des produits sans allergènes très onéreux ou consommer des produits de l'alimentation courante sans pouvoir évaluer les risques auxquels les fabricants les soumettent. C'est pourquoi, nous vous demandons de bien vouloir répondre aux questions développées dans cette saisine.

Je vous prie, Madame la Directrice, de bien vouloir agréer l'expression de mes salutations distinguées.

Reine-Claude MADER
Présidente

Saisine de l'Afssa



Consommation, Logement et Cadre de Vie

Motifs :

Un étiquetage préventif tend à se généraliser sur les étiquettes des produits alimentaires préemballés, du type « traces éventuelles », « peut contenir », etc, mettant en garde les personnes allergiques vis-à-vis de possibles contaminations par des composants non volontairement ajoutés dans les denrées.

Cet étiquetage place les personnes allergiques en situation difficile car il ne leur apporte aucune information sur le niveau de contamination possible des produits et ne leur permet pas de faire un choix éclairé lors de l'achat.

En effet, si les personnes allergiques dans leur ensemble doivent conduire des régimes d'éviction stricts et rigoureux, toutes ne présentent pas les mêmes seuils de réactivité et seule une minorité est sensible aux doses les plus faibles. Ces personnes présentant des allergies graves n'ont pas d'autre choix que de s'orienter vers des gammes de produits spécifiques.

Mais la majorité des personnes allergiques présente une sensibilité nettement moindre et ont des allergies qui sembleraient pouvoir être compatibles avec le niveau de contaminations croisées des denrées d'alimentation courante. Et ce, d'autant plus si l'industriel a mis en œuvre des pratiques visant la réduction des risques de ces contaminations.

Or, certains industriels ont d'ores et déjà mis en place de telles procédures ou y travaillent. Mais ne pouvant assurer un risque zéro, ils maintiennent un étiquetage préventif dans des conditions identiques, ce qui n'offre pas la possibilité aux personnes allergiques d'être informées et de profiter en connaissance de cause de la réduction des présences fortuites à un niveau acceptable au regard de leur régime. L'étiquetage préventif fonctionne alors comme une précaution alarmant inutilement et faussement ces personnes allergiques susceptibles de consommer sans risque ces produits.

Certaines personnes allergiques font le choix de ne pas tenir compte de cet étiquetage, misant sur un niveau de contamination très faible, en deçà de leur seuil de réaction, mais sans pouvoir en être assurées. Dans l'incertitude et par précaution, d'autres allergiques font le choix de se tourner vers des produits alimentaires spécifiques, garantis comme étant exempts de l'allergène concerné, mais qui sont beaucoup plus onéreux, sans que soit toujours validée la nécessité de ce surcoût.

Faute d'une évaluation des seuils de sensibilité de la majorité des personnes allergiques, il n'est pas possible de déduire les quantités de contaminations d'allergènes en dessous desquelles il n'est plus pertinent de maintenir un étiquetage préventif sur les produits de consommation courante.

Par ailleurs, l'Afssa (1), ainsi que le Haut Comité de santé Public (CSHPF) (2) ont souligné l'importance de restreindre les conditions d'utilisation de ces mentions préventives parallèlement à la diminution des risques de contamination croisée dans les procédés de fabrication.

Les intolérants au gluten, quoique différents dans les mécanismes et les symptômes, exigent également l'éviction du composé portant atteinte à l'intégrité de leur muqueuse digestive. Leurs besoins peuvent recouvrir certains des besoins des allergiques. Le fait qu'il existe un seuil réglementaire en-deçà duquel l'étiquetage « sans gluten » est autorisé (200ppm) et que la communauté scientifique cherche aujourd'hui à ajuster ce seuil à la réalité de la pathologie peut guider les experts dans la définition des seuils pour les allergiques, avec les précautions nécessaires.

L'analyse exposée dans ces motifs est partagée par les associations suivantes représentant des personnes souffrant d'allergies ou d'intolérances alimentaires : l'Association Française des

Polyallergiques, l'Association Française de la Prévention des Allergies (AFPRAL) et l'Association Française Des Intolérants Au Gluten (AFDIAG).

Références :

- (1) « *Ainsi, les principales modifications à effectuer sur la réglementation actuelle en matière d'étiquetage sont (...) des restrictions sur les conditions d'emploi des mentions préventives du type « peut contenir... » devraient être mises en place. Il est en effet préférable de privilégier les bonnes pratiques de fabrication et de demander des justifications techniques à ces mentions, plutôt que de laisser se développer une pratique qui, à terme, pourrait bien réduire injustement les produits accessibles aux individus allergiques.* »
AFSSA (Carine Dubuisson, Sébastien La Vieille, Ambroise Martin) : Allergies Alimentaires - Etat des lieux et propositions d'orientations. (janvier 2002. p.93).
- (2) « *Il est ainsi proposé (dès lors qu'il s'agit d'un ajout volontaire de l'ingrédient dans un produit de la part de l'industriel) (.....) de ne pas accepter un étiquetage inquiétant ou non documenté tel que le recours par l'industrie à la mention «peut contenir...» : le CSHPF estime qu'il faut développer un étiquetage informatif et loyal, se référant à la liste proposée, et déconnecter la responsabilité juridique de l'industrie de l'information loyale du consommateur.* »
Avis du 9 mars 1999 du C.S.H.P. (SP 4 437 / 3515 - NOR : MESP9930625V)

Nous demandons que l'Afssa développe ou coordonne des recherches en vue de répondre aux questions suivantes :

- Une partie du problème observé tient à la confusion existant entre la notion de « trace » et celle de présence fortuite. La première, qui paraît rattachée au domaine analytique, semble faire référence à des quantités toujours plus faibles compte tenu de l'amélioration constante des méthodes de détection. La seconde en revanche, semble recouvrir des quantités très variables selon les procédés de fabrication et les produits. Dans ce contexte, l'Afssa peut-elle préciser ce que l'on doit entendre dans le domaine des allergènes alimentaires par « trace » et « présence fortuite » ?
- En quelles quantités et à quelles fréquences les allergènes majeurs (lait, œuf, blé...) sont-ils actuellement présents dans les aliments de manière involontaire ?
- Quelle part de la population allergique est-elle exposée à un risque en cas de consommation de denrées présentant les niveaux actuels de contamination ? Quel type de risque et à quelle fréquence est-elle exposée à l'échelle d'une consommation individuelle ?
- Peut-on définir, pour chaque allergène majeur, un rapport entre la quantité d'allergène et la part de la population allergique exposée à un risque en cas de consommation ?
- Peut-on définir pour chaque allergène majeur un seuil critique à partir duquel une part nettement plus significative de la population allergique serait exposée à un risque, seuil au-dessus duquel il conviendrait d'avertir de la présence de contaminations croisées et en-dessous duquel l'étiquetage de précaution pourrait être supprimé ?
- Dans le cas où les connaissances disponibles à ce jour ne permettraient pas de répondre aux questions posées pour certains allergènes, peut-on au minimum définir la méthodologie à suivre pour la communauté scientifique et formuler des recommandations de recherche pour les allergènes concernés ?
- Quelle est l'évolution de la complexité de la formulation des produits alimentaires transformés ces dernières années ? Quel impact cette complexité est-elle susceptible d'avoir sur la fréquence des accidents allergiques ?

Annexe 2 : décision de création du groupe de travail

AGENCE FRANÇAISE DE SECURITÉ SANITAIRE DES ALIMENTS

Décision n° 2005/09/379 relative au groupe de travail "Présence fortuite d'allergènes dans les denrées alimentaires et étiquetage de prévention"

La directrice générale de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments,

Vu le code de la santé publique, et notamment ses articles L.1323-4 et R.1323-22 ;

Vu l'arrêté du 23 août 2000 relatif aux comités d'experts spécialisés placés auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments ;

Vu la décision du 17 juillet 2003 établissant une liste d'experts auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments ;

Vu l'arrêté du 3 septembre 2003 portant nomination aux comités d'experts spécialisés placés auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments ;

Vu l'arrêté du 15 octobre 2003 modifiant l'arrêté du 3 septembre 2003 portant nomination aux comités d'experts spécialisés placés auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments ;

Vu l'arrêté du 18 août 2004 portant nomination aux comités d'experts spécialisés placés auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments ;

Vu le règlement intérieur de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments ;

DECIDE :

Article premier. Il est créé un groupe de travail dénommé "Présence fortuite d'allergènes dans les denrées alimentaires et étiquetage de précaution", chargé de préciser l'utilisation de ce type d'étiquetage et de réfléchir à la possibilité de déterminer des seuils permettant d'établir que la présence d'un composant ou d'un ingrédient alimentaire nécessite ou non l'utilisation de cet étiquetage de précaution.

Article 2. Le groupe de travail mentionné à l'article premier est composé des membres suivants :

- Membres du comité d'experts spécialisé "Nutrition humaine" :
Mme Denise-Anne MONERET-VAUTRIN

- Membres du comité d'experts spécialisé "Additifs, arômes et auxiliaires technologiques" :
Mme Gisèle KANNY

- Membres du comité d'experts spécialisé "Biotechnologie" :
M. Gabriel PELTRE

- Autres experts :
Mme Fabienne RANCE (CHU Toulouse)
Mme Caroline MORICE (Association Française des Polyallergiques)
M. Hervé BERNARD (INRA)
M. Claude DEMEULEMESTER (CTSCCV)

.../...

Article 3. Mme Dominique BAELE (DGCCRF) peut être associée aux travaux du groupe en fonction des points à l'ordre du jour des réunions.

Article 4. Mme Gisèle KANNY est nommée présidente du groupe de travail mentionné à l'article premier.

Article 5. Les conclusions du groupe de travail seront présentées au comité d'experts spécialisé "Nutrition humaine" dans un délai d'un an.

Article 6. Le secrétariat du groupe de travail mentionné à l'article premier est assuré par la Direction de l'évaluation des risques nutritionnels et sanitaires.

Fait à Maisons-Alfort, le 23 septembre 2005.

La Directrice générale de l'Agence française
de sécurité sanitaire des aliments

Pascale BRIAND

Bibliographie (divers)

ANIA (2005). *Guide des bonnes pratiques pour la réduction des présences fortuites d'allergènes majeurs*. Février 2005.

Bindslev-Jensen C, Briggs D, Osterballe M (2002). *Can we determine a threshold level for allergenic foods by statistical analysis of published data in the literature?* *Allergy*. 2002 Aug;57(8):741-6. PMID: 12121196

FDA (2005). *Approaches to establish thresholds for major food allergens and for gluten in food – Draft report prepared by the Threshold working group*. June 2005. Disponible sur / available on : <http://www.cfsan.fda.gov>

FDA (2005). *Guidance for industry – Questions and answers regarding food allergens, including the food allergen labelling and consumer protection act of 2004*. October 5, 2005. Disponible sur / available on : <http://www.cfsan.fda.gov>

FSA (2005). *Guidance on allergen control and consumer information – Best practice guidance on controlling food allergens with particular reference to avoiding cross-contamination and using appropriate advisory labelling (e.g. “may contain” labelling)*. September 2005. Disponible sur / available on : <http://www.food.gov.uk>

Hefle SL, Taylor SL (2002). *How much food is too much? Threshold doses for allergenic foods*. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2002 Jan;2(1):63-6. PMID: 11895628

Mills ENC et al. (2004). *Information provision for allergic consumers--where are we going with food allergen labelling?* *Allergy*. 2004 Dec;59(12):1262-8. PMID: 15507093

Moneret-Vautrin DA, Kanny G (2004). *Update on threshold doses of food allergens: implications for patients and the food industry*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004 Jun;4(3):215-9. PMID: 15126945

Moneret-Vautrin DA et al. (2005). *Registre des anaphylaxies alimentaires sévères rapportées au Réseau Français d'Allergovigilance de 2001 à 2004*. Disponible sur/available on : <http://www.cicbaa.org>

Morisset M et al. (2003). *Thresholds of clinical reactivity to milk, egg, peanut and sesame in immunoglobulin E-dependent allergies: evaluation by double-blind or single-blind placebo-controlled oral challenges*. *Clin Exp Allergy*. 2003 Aug;33(8):1046-51. PMID: 12911777

Morisset M, Parisot L (2004). *Réseau National d'Allergovigilance : comparaison des relevés des années 2002 et 2003*. *Alim'Inter*. Mars 2004;10(2):68-72. Disponible sur / available on : <http://www.cicbaa.org>

O'B Hourihane J (2001). *The threshold concept in food safety and its applicability to food allergy*. *Allergy*. 2001;56 Suppl 67:86-90. PMID: 11298018

Poms RE, Klein CL, Anklam E (2004). *Methods for allergen analysis in food: a review*. *Food Addit Contam*. 2004 Jan;21(1):1-31. Disponible sur / available on : <http://journalonline.tandf.co.uk>

Taylor SL et al. (2002). *Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic foods: how much is too much?* *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Jan;109(1):24-30. PMID: 11799361

Taylor SL et al. (2004). *A consensus protocol for the determination of the threshold doses for allergenic foods: how much is too much?* Clin Exp Allergy. 2004 May;34(5):689-95. PMID: 15144458

Wensing M et al. (2002). *The range of minimum provoking doses in hazelnut-allergic patients as determined by double-blind, placebo-controlled food challenges.* Clin Exp Allergy. 2002 Dec;32(12):1757-62. PMID: 12653168

Autres travaux de l’Afssa en lien avec cette thématique

- Allergies alimentaires : les plantes génétiquement modifiées ont elles un impact ? (juin 2006).
- Allergies alimentaires : Enquête auprès des industries agroalimentaires françaises (septembre 2005).
- Allergies alimentaires – État des lieux et propositions d’orientations (janvier 2002).

Ces 3 rapports sont disponibles sur le site Internet de l’Afssa :
<http://www.afssa.fr> rubrique Publications.

- Allergies alimentaires – Connaissances, clinique et prévention (janvier 2004).

Cette synthèse est disponible sur le site Internet du Ministère de la Santé :
<http://www.sante.gouv.fr> thème Nutrition.