

AVIS 24-2017

Objet :

**Doses de référence pour les allergènes repris
à l'annexe II du Règlement (UE) n° 1169/2011
du 25 octobre 2011**

(SciCom 2017/01)

Avis scientifique approuvé par le Comité scientifique le 17 novembre 2017.

Mots-clés :

dose de référence, dose déclenchante, allergènes

Key terms:

reference dose, eliciting dose, allergens

Table des matières

Résumé.....	3
Summary	5
1. Termes de référence	9
1.1. <i>Question</i>	9
1.2. <i>Dispositions légales</i>	9
1.3. <i>Méthodologie</i>	9
2. Définitions & Abréviations	9
3. Introduction.....	10
4. Argumentation scientifique.....	12
4.1. <i>Spécificité de la problématique</i>	12
4.2. <i>Évaluation des risques liés aux allergènes</i>	13
4.2.1. Dose déclenchante ou valeur ED pour une population	14
4.2.1.1. Les valeurs seuils allergènes pour la population (EDp)	14
4.2.1.2. Doses de référence VITAL®	18
4.2.1.3. Doses de référence de la NVWA.....	19
4.2.1.4. Proposition de doses de référence.....	19
4.2.2. Taille de la portion	22
5. Incertitudes	22
6. Points d'attention.....	23
7. Conclusions.....	24
Références	25
Membres du Comité scientifique.....	27
Conflits d'intérêts.....	27
Remerciements	27
Composition du groupe de travail.....	28
Cadre légal.....	28
Disclaimer.....	28

Annexes

Annexe 1. Doses de référence VITAL® 2.0 et NVWA (2016) et valeurs seuils pour la population (en mg de protéine d'aliment allergène) mentionnées dans la littérature pour les principaux allergènes alimentaires.....	29
Annexe 2. Teneurs en protéines permettant de convertir les doses seuils en aliments	34
Annexe 3. Exemples de méthodes disponibles et limites de quantification correspondantes (LOQ)	35

Résumé

Doses de référence pour les allergènes repris à l'annexe II du Règlement (UE) n° 1169/2011 du 25 octobre 2011

Contexte & Problématique

Le Règlement (UE) n° 1169/2011 impose l'étiquetage de quatorze substances pouvant provoquer une intolérance ou une allergie lorsqu'elles sont utilisées lors de la production ou la préparation d'une denrée alimentaire.

Dû à l'absence de seuils de notification ou de doses de référence légaux pour les allergènes alimentaires, l'évaluation des risques relatifs aux allergènes réalisée au sein de l'AFSCA est pour l'instant basée sur les doses de référence « Voluntary Incidental Trace Allergen Labeling » (VITAL® 2.0), un système développé par l'office des allergènes de l'industrie alimentaire australienne (« Allergen Bureau »). Assez récemment toutefois, le *Bureau voor Risicobeoordeling & Onderzoeksprogrammering* (BuRO) de l'Autorité néerlandaise pour la sécurité de la chaîne alimentaire (NVWA) a proposé des doses de référence alternatives (provisaires) qui, pour la plupart des allergènes, sont inférieures d'un facteur 10 aux doses de référence VITAL® 2.0.

Un avis est demandé au Comité scientifique sur les doses de référence à utiliser pour les allergènes mentionnés à l'annexe II du Règlement (UE) n° 1169/2011, à savoir les allergènes des crustacés, des œufs, du poisson, de l'arachide, du soja, du lait, du céleri, de la moutarde, des graines de sésame, du lupin, des mollusques et de certains fruits à coque. Sur base de ces doses de référence, la majorité (95 à 99%) de la population allergique devrait être protégée et des actions appropriées pourront être prises en cas de détection d'allergènes non mentionnés.

Méthodologie

Le présent avis se fonde sur des données issues de la littérature scientifique et sur les opinions d'experts.

Argumentation scientifique

Dans le cadre de l'évaluation des risques liés aux allergènes, des principes similaires aux contaminants « classiques » peuvent être utilisés. Il y a néanmoins plusieurs différences majeures. Les allergènes sont souvent des ingrédients courants qui ne représentent un danger que pour un groupe limité de consommateurs. Chez les personnes sensibles, les allergènes provoqueront assez rapidement après l'ingestion une réaction, allant de démangeaisons, diarrhées ou vomissements à un choc anaphylactique susceptible d'être mortel. La gravité de la réaction dépend de la nature et des caractéristiques de l'allergène, de la dose ingérée d'allergène ainsi que de l'état physiologique et du patrimoine génétique de la personne. À la différence des contaminants « classiques », la valeur seuil à laquelle un allergène déclenche une réaction nocive n'est pas exprimée en une quantité par kg de poids corporel mais comme une quantité absolue de protéine d'aliment allergène.

La valeur seuil allergène pour une population ou la dose déclenchante (ED_p) qui provoque une réaction chez un certain pourcentage *p* de la population sensible est déduite au moyen d'une modélisation statistique des distributions de valeurs seuils individuelles. L'avis donne un aperçu des valeurs ED_p qui sont données pour les différents allergènes dans la littérature.

Les doses de référence VITAL® 2.0 sont basées sur des opinions d'experts et correspondent à l'ED₀₁, à la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de l'ED₀₅, ou aux deux, telles que modélisées par Remington (2013) et Taylor *et al.* (2014) au moyen d'une distribution de Weibull, d'une distribution log-logistique ou d'une distribution log-normale. Les doses de référence proposées par le BuRO

correspondent aux valeurs ED01 les plus faibles, et obtenues via la modélisation de Weibull, des mêmes études sur lesquelles les doses de référence VITAL® 2.0 sont basées.

Il y a toutefois des indications qu'une dose de référence sur base d'une ED01 est en pratique relativement faible. En cas d'exposition d'un grand nombre de personnes sensible à une dose d'arachide correspondant à l'ED05, une réaction a été observée chez moins de 5% de la population testée. De plus, il s'avère que le modèle de Weibull s'écarte la plupart du temps des données réelles au niveau des doses inférieures de la distribution et qu'il surestime donc la sensibilité de la population pour la plupart des allergènes.

Comme dose de référence pour l'évaluation du risque lié à l'ingestion d'aliments allergènes, le Comité propose dès lors d'utiliser la limite inférieure l'intervalle de confiance à 95% de l'ED05. La préférence est donnée à la plus faible valeur obtenue via la modélisation log-logistique ou log-normale de la plus grande série disponible de données.

Les doses de référence suivantes (exprimées en mg de protéine d'aliment allergène) sont proposées par le Comité scientifique pour l'évaluation du risque :

Aliments allergènes	Dose de référence proposée (mg protéine)
Arachide	1,1
Lait	1,2
Œuf	0,3
Noisettes	0,5
Noix	0,5
Noix de cajou	0,6
Autres fruits à coque	0,5
Soja	2,9
Blé (et toutes céréales contenant du gluten)	1,3
Moutarde	0,1
Lupin	4,5
Graines de sésame	0,4
Crevettes	12,1
Autres crustacés	-
Mollusques	-
Poisson	-
Céleri	-

Pour l'instant, il n'y a pas suffisamment de données de valeurs seuil disponibles dans la littérature pour déduire une dose de référence pour des fruits à coque autres que la noisette, la noix et la noix de cajou. Cependant, les résultats relatifs aux noisettes, noix et noix de cajou indiquent que les valeurs seuils et donc la dose de référence pour la noisette peuvent être envisagées comme alternative (provisoire) pour l'évaluation des risques liées aux fruits à coque pour lesquels des doses seuils font défaut (amandes, noix de pécan, noix du Brésil, pistaches, noix de macadamia).

Une extrapolation similaire de la dose de référence proposée pour la crevette à d'autres crustacés tels que le homard et le crabe, n'est pas possible car les données sont actuellement insuffisantes pour soutenir une telle généralisation. A l'heure actuelle, les connaissances disponibles dans la littérature scientifique sont également insuffisantes pour obtenir une dose de référence pour les allergènes de mollusques, de poissons et du céleri.

Bien qu'il ne soit pas explicitement mentionné dans la question, le Comité souhaite encore souligner le dualisme que présentent les céréales contenant du gluten (blé, seigle, orge, avoine, épeautre, kamut). Ces céréales doivent être évitées par des personnes atteintes d'une intolérance au gluten, mais aussi par des personnes allergiques aux céréales. Conformément au Règlement d'exécution (UE) n° 828/2014, les mentions « sans gluten » et « très faible teneur en gluten » peuvent être apposées sur des produits dont la teneur maximale en gluten est de 20 mg/kg et de 100 mg/kg, respectivement. Toutefois, le Règlement (UE) n° 1169/2011 impose toujours l'étiquetage des céréales contenant du gluten lorsqu'elles sont utilisées comme ingrédient du produit. Afin de protéger les consommateurs allergiques à ces céréales, le Comité propose d'appliquer la dose de référence pour l'évaluation des risques.

Conclusion

Le Comité scientifique propose des doses de référence (provisoires) concernant l'arachide, le lait, les œufs, les fruits à coque (noisette, noix, noix de cajou et autres), le soja, la moutarde, le lupin, les graines de sésame, la crevette et le blé (et par extension aussi d'autres céréales contenant du gluten). Ces doses de référence sont principalement basées sur la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la dose déclenchant une réaction allergique chez 5% d'une population sensible (ED05) qui est rapportée dans la littérature scientifique. Sur base des informations disponibles et en tenant compte des incertitudes, on peut supposer que ces doses de référence sont suffisamment faibles afin de protéger la majorité (97 à 98%) des consommateurs allergiques. L'information disponible concernant les allergènes des crustacés, des mollusques, du poisson et du céleri est actuellement insuffisante afin de pouvoir proposer une dose de référence.

Les doses de référence proposées sont basées sur les connaissances actuelles et sont de nature « provisoire ». En cas de développements ultérieurs des connaissances et des données, ces doses de référence devraient être réévaluées.

Les informations fournies dans le présent avis s'inscrivent dans le cadre de la maîtrise du risque susceptible de se poser suite à la présence d'allergènes dans les denrées alimentaires. Indépendamment du contrôle de la présence potentielle d'allergènes non spécifiés sur l'étiquette, les doses de référence proposées ne concernent en principe pas les allergènes qui ont été ajoutés à titre d'ingrédients dans des produits alimentaires, vu que ces allergènes font partie de la recette du produit et que la législation impose leur indication sur les étiquettes. Les doses de référence proposées ne devraient pas être utilisées comme base pour affirmer qu'un produit est « exempt » d'un allergène spécifique. En outre, un système proactif de gestion des allergènes devrait réduire au minimum l'utilisation de l'étiquetage de précaution en cas de présence sporadique potentielle d'un allergène via contamination croisée. L'utilisation d'un tel étiquetage devrait toujours être liée à un risque réel basé sur le processus de fabrication appliqué et décrit dans le contexte du système HACCP – 'Hazard Analysis and Critical Control Points'.

Summary

Reference doses for the allergens mentioned in Annex II of Regulation (EU) N° 1169/2011 of 25 October 2011

Background & Terms of reference

Regulation (EU) N° 1169/2011 requires labeling of fourteen intolerance or allergy causing substances when they are used in the production or preparation of a food.

In the absence of legal notification thresholds or reference doses for food allergens, risk evaluation of allergens within the FASFC is currently based on the 'Voluntary Incidental Trace Allergy Labeling' (VITAL® 2.0) reference doses, developed by the Allergen Bureau of the Australian food industry. Recently, however, the Dutch Bureau for Risk Assessment and Research Programming (BuRO) of The Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority (NVWA) proposed alternative (provisional) reference doses that are for most allergens a factor of 10 lower than the VITAL® 2.0 reference doses. The Scientific Committee has been asked to propose reference doses for the allergens of crustaceans, eggs, fish, peanuts, soybeans, milk, celery, mustard, sesame seeds, lupin, molluscs and certain nuts, listed in Regulation (EU) n° 1169/2011. Based on these reference doses, the majority (95 to 99%) of the allergic population should be protected and appropriate measures may be taken when undeclared allergens are detected.

Methodology

The opinion is based on information from the scientific literature in combination with the opinion of experts.

Scientific argumentation

For the risk assessment of allergens, similar principles can be used as for 'classic' contaminants. Nevertheless, there are some important differences. Various allergens are common ingredients, which only represent a danger to a limited group of consumers. In susceptible persons, allergens will cause a reaction very quickly after ingestion, varying from itching, over diarrhea or vomiting to life-threatening anaphylactic shock. The severity of the reaction depends on the nature and the properties of the allergen, the ingested allergen dose and the physiological condition and genetic background of the person. Unlike 'classic' contaminants, the threshold at which an allergen provokes an adverse reaction is not expressed as an amount per kg body weight but as an absolute amount of protein of the allergenic commodity.

The allergenic threshold for a population or the eliciting dose (ED_p) that causes a response in a certain percentage of the susceptible population, is derived through statistical modeling of individual threshold distributions. An overview of ED_p values reported in the literature for various allergens, is given in the opinion.

The VITAL® 2.0 reference doses are based on expert opinion and correspond to the ED₀₁, the lower limit of the 95% confidence interval of the ED₀₅, or both that are modeled by Remington (2013) and Taylor *et al.* (2014) by means of a Weibull, a log-logistic or a log-normal distribution. Reference doses proposed by the BuRo correspond to the lowest ED₀₁ values obtained by the Weibull model of the same studies on which VITAL® 2.0 reference doses are based.

There are however, indications that a reference dose based on an ED₀₁ is quite low in practice. It was shown that when a large, sensitive test population was exposed to a peanut dose corresponding to the ED₀₅, a reaction was observed in less than 5% of the tested population. In addition, the Weibull model appears to deviate from the actual data and thus to overestimate the population sensitivity for most allergens at the lower dose-end of the distribution.

Therefore the Committee proposes the lower limit of the 95% confidence interval of the ED₀₅ to be used as reference dose for the risk assessment of allergens. Preference is given to the lowest value obtained by means of a log-logistic or a log-normal model on the largest dataset available.

Following reference doses (expressed as mg protein of the allergenic commodity) are proposed by the Scientific Committee for risk assessment:

Allergenic commodities	Proposed reference dose (mg protein)
Peanut	1.1
Milk	1.2
Egg	0.3
Hazelnut	0.5
Walnut	0.5
Cashew	0.6
Other nuts	0.5
Soybean	2.9
Wheat (and all cereals containing gluten)	1.3
Mustard	0.1
Lupine	4.5
Sesame seed	0.4
Shrimps	12.1
Crustaceans	-
Molluscs	-
Fish	-
Celery	-

At present, insufficient threshold dose data are available in literature for deriving a reference dose for nuts other than hazelnut, walnut and cashew. Results for hazelnut, walnut and cashew however, indicate that the threshold doses, and consequently the reference dose of hazelnut may be considered as (provisional) alternative for the risk assessment of other nuts, for which threshold doses are lacking (almonds, pecan nuts, Brazil nuts, pistachio nuts, macadamia or Queensland nuts).

A similar extrapolation of the proposed reference dose for shrimp to other crustaceans, such as lobster and crab, is currently not possible as the current, available data are insufficient to support such generalization. Available knowledge in the scientific literature is currently also too scarce to allow the derivation of a reference dose for the allergens of molluscs, fish and celery.

Although not specifically mentioned in the question, the Committee wishes additionally to point out the dualism of gluten-containing cereals (wheat, rye, barley, oats, spelt, kamut). Such grains must be avoided by persons suffering gluten intolerance, but also by persons with a cereal allergy. According to Commission Implementing Regulation (EU) n° 828/2014, the statements “gluten-free” and “very low gluten” are allowed on products that contain no more than 20 mg/kg and 100 mg/kg of gluten respectively. Nevertheless, Regulation (EU) n° 1169/2011 always requires labeling of cereals containing gluten when they are used as an ingredient. In view of protecting consumers with an allergy to these cereals, the Committee proposes to apply for risk assessment the reference dose derived for wheat.

Conclusion

The Scientific Committee proposes (provisional) allergen reference doses for the allergens of peanuts, milk, eggs, nuts (hazelnut, walnut, cashew and other nuts), soybeans, mustard, lupin, sesame seeds, shrimp and wheat (and with extension, for other cereals containing gluten as well). These reference doses are mainly based on the lower limit of the 95% confidence interval of the dose that elicits an allergic reaction in 5% of the susceptible population (ED05) reported in the scientific literature. Based on available information and taking uncertainties into account, it can be assumed that these reference

doses are sufficiently low to protect the majority of allergic consumers (97 to 98%). For the allergens of crustaceans, molluscs, fish and celery, the available information is currently insufficient for proposing a reference dose.

The proposed reference doses are based on current knowledge and are of a 'temporary' nature. With further developments in terms of knowledge and data, reference doses should be reevaluated. The information presented in this scientific opinion fits in the context of managing the risk that may arise from the presence of allergens in foods. Regardless of the control of the possible presence of undeclared allergens, the proposed reference doses do not, in principle, concern allergens which have been added as an ingredient to food products, as they are part of the product recipe and should always be labeled according to legislation. The proposed reference doses should not be used as a basis for claiming a product to be "free" of a specific allergen. Furthermore, the use of precautionary allergen labeling (PAL) for the potential, sporadic presence of an allergen through cross contamination should be minimized by a proactive allergen management system. Application of such labeling should always be linked to a real risk based on the applied manufacturing process as described in the context of the HACCP – 'Hazard Analysis and Critical Control Points' system.

1. Termes de référence

1.1. Question

Dans le cadre du programme de contrôle, il est demandé au Comité scientifique de donner un avis sur les doses de référence à appliquer pour les allergènes mentionnés à l'annexe II du Règlement (UE) n° 1169/2011 du 25 octobre 2011. Il concerne les allergènes des crustacés, des œufs, du poisson, des arachides, du soja, du lait, du céleri, de la moutarde, des graines de sésame, du lupin, des mollusques et des certains fruits à coque (amandes, noisettes, noix, noix de cajou, noix de pécan, noix du Brésil, pistaches, noix de Macadamia). Sur base de ces doses de référence, la majorité (95 à 99%) de la population allergique devrait être protégée et des actions appropriées pourront être prises en cas de détection d'allergènes non mentionnés.

1.2. Dispositions légales

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

1.3. Méthodologie

Le présent avis se fonde sur les données issues de la littérature scientifique et sur les opinions d'experts.

2. Définitions & Abréviations

Allergène	Le terme « allergène » fait référence au produit alimentaire allergisant et non à la protéine ou l'épitope allergène (i.e. la partie de la macromolécule susceptible d'être reconnue par le système immunitaire et de provoquer une réaction).
BMD	'Benchmark dose', un point de référence normalisé obtenu par la modélisation mathématique de données expérimentales tirées d'essais sur des animaux. La BMD évalue la dose induisant une réponse faible mais mesurable (généralement une incidence de 5 ou 10% au-dessus du contrôle).
Dose de référence	Dans le contexte de cet avis, la dose de référence correspond à une valeur seuil pour la population (EDp), sélectionnée de manière à garantir la protection de (100-p)% des consommateurs ayant une allergie alimentaire.
ED	Dose déclenchante ou 'eliciting dose', valeur seuil pour la population (EDp), à savoir la quantité de protéine d'un aliment allergène qui provoque une réaction allergique chez un certain pourcentage p de la population sensibilisée.
HACCP	'Hazard Analysis and Critical Control Points'
LNR	Laboratoire National de Référence
LOAEL	'Lowest Observed Adverse Effect Level', i.e. la plus faible quantité d'un composant qui, lorsqu'il est consommé, provoque un effet nocif sur la santé.
MED	'Minimum eliciting dose' ou dose déclenchante minimale, i.e. la dose la plus faible d'allergènes qui provoque un effet chez un individu dans une étude de provocation - elle est comparable à une LOAEL

MOE	'Margin of exposure', le rapport entre un point donné sur la courbe dose-réponse et l'exposition. La MOE donne une indication du degré potentiel du risque ; plus la MOE est élevée, plus le risque d'exposition au composé concerné est petit.
NOAEL	'No Observed Adverse Effect Level', i.e. la plus grande quantité d'un composant qu'une personne peut consommer sans que cela ne provoque un effet nocif sur la santé.
PAL	'precautionary allergen labeling' ; étiquetage préventif ou de précaution
SAO	Syndrome d'allergie orale ; les troubles apparaissent déjà dès que l'allergène entre en contact avec la muqueuse des lèvres, de la bouche ou de l'œsophage, donc avant que l'allergène se retrouve dans la circulation sanguine. La réaction survient donc très vite, généralement après quelques minutes.
Valeur seuil	La distinction suivante est faite : <ul style="list-style-type: none"> • Valeur seuil clinique ou individuelle : la quantité minimale d'une denrée alimentaire donnée qui provoque une réaction allergique chez une personne sensible. • Valeur seuil pour la population : la quantité d'une denrée alimentaire donnée qui provoque une réaction allergique chez un certain pourcentage de la population sensibilisée ; voir ED
VITAL®	Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling

Considérant les discussions menées lors de la réunion du groupe de travail du 9 mai 2017 et lors des séances plénières du Comité scientifique du 13 janvier, du 19 mai et du 17 novembre 2017,

le Comité scientifique émet l'avis suivant :

3. Introduction

L'étiquetage de la présence d'allergènes est très important pour les personnes présentant une allergie alimentaire étant donné que des réactions allergiques ne peuvent être évitées qu'en retirant les produits à risque de leur régime alimentaire.

Le Règlement (UE) n° 1169/2011 impose l'étiquetage de quatorze (groupes d') aliments pouvant provoquer une allergie ou une intolérance, à savoir : crustacés, œufs, poisson, arachides, soja, lait, céleri, moutarde, graine de sésame, lupin, mollusques, certains fruits à coque, céréales contenant du gluten et sulfites. Ces substances provoquant une allergie ou une intolérance doivent être mentionnées sur l'étiquette lorsqu'elles sont utilisées lors de la production ou de la préparation d'une denrée alimentaire et qu'elles sont encore présentes dans le produit fini, même sous une forme modifiée.

Les allergènes doivent toujours être mentionnés, qu'importe leur teneur dans le produit. Dans le cas du sulfite uniquement, le Règlement (UE) n° 1169/2011 détermine explicitement des seuils de notification. Ainsi, le sulfite doit être mentionné sur l'étiquette lorsque la teneur est supérieure à 10 mg/kg ou 10 mg/l (exprimée en termes de SO₂ total). En plus, pour le gluten, un étiquetage « sans gluten » et « à très faible teneur en gluten » peut être apposé sur les produits quand la teneur en

gluten est respectivement inférieure à 20 mg/kg et 100 mg/kg.¹ Enfin, les préparations pour nourrissons peuvent être étiquetées « sans lactose » si la concentration est inférieure à la valeur seuil de 10 mg/100 kcal.²

En cas de doute quant aux risques potentiels de présence de traces d'allergènes suite à une contamination croisée, un producteur peut apposer sur l'étiquette l'indication « peut contenir des traces de... » (aussi appelé 'precautionary allergen labelling' ou PAL).

L'apposition d'un message d'avertissement sur l'emballage lorsqu'il y a un risque réel de contamination croisée par des produits allergènes étrangers au produit a l'avantage d'éviter un sentiment d'apparente sécurité chez le consommateur ainsi que la survenue de réactions allergiques inopinées. Un de ses inconvénients est cependant que la présence (presque par défaut) d'avertissements, en l'absence de risques réels, diminue la valeur du message apposé sur l'étiquette ; il est possible que les consommateurs ne prennent pas au sérieux cet avertissement. Ainsi, la littérature décrit des réactions allergiques survenues dans des cas où de telles étiquettes avaient été ignorées (Hefle *et al.*, 2007). Un autre inconvénient d'un étiquetage de précaution trop largement appliqué, est qu'il réduit la liberté de choix du consommateur souffrant d'une hypersensibilité alimentaire. En outre, éviter certains produits alimentaires représente non seulement une charge considérable pour les consommateurs allergiques mais également pour leurs familles. Enfin, il est possible qu'un tel étiquetage de précaution soit utilisé afin de masquer un contrôle non optimal des allergènes au sein d'une entreprise, ce qui ne peut pas être le but (SciCom, 2006). L'emploi d'un étiquetage PAL ne peut être justifié que sur la base d'une évaluation des risques (c.-à-d. dans le contexte d'un système HACCP – 'Hazard Analysis and Critical Control Points') et cet étiquetage ne peut pas être utilisé en remplacement des bonnes pratiques de production.

Dû à l'absence de seuils de notification légaux ou de doses de référence pour les allergènes alimentaires, l'évaluation des risques concernant la présence d'allergènes réalisée au sein de l'AFSCA repose pour l'instant sur les doses de référence appliquées dans le système « Voluntary Incidental Trace Allergen Labeling » (VITAL[®] 2.0), qui ont également été recommandées dans l'avis 18-2013 du SciCom (SciCom, 2013). Le système VITAL[®] a été élaboré en 2007 par l'office australien des allergènes « Allergen Bureau » dans le but d'instaurer une base transparente et formelle dans le cadre de l'application de l'étiquetage de précaution ou PAL (Australian Allergen Bureau, 2011) (voir 4.2.1.2).

Assez récemment toutefois, le *Bureau voor Risicobeoordeling & Onderzoeksprogrammering* (BuRO) a proposé à l'Autorité néerlandaise pour la sécurité de la chaîne alimentaire (NVWA) des doses de référence provisoires pour l'étiquetage des allergènes (NVWA, 2016). Ces doses de référence sont, pour la plupart des allergènes, inférieures d'un facteur 10 aux doses de référence VITAL[®] 2.0 (voir 4.2.1.3).

C'est dans ce contexte qu'un avis est demandé au Comité scientifique sur les doses de référence à utiliser dans le cadre du contrôle de l'étiquetage des allergènes.

¹ Règlement d'exécution (UE) n° 828/2014 de la Commission du 30 juillet 2014 relatif aux exigences applicables à la fourniture d'informations aux consommateurs concernant l'absence ou la présence réduite de gluten dans les denrées alimentaires

² Directive 2006/141/CE de la Commission du 22 décembre 2006 concernant les préparations pour nourrissons et les préparations de suite et modifiant la directive 1999/21/CE

4. Argumentation scientifique

4.1. Spécificité de la problématique

Une réaction allergique est une réaction du système immunitaire à certains composants alimentaires, à savoir certaines protéines des aliments allergènes. Bien que les mêmes principes et approches que pour les contaminants « classiques » puissent être utilisés pour l'évaluation des risques liés aux allergènes (voir 4.2), il y a quand même des différences essentielles. Les principales différences sont les suivantes :

- *les aliments allergènes sont des ingrédients omniprésents dans les denrées alimentaires*

Contrairement aux contaminants chimiques (par ex. résidus de pesticides, métaux lourds, adjuvants intentionnels comme la mélamine, etc.) ou aux contaminations microbiennes (par ex. *Salmonella*, *Listeria*), différents aliments allergènes sont des sources importantes de nutriments pour la grande majorité des consommateurs (p.ex. lait, œufs, céréales, ...). Alors que les contaminations chimiques et microbiennes sont autant que possible éliminées ou écartées de la production alimentaire, les allergènes sont plus difficiles à écarter car il s'agit pour la plupart d'ingrédients fonctionnels, qui donnent des caractéristiques importantes aux produits finis (p.ex. la structure, la texture, le goût, ...).

- *le risque existe seulement pour un groupe limité de consommateurs*

Alors que des contaminants « classiques » peuvent présenter un risque pour tous les consommateurs, les allergènes provoquent seulement une réaction nocive chez un groupe limité de consommateurs sensibles.

Il existe beaucoup d'incertitudes sur la prévalence des allergies alimentaires, avec une hétérogénéité élevée entre les différentes études (SciCom, 2013). Sur base des tests de provocation, une prévalence de 3% est estimée aussi bien chez les adultes que chez les enfants lorsqu'on considère les données d'Europe, des USA et d'Australie/Nouvelle Zélande, et d'environ 1% lorsque l'on prend en compte les études européennes (EFSA, 2014).

Les allergies alimentaires les plus fréquentes chez les enfants sont l'allergie au lait de vache et aux œufs, des allergies qui disparaissent souvent à l'âge adulte. Par contre, une allergie aux arachides perdure à l'âge adulte. Les adultes sont toujours susceptibles de développer plus tard une (nouvelle) allergie alimentaire, comme c'est le cas pour les mollusques et crustacés (Ballmer-Weber *et al.*, 2015).

- *les allergènes provoquent assez rapidement après ingestion une réaction chez une personne sensible, cette réaction pouvant être modérée à très grave*

Une allergie alimentaire (également appelée « hypersensibilité ») est causée par une réaction immunologique spécifique à certains composants alimentaires. Une distinction est faite entre les réactions allergiques IgE-médiées et non IgE-médiées. Le premier type de réaction se caractérise par une apparition de symptômes aigus (moins de 2 heures après l'ingestion) au niveau de la peau ou du système cardiovasculaire, du système digestif ou du système respiratoire. Les réactions immunologiques non IgE-médiées (i.e. médiées par des cellules) concernent des entéocolites, proctocolites et entéropathies induites par des protéines alimentaires (Burks *et al.*, 2012). À la différence de la plupart des contaminants, on peut par conséquent affirmer que l'effet et donc le risque d'exposition aux allergènes est surtout aigu.

Les réactions allergiques peuvent varier de symptômes subjectifs à peine visibles, tels que des démangeaisons et picotements dans la bouche à des symptômes objectifs allant de légers à modérés, tels que de l'urticaire, gonflement des lèvres, nez bouché, diarrhée ou vomissements et pouvant aller jusqu'à de graves problèmes respiratoires et des chocs anaphylactiques susceptibles d'être mortels. En d'autres termes, la gravité des symptômes varie considérablement en fonction des caractéristiques de l'allergène, de la dose ingérée d'allergènes, de l'état physiologique et du patrimoine génétique de la personne, du type de denrée alimentaire contenant l'allergène.

- *la dose est exprimée en une quantité de protéines totales d'aliment allergène*

Classiquement, une relation dose-réponse basée sur la quantité de composant prise par kilogramme de poids corporel (mg/ kg de poids corporel) est établie pour les substances qui peuvent causer un effet néfaste par ingestion orale. Cependant, pour une substance allergène, une autre approche est suivie pour établir des relations dose-réponse ; celle-ci est basée sur la quantité absolue d'allergène ingéré (exprimé en mg de protéine), sans prendre en compte le poids corporel d'une personne donnée. Etant donné que différentes protéines peuvent être des allergènes dans un aliment particulier, la quantité totale de protéine d'aliment est utilisée comme référence, ce qui fait donc abstraction de la fraction des différentes protéines qui sont effectivement allergènes.

La valeur seuil clinique ou individuelle est définie comme la quantité minimale de protéines d'une denrée alimentaire allergisante donnée qui provoque une réaction allergique chez une personne sensible, en une seule prise alimentaire.

4.2. Évaluation des risques liés aux allergènes

L'EFSA décrit trois approches différentes qui peuvent être suivies dans le cadre de l'évaluation des risques liés aux allergènes (EFSA, 2014). En résumé :

1. *sur base d'une dose 'no observed adverse effect level' (NOAEL) ;*

La NOAEL est la dose testée la plus élevée d'un allergène qui ne provoque pas de réaction chez une personne allergique. Les termes 'lowest observed adverse effect level' (LOAEL) et 'minimum eliciting dose' (MED ou dose déclenchante minimale) sont utilisés afin de refléter la dose la plus faible d'un allergène à laquelle une personne allergique présente une réaction lors d'une étude de provocation. Cette approche se base sur un seul point de donnée d'une étude, à savoir une valeur individuelle NOAEL/LOAEL.

2. *selon l'approche 'margin of exposure' (MOE) ;*

Selon l'approche MOE, une 'benchmark dose' (BMD) pour un allergène est divisée par une évaluation de l'exposition à l'allergène. Plus la MOE est élevée, plus le risque est faible qu'une réaction allergique survienne parmi une population allergique. Dans le contexte des allergènes, la BMD est semblable à la dose déclenchante ou ED ('eliciting dose') ; c'est la dose d'un allergène qui provoque une réaction allergique chez un pourcentage déterminé de la population allergique. La BMD ou l'ED est calculée via une modélisation statistique de la distribution des seuils individuelles (par ex. NOAEL) (voir 4.2.1).

3. *application des modèles probabilistes ;*

Dans le cadre de cette approche, la distribution de probabilité estimée de l'ingestion est comparée à la distribution de probabilité estimée des valeurs seuils pour un allergène afin de prévoir la probabilité d'une réaction allergique en cas d'exposition à la denrée alimentaire allergène.

D'un point de vue scientifique, la deuxième approche, basée sur une valeur BMD ou ED, a une valeur plus élevée que la première approche étant donné que celle-ci est basée sur toutes les valeurs seuils individuelles disponibles et donne une meilleure quantification des incertitudes relatives à ces données. La valeur NOAEL, LOAEL ou MED sur laquelle se base la première approche varie en fait fortement d'une personne à l'autre, et peut même changer avec le temps pour une même personne. La valeur seuil allergène réelle pour une personne sensible se trouve entre la NOAEL et la LOAEL/MED et peut être très faible pour certains patients allergiques. Il est par conséquent pratiquement impossible de déterminer une telle dose pour l'ensemble de la population allergique. Cela nécessite une coopération internationale et une harmonisation du procédé et de l'interprétation des données. La troisième approche est similaire à la deuxième approche mais elle est moins pragmatique car une

plus grande quantité de données relatives à l'ingestion ou à l'exposition à l'allergène est exigée (cf. approche déterministe contre approche probabiliste).

Afin d'évaluer le risque de la présence d'un allergène dans un produit alimentaire pour une personne sensible, la valeur obtenue en multipliant la concentration détectée d'allergène par la taille de la portion (cf. 1) est donc dans la pratique généralement comparée à une dose de référence (i.e. une valeur ED sélectionnée). Le but de l'évaluation des risques (par ex. exemption d'étiquetage, étiquetage de substances allergènes présentes de manière accidentelle dans le produit alimentaire) et le risque qui peut être accepté (par ex. la fraction de la population allergique qui doit être au minimum protégée et dans quelle mesure) sont en principe des décisions relevant de la gestion de risques.

$$\text{dose d'allergène [mg]} = \text{concentration} \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg}} \right] \times \text{taille de la portion [kg]} \quad (\text{éq. 1})$$

4.2.1. Dose déclenchante ou valeur ED pour une population

Via une modélisation statistique des distributions de valeurs seuils individuelles (NOAEL, LOAEL/MED), on peut déduire une valeur seuil allergène pour une population. La valeur seuil allergène pour la population est définie comme la quantité d'une denrée alimentaire qui provoque une réaction au sein d'une population sensible ou chez un faible pourcentage de cette population (EDp ; 'eliciting dose' ou dose déclenchante pour un pourcentage p de la population). En d'autres termes, une valeur seuil ED01 pour la population est la dose à laquelle il y a théoriquement 1 chance sur 100 qu'une personne sensible réagisse ou, autrement dit, qui offre une protection à 99% de la population allergique.

L'Annexe 1 donne un aperçu des valeurs EDp qui sont rapportées pour différents allergènes dans la littérature, ainsi que les doses de référence qui sont proposées dans VITAL® 2.0 et par la NVWA (2016) pour les différents allergènes.

4.2.1.1. Les valeurs seuils allergènes pour la population (EDp)

Dans ce qui suit, les valeurs EDp données à l'Annexe 1 sont brièvement abordées. Et ce, principalement pour illustrer que la sélection d'une valeur EDp comme dose de référence est liée à différentes hypothèses et incertitudes. Nous renvoyons aux études concernées pour davantage de détails.

Les modélisations des valeurs EDp mentionnées à l'Annexe 1 sont dans un certain nombre de cas basées sur des études de provocation identiques et/ou qui se chevauchent au sujet des valeurs seuils allergènes individuelles. Les variables susceptibles d'influencer la dose déclenchante sont entre autres la gravité de l'affection allergique, les symptômes utilisés comme système de lecture clinique (réactions subjectives versus objectives et la gravité y afférente³), les protocoles d'administration, les conditions et les préparations alimentaires qui sont utilisés lors des tests de provocation, les denrées alimentaires crues versus transformées, l'effet des cofacteurs (par ex. sport, alcool, médication), et la population concernée de patients (par ex. différences régionales, patrimoine génétique, etc.).

Arachide

Pour la modélisation des valeurs EDp, Taylor *et al.* (2014) et Remington (2013) ont combiné les valeurs seuils individuelles, à la fois d'adultes et d'enfants, pour les arachides afin d'avoir suffisamment de données de base. Même si les distributions pour les adultes et les enfants atteints d'une allergie aux

³ Une réaction allergique objective est caractérisée par au moins un symptôme qui peut être observé par un observateur clinique (par ex. vomissements, urticaire, éruptions cutanées, angio-oedème) alors qu'une réaction allergique subjective est définie comme l'apparition de symptômes (par ex. maux de ventre, maux de tête, picotements dans la gorge) qui ne sont pas observables au niveau clinique.

arachides divergeaient fortement, les enfants semblant en effet être plus sensibles aux arachides que les adultes, les valeurs ED05 et ED10 estimées ne se sont pas révélées significativement différentes. Puisque pour la déduction d'une dose de référence, l'accent premier est mis sur les valeurs ED plus conservatrices, on peut s'attendre à ce que lors d'une combinaison des deux séries de données, aussi bien les adultes que les enfants soient suffisamment protégés (Allen *et al.*, 2014; Remington, 2013). Klemans *et al.* (2015) ont fait une observation similaire et sont arrivés à la même conclusion.

Dans l'étude de Taylor *et al.* (2014) et de Remington (2013), les trois modèles statistiques semblaient être ajustés correctement aux données cumulatives (poolées). Pour chaque distribution statistique, il n'y a eu aucun chevauchement entre les intervalles de confiance à 95% des valeurs ED01, ED05 et ED10, ce qui illustre la qualité de la série de données « arachides ». Le modèle de Weibull a donné lieu aux estimations EDp les plus conservatrices mais s'écarte des données réelles et surestime la sensibilité de la population au niveau des doses inférieures de la distribution. C'est pourquoi, les auteurs proposent dans le cas des arachides d'utiliser les distributions log-normale et log-logistique pour la détermination d'une dose de référence pour la population. Pour les arachides, il y a suffisamment de données seuils individuelles disponibles afin d'utiliser la valeur ED01 comme dose de référence ou valeur seuil pour la population (Remington *et al.*, 2013).

La valeur ED10 modélisée par Ballmer-Weber *et al.* (2015) est basée sur les mêmes données de base que les valeurs EDp rapportées par Defernez *et al.* (2013 ; cité par l'EFSA, 2014), à savoir sur base de valeurs seuils individuelles pour des symptômes objectifs issues des études de cohorte paneuropéennes du projet EuroPrevall⁴. Ces valeurs ED10 sont d'un même ordre de grandeur que les valeurs ED10 qui ont été calculées par Taylor *et al.* (2014), Remington (2013) et Blom *et al.* (2013). La valeur ED10 de 2,8 mg de protéines correspond, sur base d'une teneur en protéines de 25%, à 11,2 mg d'arachide (poids sec) (voir facteurs de conversion à l'Annexe 2).

La valeur ED10 modélisée par Zhu *et al.* (2015) est inférieure à celles rapportées dans d'autres études (Annexe 1). Cette différence est probablement due au fait que l'ensemble de données considéré comportait également de données de patients présentant des symptômes subjectifs (comme par ex. syndrome d'allergie orale ou OAS), ce qui n'est pas le cas dans la plupart des autres études. Les valeurs ED10 de Zhu *et al.* (2015) sont similaires à l'ED10 de 0,52 mg de protéines que Blom *et al.* (2013) ont rapporté sur base des valeurs seuils individuelles pour des patients souffrant aussi bien de symptômes subjectifs qu'objectifs. Le fait que Zhu *et al.* (2015) aient exclu de l'analyse toutes les données censurées à droite peut constituer une raison supplémentaire de l'estimation inférieure de l'ED10.

Les valeurs EDp modélisées par Eller *et al.* (2012) pour les arachides (mais également pour le lait, les œufs et les noisettes) sur la base d'une distribution continue, log-normale des valeurs seuils pour des réactions objectives sont supérieures aux valeurs EDp rapportées par d'autres auteurs. La série de données comprenait toutefois des patients qui avaient déjà réagi à la plus faible dose d'arachides (mais également à la première dose de lait, d'œufs et de noisettes) et la plus faible dose administrée était relativement élevée par rapport aux autres études.

Lait

En raison de l'évolution naturelle de l'allergie au lait (environ 85% des enfants allergiques voient leur allergie au lait disparaître au cours de leur scolarité), les adultes souffrent plutôt rarement d'une allergie au lait.

Tout comme pour les arachides, on peut partir du principe que la série de données relative au lait sur laquelle sont basées les modélisations de Taylor *et al.* (2014) et Remington *et al.* (2013) est représentative étant donné la taille de la population allergique prise en compte, la bonne distribution des valeurs seuils individuelles et le fait que les données proviennent de plusieurs centres cliniques. Une faiblesse possible dans la série de données est le nombre limité d'adultes allergiques au lait. On peut toutefois supposer que les données reflètent bien les différents groupes d'âge de la population allergique au lait. Pour le lait aussi, les trois modèles statistiques sont relativement bien ajustés aux

⁴ Projet d'étude multidisciplinaire financé par l'UE sur « Les coûts de prévalence et la base de l'allergie alimentaire en Europe » (« The prevalence cost and basis of food allergy in Europe », 2009)

données cumulatives même si le modèle de Weibull a de nouveau présenté un certain écart au niveau des doses inférieures de la distribution. C'est pourquoi, Taylor *et al.* (2014) et Remington (2013) préfèrent les distributions log-normale et log-logistique pour la sélection de valeurs seuils pour le lait. L'étude comprenait suffisamment de valeurs seuils individuelles pour le lait afin d'utiliser la valeur ED01 pour la détermination d'une dose de référence pouvant être utilisée en vue d'une évaluation des risques.

Les valeurs ED10 estimées de Zhu *et al.* (2015) relatives au lait se trouvent entre les valeurs ED10 estimées de Taylor *et al.* (2014), Remington (2013), Defernez *et al.* (2013) et Blom *et al.* (2013) et celles d'Eller *et al.* (2012). Zhu *et al.* (2015) suggèrent que cela pourrait révéler des doses seuils substantiellement différentes pour différentes populations allergiques au lait.

Œuf

Tout comme pour le lait, la prévalence de l'allergie aux œufs chez les adultes est très faible car l'allergie disparaît chez une grande partie des enfants une fois qu'ils deviennent adultes.

Dans l'étude de Taylor *et al.* (2014) et de Remington (2013), le meilleur ajustement ainsi que les estimations les plus conservatrices ont également été observées pour le modèle de Weibull. C'est pourquoi, les trois distributions doivent être prises en compte pour la détermination d'une dose de référence pour l'évaluation de risques pour l'allergie aux œufs, en accordant un peu plus de poids à la distribution de Weibull. Étant donné que le nombre de patients pris en compte (206) se trouve juste à la limite pour que la valeur ED01 puisse être utilisée pour fixer une dose de référence, les auteurs recommandent d'utiliser la valeur ED01 et la limite inférieure de confiance à 95% des valeurs ED05 afin de déterminer une dose de référence appropriée pour l'évaluation des risques.

Lors des tests de provocation, l'on observe souvent des réactions plus graves - dont assez fréquemment l'anaphylaxie - aux œufs cuits ou au lait de vache chauffé en comparaison aux réactions à l'allergène cru. Des personnes allergiques qui ne peuvent pas tolérer des œufs ou du lait de vache présent dans des produits alimentaires chauffés peuvent avoir un phénotype plus grave et réagissent à des niveaux d'exposition plus faibles par rapport aux personnes qui tolèrent bien l'allergène cuit (Remington *et al.*, 2017).

Cependant, sur base d'une population de 352 enfants allergiques, aucun impact significatif de la cuisson n'a été observé sur les distributions de valeurs seuils individuelles pour les protéines d'œufs ou de lait de vache (Remington *et al.*, 2017). Cela implique que les personnes qui sont allergiques aux allergènes fortement chauffés n'ont probablement pas de dose déclenchante plus faible que les personnes allergiques qui tolèrent bien l'allergène dans des produits alimentaires réchauffés/cuits. Sur base de ces résultats, il semble donc acceptable d'utiliser les valeurs seuils existantes pour les œufs et le lait de vache pour l'évaluation des risques de ces allergènes dans les produits alimentaires cuits, tels que les tartes, même s'il est souhaitable d'avoir des données supplémentaires sur les personnes qui réagissent à de très faibles doses d'un allergène chauffé afin d'étayer davantage cette conclusion (Remington *et al.*, 2017).

Fruits à coque : noisette, noix, noix de cajou

Taylor *et al.* (2014) et Remington (2013) recommandent, pour la noisette, d'utiliser l'ED01 et la limite inférieure de confiance à 95% de l'ED05 pour la détermination d'une dose de référence car les 202 patients sur lesquels se base la modélisation sont probablement insuffisants pour ne considérer que l'ED01. Tout comme pour l'arachide, l'écart entre les distributions des doses seuils chez les enfants et chez les adultes a été vérifié pour la noisette. L'ED05 estimée variait entre 1,2 mg chez les enfants allergiques à la noisette et 4,0 mg chez les adultes, mais aucun écart statistique n'a été observé entre les deux populations. Ainsi, la combinaison des deux séries de données s'est avérée acceptable, en particulier pour les valeurs inférieures de la distribution (Allen *et al.*, 2014; Remington, 2013).

Blankestijn *et al.* (2017) ont modélisé une ED05 égale à 3,1 – 4,1 mg de protéines pour la noix. En général, les EDp modélisées pour la noix sont plus élevées (à l'exception des valeurs EDp rapportées

par Eller *et al.*, 2012) que celles rapportées pour la noisette, et indiquent que les personnes atteintes d'une allergie aux noix ne sont en général pas plus sensibles que les personnes atteintes d'une allergie aux noisettes (Blankestijn *et al.*, 2017). Les valeurs EDp pour la noix s'avèrent inférieures aux valeurs EDp modélisées pour la noix de cajou par Taylor *et al.* (2014), Remington (2013) et Blom *et al.* (2013), mais supérieures aux valeurs EDp rapportées pour la noix de cajou par van der Valk *et al.* (2016) (Annexe 1).

Les valeurs EDp modélisées pour la noix de cajou par van der Valk *et al.* (2016) sur base de symptômes objectifs (ED05 de 0,8-1,6 mg de protéines) sont inférieures d'un ordre de grandeur à celles modélisées par Taylor *et al.* (2014), Remington (2013) et Blom *et al.* (2013). Cependant, le nombre de patients sur lequel se basent les modélisations de Taylor *et al.* (2014), Remington (2013) et Blom *et al.* (2013) est relativement peu élevé (31 enfants).

Il est à noter que les données disponibles concernent toutes des enfants, alors qu'une allergie aux noix de cajou peut également survenir chez les adultes.

Les résultats relatifs aux noisettes, noix et noix de cajou indiquent que les valeurs EDp pour la noisette peuvent être envisagées comme alternative conservatrice (provisoire) pour l'évaluation des risques liés aux noix, noix de cajou et autres fruits à coque pour lesquels des doses seuils font défaut, jusqu'à ce que davantage de données soient disponibles sur les valeurs seuils pour renforcer l'analyse statistique (Blankestijn *et al.*, 2017 ; Remington, 2013). L'on part alors du principe que tous les autres fruits à coque présentent une réactivité similaire à celle de la noisette. À l'heure actuelle, il n'y aurait pas de rapports publiés ni de rapports cliniques anecdotiques qui suggèrent que les autres fruits à coque causeraient une réaction plus puissante (ou plus grave) que la noisette (Remington, 2013).

Soja

Les résultats de Taylor *et al.* (2014) et de Remington (2013) concernant le soja sont basés sur 51 provocations réalisées soit avec de la farine de soja, soit avec une préparation pour nourrissons à base de soja. Vu que les résultats sont basés sur un nombre insuffisant de patients allergiques au soja que pour pouvoir estimer une ED01 justifiée du point de vue statistique, il est recommandé d'utiliser la limite inférieure de confiance à 95% des valeurs ED05 pour la détermination d'une dose de référence. Certains patients allergiques au soja réagissent à certaines marques de lait de soja mais pourraient consommer de la farine de soja et d'autres formes de soja en toute sécurité (Taylor *et al.*, 2014). Ces patients, essentiellement des adultes et des enfants plus âgés, présentent une dose déclenchante minimale très basse vis-à-vis du soja sous forme de lait et semblent constituer un sous-ensemble de la population allergique au soja. Cet aspect doit toutefois être examiné plus en détail.

En d'autres termes, afin de parvenir à des mesures de maîtrise, il conviendrait idéalement de considérer la (les) forme(s) de l'ingrédient allergène. En ce qui concerne la présence de traces de soja par contamination croisée, les formes de soja le plus probablement utilisées sont la farine de soja, les concentrés de soja et les isolats de soja. Pour la détermination d'une dose de référence, Remington (2013) recommande dès lors de ne considérer que les personnes allergiques à la farine de soja. Une dose de référence ainsi établie offrirait, aux personnes allergiques au lait de soja, une protection suffisante à l'égard de ces formes de soja. Les personnes souffrant d'une allergie au lait de soja doivent alors bannir les produits contenant (ou susceptibles de contenir) du lait de soja.

Blé

En raison du nombre limité de données sur les patients allergiques au blé, Taylor *et al.* (2014) et Remington (2013) recommandent de considérer la limite inférieure de confiance à 95% de l'ED05 des 3 modèles statistiques pour déterminer une dose de référence.

Les valeurs EDp représentées à l'Annexe 1 se rapportent spécifiquement aux allergies alimentaires IgE-médiées et non à d'autres formes d'allergie alimentaire/de sensibilité pouvant être associées à chacune de ces denrées alimentaires.

Moutarde

Vu le faible nombre de points de données individuels disponibles, Remington (2013) recommande de considérer la limite inférieure de confiance à 95% de l'ED05, modélisé sur base des 3 distributions, pour pouvoir déduire une dose de référence pour la moutarde.

En comparaison avec les autres allergènes, des valeurs EDp relativement basses sont rapportées pour la moutarde (de même que pour les œufs).

Lupin

Remington (2013) recommande de ne pas considérer les valeurs EDp qui ont été modélisées via la distribution de Weibull car cette distribution représente probablement une surestimation de la sensibilité générale de la population allergique au lupin, ce en raison du nombre insuffisant de données relatives à de faibles doses de lupin. La détermination de la limite de confiance inférieure à 95% de l'ED05 via les modélisations log-logistique et log-normale doit être envisagée afin d'établir une dose de référence pour le lupin.

Graines de sésame

Pour les graines de sésame également, les études mentionnées à l'Annexe 1 sont basées sur un nombre insuffisant de patients que pour baser la dose de référence sur l'ED01, et il convient donc de considérer la limite inférieure de confiance à 95% de l'ED05 (Remington, 2013).

La valeur LOAEL la plus basse qui est reprise dans l'étude de Dano *et al.* (2015) varie entre 1,0 et 2,4 mg de protéines de graine de sésame. Sur base d'un poids de 3,2 mg pour une graine de sésame (0,544 mg de protéines), cela correspond à environ 2 à 4,4 graines de sésame (Dano *et al.*, 2015).

Crevette

Parmi les allergènes considérés à l'Annexe 1, c'est la crevette qui est associée aux valeurs EDp les plus élevées. Les séries de données de patients considérées pour la modélisation des valeurs EDp de la crevette concernent toutefois essentiellement des adultes. En outre, les données sont insuffisantes pour vérifier si une valeur seuil applicable à la crevette pourrait aussi être appliquée à d'autres crustacés tels que le homard et le crabe. Vu les données limitées, Taylor *et al.* (2014) et Remington (2013) recommandent de baser la dose de référence sur la limite inférieure de confiance à 95% de l'ED05.

Les valeurs ED figurant à l'Annexe 1 sont basées sur des doses seuils établies sur base de symptômes objectifs. Si des symptômes subjectifs étaient également pris en considération, des valeurs EDp beaucoup plus basses seraient modélisées. Ainsi, la valeur ED10 élevée de 2504 mg de protéines de crevette modélisée par Ballmer-Weber *et al.* (2015) sur base de symptômes objectifs, est plus de 100 fois supérieure à l'ED10 de 10,4 mg de protéines obtenue lorsque toutes les doses seuils, et donc aussi celles basées sur des symptômes subjectifs, sont prises en considération.

Poisson & céleri

Aussi bien pour le poisson que pour le céleri, les données de tests de provocation disponibles dans l'étude de Taylor *et al.* (2014) et de Remington (2013) étaient insuffisantes que pour modéliser des EDp suffisamment fiables du point de vue statistique.

Ballmer-Weber *et al.* (2015) et Defernez *et al.* (2013, cités par l'EFSA, 2014) ont modélisé, sur base d'études européennes de provocation, une ED10 de 25,8-32,6 mg de protéines pour le poisson et de 1,6-2,8 mg de protéines pour le céleri.

4.2.1.2. Doses de référence VITAL®

Le système « Voluntary Incidental Trace Allergen Labeling » (VITAL®) a été mis au point en 2007 par l'office des allergènes de l'industrie alimentaire australienne (« Allergen Bureau ») dans le but

d'instaurer une base transparente et formelle pour l'application de l'étiquetage de précaution (PAL). Une caractéristique importante du système était le développement de la matrice VITAL[®], dans laquelle des niveaux d'action ont été définis pour les aliments allergènes jugés importants. Les niveaux d'action initiaux VITAL[®] étaient basés sur des doses minimales de provocation (exprimées en dose de protéine d'aliment allergène) et sur une taille de portion supposée de 5 g. Les données disponibles sur les doses minimales de provocation étant relativement limitées, un facteur d'incertitude 10 a été appliqué afin de pouvoir garantir des niveaux d'action suffisamment conservateurs.

Avec l'accroissement des données disponibles et des connaissances sur les valeurs seuils et l'évaluation des risques relatifs aux allergènes, les niveaux d'action VITAL[®] ont été révisés, avec pour résultat le VITAL[®] 2.0. Dans le cadre du VITAL[®] 2.0, une dose de référence est donnée pour 11 allergènes, variant de 0,03 mg pour la protéine d'œuf à 10 mg pour la protéine de crevette (Tableau 1). Ces doses de référence sont basées soit sur l'ED01 (pour l'arachide, le lait de vache), soit sur la limite inférieure de confiance à 95% de l'ED05 (pour le blé, le soja, la noix de cajou, la crevette, les graines de sésame, la moutarde et le lupin), soit sur les deux (œuf, noisette), telles que rapportées par Taylor *et al.* (2014) et Remington (2013) (voir Annexe 1). En raison du nombre insuffisant de données individuelles relatives à la valeur seuil pour le poisson, le céleri et les fruits à coque autres que la noisette et la noix de cajou, aucune dose de référence n'a pu être déduite pour ces allergènes (Taylor *et al.*, 2014 ; Australian Allergen Bureau, 2011).

Étant donné qu'il n'existe pas de base biologique pour faire la distinction entre les modèles, le choix entre les modèles log-logistique, log-normal et Weibull – lesquels correspondent de manière similaire les valeurs seuils cliniques réelles – a été basé sur l'opinion d'experts. Au lieu de choisir un seul modèle comme base pour la dose de référence, en cas de petits écarts entre les valeurs ED-p prédites, plusieurs modèles ont contribué à la déduction de la dose de référence moyenne finale (Remington, 2013).

4.2.1.3. Doses de référence de la NVWA

En raison de l'absence d'informations sur la manière dont les doses de référence ont été déduites dans le cadre du système VITAL[®], le BuRo a conseillé à la NVWA d'utiliser temporairement des doses de référence plus basses et plus conservatrices (Tableau 1). Les doses de référence proposées sont, pour la majorité des allergènes, inférieures d'un facteur 10 aux doses de référence VITAL[®] 2.0 et, pour un certain nombre d'allergènes, elles reviennent dans la pratique à une « tolérance zéro » (c'est-à-dire en deçà des concentrations détectables) (NVWA, 2016).

Les doses proposées sont basées sur les valeurs ED01 les plus basses, publiées par Remington (2013) et Taylor *et al.* (2014), à savoir les valeurs ED01 qui ont été déterminées via la modélisation de Weibull (Annexe 1). Toutefois, en comparaison avec le modèle log-normal et log-logistique, le modèle de Weibull s'est avéré, pour la plupart des allergènes (arachide et lait, en particulier), ne pas être bien ajusté aux points de données réels dans la région inférieure de la distribution, c'est-à-dire là où les doses de référence sont déduites, et être relativement conservateur (Taylor *et al.*, 2014 ; Remington, 2013 ; voir 4.2.1.1).

4.2.1.4. Proposition de doses de référence

Bien que la sélection d'une ED05, ou même d'une ED01, puisse donner l'impression qu'un grand nombre de réactions allergiques sont encore susceptibles de survenir, cela ne sera pas nécessairement le cas dans la pratique. Il faut en effet garder à l'esprit que les doses seuils individuelles sur lesquelles se base la modélisation d'une EDp, sont généralement les doses les plus basses auxquelles des personnes commencent à percevoir une réaction. Cette réaction sera dans la plupart des cas une réaction objective et modérée, si bien que l'on peut supposer que la population allergique sera protégée contre des réactions plus graves (Hattersley *et al.*, 2014).

En outre, il ressort d'une étude réalisée par Hourihane *et al.* (2017) que le choix d'une valeur ED01 comme dose de référence est probablement très conservateur. Lors d'une administration unique, par voie orale, de 1,5 mg de protéines d'arachide (c.-à-d. l'ED05) à une population sensible, il s'est avéré que seulement 8 des 378 enfants testés (c.-à-d. 2,1%) présentaient des symptômes objectifs y associés. Il s'agissait à chaque fois d'une réaction bénigne, suite à laquelle seulement 4 enfants ont dû recevoir des antihistaminiques par voie orale, et aucun de l'épinéphrine.

C'est la raison pour laquelle le Comité scientifique ne propose pas l'ED01, mais bien la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de l'ED05, comme dose de référence pour l'évaluation des risques liés aux allergènes. Cette dose offre, selon toute vraisemblance, une protection suffisante pour 97 à 98% de la population sensible (Taylor *et al.*, 2014).

Les doses de référence proposées, sélectionnées sur base des données de la littérature fournies à l'Annexe 1 (indiquées en rouge), sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1. Doses de référence proposées (mg de protéine d'aliment allergène) et expression de ces doses en mg de protéine d'aliment allergène/kg de produit, sur base d'une prise d'un snack de 25g (portion 1) ou d'un repas de 400g (portion 2)

Allergène	Doses de référence (mg de protéine d'aliment allergène)			[allergène] sur base de la dose de référence proposée (mg de protéine d'aliment allergène/kg)		LOQ analytique ^(b) (mg de protéines/kg)
	VITAL [®] 2.0	NVWA	Dose de référence proposée ^(a)	portion 1 = 25g	portion 2 = 400g	
Arachide	0,2	0,015	1,1	44,0	2,8	0,3 - 0,6
Lait	0,1	0,016	1,2	48,0	3,0	0,4 - 2,5
Œuf	0,03	0,0043	0,3	12,4	0,8	0,3 - 0,5
Noisette	0,1	0,011	0,5	20,0	1,3	0,4 - 0,5
Noix	0,1		0,5	20,0	1,3	0,3
Noix de cajou	0,1	1,4	0,6	24,0	1,5	0,4 - 0,5
Autres fruits à coque	0,1		0,5	20,0	1,3	0,1 - 0,5
Soja	1	0,078	2,9	116,0	7,3	2,5
Blé (céréales contenant du gluten)	1	0,14	1,3	52,0	3,3	8,3
Moutarde	0,05	0,022	0,1	4,0	0,3	0,3
Lupin	4	0,83	4,5	180,0	11,3	0,5 - 1
Sésame	0,2	0,1	0,4	16,0	1,0	0,4 - 0,5
Crevettes	10	3,7	12,1	484,0	30,3	0,5
Autres crustacés	-	-	-	-	-	4,6
Mollusques	-	-	-	-	-	-
Poisson	0,1	-	-	-	-	0,7 ^(c)
Céleri	-	-	-	-	-	-

^(a) limite inférieure de confiance à 95% de l'ED05 ; voir Annexe 1 ; ^(b) valeur indicative, voir tableau Annexe 3 ; ^(c) dépendant du type de poisson, ici pour le cabillaud

Lors de la sélection de la dose de référence, la préférence a été donnée à une distribution cumulative des doses, la valeur la plus basse pour la limite inférieure de confiance à 95% de l'ED05 ayant été

obtenue dans l'étude basée sur le plus grand nombre de patients et via la modélisation log-logistique ou log-normale. Des exceptions sont l'œuf et la noisette. Concernant l'œuf, Taylor *et al.* (2014) et Remington (2013) – dont les études ont servi de base pour la sélection de la valeur de référence proposée pour l'œuf - indiquent que pour l'œuf, le meilleur ajustement a été obtenu avec le modèle de Weibull et que, pour la détermination d'une dose de référence pour l'évaluation des risques liés à l'allergène de l'œuf, un peu plus de poids peut être accordé à la distribution de Weibull (voir point 4.2.1.1). Etant donné que, d'après les données disponibles, les valeurs ED_p pour la noisette peuvent être considérées comme alternatives conservatrices (provisoires) pour l'évaluation des risques liés aux fruits à coque, et pour lesquels des doses seuils font défaut (voir 4.2.1.1), le Comité préfère la valeur inférieure de la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % obtenue par le modèle Weibull. Pour les allergènes des crustacés (à l'exception de crevette), des mollusques, du poisson et du céleri, il n'existe pas à l'heure actuelle de base scientifique pour la modélisation de valeurs ED_p suffisamment basses, et par conséquent il est impossible de déduire une dose de référence.

Afin de vérifier si les doses de référence proposées (c.-à-d. mg de protéines) peuvent être détectées dans la pratique (c.-à-d. mg de protéines/kg de produit), les doses de référence du **Tableau 1** ont été transposées en une teneur en allergène sur base d'un scénario de prise d'un snack (portion = 25 g) et d'un scénario de prise d'un repas (portion = 400 g). Cette teneur en allergène correspond à la dose d'allergène à laquelle une personne sensible peut être exposée au cours d'un repas et pour laquelle, sur base de la dose de référence proposée, un risque ne peut être exclu. La comparaison de ces teneurs en allergène avec les limites de quantification (LOQ) des méthodes d'analyse utilisées par le Laboratoire belge de référence (LNR) pour les allergènes (c.-à-d. le CER et l'ILVO) (tableau Annexe 3), montre que les quantités d'allergène sont en théorie détectables, à l'exception du blé (les céréales contenant du gluten) dans le cas d'une grande portion (voir plus loin).

En ce qui concerne les allergènes du lait, l'on observe que certaines méthodes d'analyse détectent les protéines du lait en général, tandis que d'autres méthodes analysent la caséine ou spécifiquement la β -lactoglobuline. Sur base d'une teneur moyenne de 3,3 g de protéines, dont 2,6 g de caséine et 0,3 g de β -lactoglobuline, dans 100 ml de lait, il convient, en cas d'analyse de la caséine uniquement, de multiplier la dose de référence par un facteur 0,8 et, en cas d'analyse de la β -lactoglobuline uniquement, par un facteur de 0,09.

Bien qu'il ne soit pas explicitement mentionné dans la question, le **Tableau 1** présente également une dose de référence pour le blé. Les protéines de blé sont constituées de différentes protéines, dont environ 60% de gluten (c.-à-d. gliadine et gluténine) (Žilić *et al.*, 2011). L'allergie au blé se distingue de l'intolérance au gluten ou maladie cœliaque. La maladie cœliaque est une affection auto-immune qui touche l'individu tout au long de sa vie et qui est causée par le gluten et d'autres protéines similaires de stockage, présentes non seulement dans le blé mais aussi dans le seigle et l'orge, par exemple. Contrairement à une allergie, les anticorps IgE ne jouent ici aucun rôle, c'est une autre partie du système immunitaire qui est impliquée. Chez les patients atteints de la maladie cœliaque, la muqueuse des intestins est affectée, ce qui occasionne une mauvaise absorption des nutriments. Cette maladie est essentiellement de nature chronique et se traduit par divers troubles. Pour la mention « sans gluten » apposée sur l'étiquette, la réglementation impose une limite de 20 mg de gluten/kg. Cependant, cela peut conduire à une certaine confusion pour les personnes allergiques aux céréales. A titre d'illustration ; l'application de cette limite sur une portion de la taille d'un snack (25 g), correspond à une dose de 0,5 mg de gluten ou d'environ 0,8 mg de protéines de blé. En d'autres termes, sur base de la dose de référence pour le blé de 1,3 mg de protéine du blé, la majorité des personnes souffrant d'une allergie au blé IgE-médiée seraient protégées en sélectionnant ces snacks sans gluten. Néanmoins, en considérant une portion de 400 g (par exemple, des lasagnes utilisant de la farine dans la préparation de la sauce blanche), la limite de 20 mg de gluten/kg correspond à une dose de 8 mg de gluten ou d'environ de 13,3 mg de protéines de blé. Dans ce cas, le choix d'un produit avec la mention « sans gluten » implique un risque pour les personnes souffrant d'une allergie au blé,

et par extension pour les personnes allergiques aux céréales. Il est obligatoire de mentionner sur l'étiquette toutes céréales contenant du gluten présentes comme ingrédient dans le produit.

4.2.2. Taille de la portion

Vu qu'une allergie alimentaire est une réaction aiguë à l'ingestion d'un aliment, l'évaluation des risques doit être basée sur les données de consommation d'une seule prise d'aliments ou d'un seul repas. La taille de cette portion doit être la plus grande qui puisse être supposée (95^e percentile ou consommation P95 lors d'une prise d'aliments), de sorte qu'une certaine marge de sécurité soit prise en compte même pour les personnes qui consomment une grande quantité de l'aliment. Un exemple de telles portions est donné par Bolin (2015) pour la population suédoise. Pour la population belge, des données sont disponibles dans l'enquête de la consommation alimentaire menée en 2014 par l'Institut Scientifique de la Santé Publique. En l'absence de données de consommation, la portion équivalente au conditionnement du produit peut être utilisée.

5. Incertitudes

Comme déjà illustré au point 4.2.1.1, la déduction de doses de référence sur base d'une EDp s'accompagne de différentes incertitudes. Ces incertitudes concernent principalement l'ensemble de données sur lesquelles repose la modélisation des EDp, les facteurs qui affectent le potentiel allergène d'un aliment particulier (par ex. le degré de transformation, la matrice alimentaire, des influences du patient ...) et la gravité correspondante de la réaction allergique (voir ci-dessous). En tenant compte de ces incertitudes, on peut néanmoins supposer que, sur base des informations disponibles, les doses de référence proposées sont suffisamment conservatrices pour protéger la majorité (97 à 98%) des consommateurs allergiques.

Série de données sous-jacente pour la modélisation de l'EDp :

Les valeurs EDp modélisées sont influencées par le nombre de patients considérés dans la série de données sous-jacente, par le projet d'étude et par le matériel (matrice) de provocation utilisé(e) et/ou le scénario de dosage appliqué dans le cadre du protocole de provocation. Afin de disposer de suffisamment de données, les études ne font généralement pas de distinction entre les différentes formes possibles d'administration de l'allergène, et les valeurs seuils individuelles des enfants et des adultes sont regroupées. Bien qu'une certaine variabilité ait été observée entre les distributions des doses chez les adultes et chez les enfants pour l'arachide et la noisette par exemple (Klemans *et al.*, 2015 ; Allen *et al.*, 2014), les ED01 et ED05 estimées servant de base pour la détermination de la dose de référence, étaient comparables. La combinaison des deux séries de données s'avère acceptable, en particulier pour les valeurs inférieures de la distribution sur lesquelles se base la détermination des doses de référence.

Différentes séries de données sur lesquelles se base la modélisation de l'EDp concernent uniquement, ou essentiellement, des enfants. On peut supposer que les enfants sont en général plus sensibles. En outre, la prévalence de certaines allergies est très faible chez les adultes en raison du fait que certaines allergies peuvent disparaître à l'âge adulte (p.ex. lait, œuf).

Bien que le nombre de personnes soumises à un test de provocation dans la série de données pour la modélisation de l'EDp pour l'arachide, l'œuf, le lait et la noisette semble suffisant pour obtenir des résultats robustes, des données complémentaires sont tout de même nécessaires concernant les valeurs seuils individuelles pour la majorité des allergènes relevant du règlement « INCO ».

Effet de la transformation sur les allergènes :

La transformation des denrées alimentaires est susceptible de modifier les propriétés allergènes des protéines présentes dans les aliments.

En général, la transformation d'aliments ne va pas éliminer le potentiel allergène de ces aliments mais, dans certains cas, la transformation (p.ex. fermentation, hydrolyse) peut réduire l'allergénicité de manière telle qu'aucun symptôme ne sera déclenché (Verhoeckx *et al.*, 2015).

La plupart des tests de provocation sont réalisés à l'aide d'aliments modèles, conçus pour maximiser la « disponibilité biologique » de l'allergène à tester. Dans la pratique, les allergènes contenus dans les produits alimentaires peuvent présenter une moindre disponibilité en raison des effets induits par la transformation de ces aliments, telle que la cuisson, et des interactions entre l'allergène et les constituants de la matrice alimentaire, tels que les graisses (Hattersley *et al.*, 2014).

Gravité de la réaction :

Un élément important dans l'évaluation des risques et les mesures de maîtrise des risques qui en découlent, est la gravité de la réaction à une certaine dose d'allergène. La quantité limitée de données sur la relation entre dose et gravité demeure une lacune importante pour pouvoir caractériser le risque d'exposition à un allergène. Jusqu'à présent, seules des informations limitées sont disponibles quant à la relation entre les données de provocation aux aliments et les réactions cliniques qui surviennent dans la vie quotidienne. Dans le cadre d'un test de provocation, les patients sont suivis de près lors d'une provocation à faible dose; dès qu'une réaction se manifeste clairement (généralement lorsque des symptômes objectifs surviennent), la provocation est stoppée et le patient reçoit un traitement (si nécessaire). De manière analogue, il n'existe pas de relation manifeste entre la dose déclenchante minimale et la gravité d'une réaction. Toutefois, lorsque les données en matière de dose seuil proviennent d'une population représentative, on peut supposer que ces facteurs auront une influence minimale sur la distribution des doses seuils proprement dite (Crevel *et al.*, 2014). En outre, il a été démontré qu'avec une ED05 de 1,5 mg pour l'arachide, moins de 5% de la population testée présentait une réaction ; de plus, la réaction observée étant « modérée » (Hourihane *et al.*, 2017). Enfin, il est à noter que les réactions observées lors des tests de provocation sont susceptibles d'être influencées par des doses préalables via l'application de l'escalade des doses. Dans la vie de tous les jours, les doses seuils et réactions subséquentes peuvent également être influencées par différents facteurs, tels que le sport, la présence d'une infection, le stress, etc.

6. Points d'attention

Dans le cadre du suivi ou du contrôle du respect de l'étiquetage des allergènes, un certain nombre de points d'attention doivent être pris en compte en matière de détection. Bien que des méthodes de détection avec une bonne sensibilité et sélectivité à l'égard de différents allergènes alimentaires aient déjà été développées et commercialisées (méthodes basées sur la liaison protéique, la détection de fragments d'ADN spécifique pour un ingrédient et méthodes physico-chimiques), ces méthodes sont toujours sujettes à une grande variabilité et à des imprécisions causées notamment par des effets de la matrice (p.ex. interférence avec d'autres composants, rendement de l'extraction), par l'échantillonnage (p.ex. distribution hétérogène – voir ci-dessous), par une utilisation non uniforme des étalons et unités, etc. Ces points d'attention sont abordés plus en détail dans l'avis 18-2013 du SciCom (SciCom, 2013).

Distribution ponctuelle ou disséminée :

Les allergènes présents de manière accidentelle via contamination croisée peuvent l'être soit de manière disséminée (répartition plus ou moins homogène dans le lot de produits), soit de manière très sporadique, sous forme de particules « localisées » (répartition hétérogène, p.ex. graines de sésame). Cela a des implications tant au niveau de l'impact sur la santé (en une seule bouchée, une quantité importante de protéines allergènes pourrait être ingérée) qu'au niveau de l'analyse.

7. Conclusions

Le Comité scientifique propose de baser la dose de référence pour les allergènes (qui doivent être déclarés sur l'étiquette des aliments), sur la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la valeur seuil de la population ED05 qui est rapportée dans la littérature scientifique. Sur base des informations disponibles et en tenant compte des incertitudes, l'on peut supposer que de telles doses de référence sont suffisamment conservatrices afin de protéger la majorité (97 à 98%) des consommateurs allergiques. Ainsi, une dose de référence comprise entre 0,1 et 0,6 mg de protéines est proposée pour la moutarde, les œufs, le sésame, les noix, noix de cajou et autres fruits à coque ; entre 1,1 et 1,3 mg de protéines pour l'arachide, le lait, la noisette et le blé ; de 2,9 mg de protéines pour le soja ; de 4,5 mg de protéines pour le lupin et de 12,1 mg de protéines pour la crevette. Comme il n'y a pour l'instant pas suffisamment de valeurs seuils cliniques disponibles pour le poisson et le céleri afin d'en déduire une valeur seuil pour la population, il est recommandé, en attendant de disposer de plus de données, de mettre provisoirement la dose de référence au même niveau que la limite de détection pour ces allergènes.

Les doses de référence proposées et les valeurs seuils indiquées pour la population sont de nature « temporaire » et doivent être considérées comme un point de départ. Elles sont basées sur les connaissances actuelles, qui vont continuer d'être développées et affinées. En d'autres termes, il est recommandé d'actualiser les doses de référence proposées lorsque des résultats complémentaires seront disponibles.

Les informations fournies dans le présent avis s'inscrivent dans le cadre de la maîtrise du risque susceptible de se poser suite à la présence d'allergènes dans les denrées alimentaires. Indépendamment du contrôle de la présence potentielle d'allergènes non spécifiés sur l'étiquette, les doses de référence proposées ne concernent en principe pas les allergènes qui ont été ajoutés à titre d'ingrédients dans des produits alimentaires, vu que ces allergènes font partie de la recette du produit et que la législation impose leur indication sur les étiquettes. Les doses de référence proposées ne peuvent pas non plus être utilisées comme base pour affirmer qu'un produit est « exempt » d'un allergène spécifique.

Enfin, le Comité tient à attirer l'attention sur le fait que l'utilisation d'un étiquetage d'avertissement ou de précaution devrait être liée à un risque réel basé sur le processus de fabrication appliqué et décrit dans le contexte du système HACCP – 'Hazard Analysis and Critical Control Points' et qu'un tel étiquetage ne peut pas se substituer aux bonnes pratiques de production ni être utilisé comme mesure standard de prévention.

Pour le Comité scientifique,
Le Président,

Prof. Dr. E. Thiry (Sé.)
Bruxelles, le 24/11/2017

Références

Allen K.J., Remington B.C., Baumert J.L., Crevel R.W., Houben G.F., Brooke-Taylor S., Kruizinga A.G. & Taylor S.L. (2014). Allergen reference doses for precautionary labeling (VITAL 2.0): Clinical implications. *J. Allergy Clin. Immunol.* 133(1), 156-64.

Australian Allergen Bureau. (2011). Summary of the VITAL Scientific Expert Panel Recommendations (p. 8). <http://allergenbureau.net/wp-content/uploads/2013/11/VSEP-Summary-Report-Oct-2011.pdf>

Ballmer-Weber B.K., Lidholm J., Fernández-Rivas M., Seneviratne S., Hanschmann K.-M., Vogel L., Bures P., Fritsche P., Summers C., Knulst A.C., *et al.* (2015). How much is too much? Threshold dose distributions for 5 food allergens. *Allergy* 70(4), 391-407.

Blankestijn M. A., Remington B. C., Houben G.F., Baumert J. L., Knulst A. C., Blom W. M., Klemans R. J.B., & Taylor S. L. (2017). Threshold dose distribution in walnut allergy. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 5(2), 376-380.

Blom W.M., Vlieg-Boerstra B.J., Kruizinga A.G., van der Heide S., Houben G.F. & Dubois A.E. (2013). Threshold dose distributions for 5 major allergenic foods in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 131, 172-179.

Bolin Y. S. (2015). Undeclared milk, peanut, hazelnut or egg - guide on how to assess the risk of allergic reactions in the population (p. 24). <https://www.livsmedelsverket.se/globalassets/rapporter/2015/rapport-17-riskvarderingsguide-allergener.pdf>

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

Crevel R., Baumert J., Luccioli S., Baka A., Hattersley S., Hourihane J., Ronsmans S., Timmermans F., Ward R. & Chung Y.-j. (2014). Translating reference doses into allergen management practice: Challenges for stakeholders. *Food and Chemical Toxicology* 67, 277-287.

Dano D., Remington B.C., Astier C., Baumert J.L., Kruizinga A.G., Bihain B.E., Taylor S.L. & Kanny G. (2015). Sesame allergy threshold dose distribution. *Food and Chemical Toxicology* 83, 48-53.

EFSA (2014). Scientific Opinion of the EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) on the evaluation of allergenic foods and food ingredients for labelling purposes. *EFSA Journal* 12(11):3894. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3894>

Eller E., Hansen T. K. & Bindslev-Jensen C. (2012). Clinical thresholds to egg, hazelnut, milk and peanut: results from a single-center study using standardized challenges. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 108, 332-336.

Hattersley S., Ward R., Baka & Crevel R.W. (2014). Advances in the risk management of unintended presence of allergenic foods in manufactured food products – An overview. *Food and Chemical Toxicology* 67, 255–261.

Hefle S.L., Furlong T.J., Niemann L., Lemon-Mule H., 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.* 120,171-176.

Hourihane J.O., Allen K.J., Shreffler W.G., Dunngalvin G., Nordlee J.A., Zurzolo G.A., Dunngalvin A., Gurrin L.C., Baumert J.L. & Taylor S.L. (2017). Peanut Allergen Threshold Study (PATS): Novel single-dose oral food challenge study to validate eliciting doses in children with peanut allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 139(5), 1583-1590.

Klemans R.J., Blom W.M., van Erp F.C., Masthoff L.J., Rubingh C.M., van der Ent C.K., Buijnzeel-Koomen C.A., Houben G.F., Pasmans S.G., Meijer Y. & Knulst A.C. (2015). Objective eliciting doses of peanut-allergic adults and children can be combined for risk assessment purposes. *Clin. Exp. Allergy* 45(7), 1237-1244.

NVWA (2016). Bureau voor Risicobeoordeling & Onderzoeksprogrammering (BuRo): Advies over allergenen in voedingsmiddelen. <https://www.nvwa.nl/onderwerpen/etikettering-van-levensmiddelen/documenten/risicobeoordeling/diversen/archief/2016m/allergenen-in-voedingsmiddelen-2016-pdf>

Remington B. C., Westerhout J., Campbell D. E. & Turner P. J. (2017). Minimal impact of extensive heating of hen's egg and cow's milk in a food matrix on threshold dose-distribution curves. *Allergy* 2017, 1–4.

Remington B. C. (2013). Risk assessment of trace and undeclared allergens in processed foods. Dissertations & Theses in Food Science and Technology, Paper 32. University of Nebraska-Lincoln (p. 300). <http://digitalcommons.unl.edu/foodscidiss/32>

SciCom (2013). Avis 18-2013 : Détection des allergènes alimentaires. <http://www.favv-afsc.fgov.be/comitescientifique/avis/rechercher/>

SciCom (2006). Avis 37-2006 : La présence d'allergènes dans les denrées alimentaires. <http://www.favv-afsc.fgov.be/comitescientifique/avis/rechercher/>

Taylor S.L., Baumert J.L., Houben G.F., Crevel R.W.R., Brooke-Taylor S., Allen K.J., The Allergen Bureau of Australia & New Zealand, & Houben G. (2014). Establishment of reference doses for residues of allergenic foods: report of the VITAL expert panel. *Food Chem. Toxicol.* 63, 9-17.

van der Valk J.P., van Wijk G., Baumert J.L., Nordlee J.A., Vlieg-Boerstra B.J., de Groot H., Dubois A.E. & de Jong N.W. (2016). Threshold dose distribution and eliciting dose of cashew nut allergy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 117, 703-727.

Verhoeckx K., Vissers Y., Baumert J., Faludi R., Feys M., Flanagan S., Herouet-Guicheney C., Holzhauser T., Shimojo R., van der Bolt N., *et al.* (2015). Food processing and allergenicity. *Food and Chemical Toxicology* 80, 223-240.

Zhu J., Pouillot R., Kwegyir-Afful E. K., Luccioli S. & Gendel S. M. (2015). A retrospective analysis of allergic reaction severities and minimal eliciting doses for peanut, milk, egg, and soy oral food challenges. *Food and Chemical Toxicology* 80, 92-100.

Žilić S., Barać M., Pešić M., Dodig D. & Ignjatović-Mićić D. (2011). Characterization of proteins from grain of different bread and durum wheat genotypes. *Int. J. Mol. Sci.* 12(9), 5878–5894.

Présentation du Comité scientifique de l'AFSCA

Le Comité scientifique est un organe consultatif de l'Agence fédérale belge pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire (AFSCA), qui rend des **avis scientifiques indépendants** en ce qui concerne l'évaluation et la gestion des risques dans la chaîne alimentaire, et ce sur demande de l'administrateur délégué de l'AFSCA, du ministre en charge de la sécurité alimentaire ou de sa propre initiative. Le Comité scientifique est soutenu d'un point de vue administratif et scientifique par la Direction d'encadrement de l'Agence pour l'évaluation des risques.

Le Comité scientifique est composé de 22 membres, nommés par arrêté royal sur base de leur expertise scientifique dans des domaines liés à la sécurité de la chaîne alimentaire. Lors de la préparation d'un avis, le Comité scientifique peut faire appel à des experts externes qui ne sont pas membres du Comité scientifique. Tout comme les membres du Comité scientifique, ces experts externes doivent être en mesure de travailler en toute indépendance et impartialité. Afin de garantir l'indépendance des avis, les conflits d'intérêts potentiels sont gérés en toute transparence.

Les avis sont basés sur une évaluation scientifique de la question. Ils expriment le point de vue du Comité scientifique, qui est adopté par consensus sur la base de l'évaluation des risques et des connaissances existantes en la matière.

Les avis du Comité scientifique peuvent comprendre des **recommandations** pour la politique de contrôle de la chaîne alimentaire ou pour les parties intéressées. Le suivi des recommandations stratégiques relève de la responsabilité des gestionnaires de risques.

Les questions portant sur un avis peuvent être adressées au secrétariat du Comité scientifique : Secretariat.SciCom@afsca.be.

Membres du Comité scientifique

Le Comité scientifique se compose des membres suivants :

S. Bertrand, M. Buntinx, A. Clinquart, P. Delahaut, B. De Meulenaer, N. De Regge, S. De Saeger, J. Dewulf, L. De Zutter, M. Eeckhout, A. Geeraerd, L. Herman, P. Hoet, J. Mahillon, C. Saegerman, M.-L. Scippo, P. Spanoghe, N. Speybroeck, E. Thiry, T. van den Berg, F. Verheggen, P. Wattiau

Conflits d'intérêts

Aucun conflit d'intérêts n'a été signalé.

Remerciements

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

Composition du groupe de travail

Le groupe de travail était composé des membres suivants :

Membres du Comité scientifique :	B. De Meulenaer (rapporteur), P. Delahaut, M.-L. Scippo
Experts externes :	M. De Loose (ILVO), N. Gillard (CER Groupe), H. Lapeere (UGent), B. Dezfoulian (CHU Liège)
Gestionnaire de dossier :	W. Claeys

Les activités du groupe de travail ont été suivies par les membres suivants de l'administration (à titre d'observateurs) : L. Rasschaert (AFSCA).

Cadre légal

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

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

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

Disclaimer

Le Comité scientifique se réserve à tout moment le droit de modifier cet avis dans le cas où de nouvelles informations et données seraient mises à sa disposition après la publication de la présente version.

Annexe 1. Doses de référence VITAL® 2.0 et NVWA (2016) et valeurs seuils pour la population (en mg de protéine d'aliment allergène) mentionnées dans la littérature pour les principaux allergènes alimentaires

Les doses de référence proposées par le Comité scientifique sont indiquées en rouge.

Allergène	Valeurs de référence existantes VITAL® 2.0 [NVWA]	# patients (symptômes objectifs)	ED ₀₁	limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de l'ED ₀₅	ED ₀₅	ED ₁₀	modèle	Réf.
Arachide	0,2 [0,015]	750 (poolés) ^(a)	0,13	Nnd ^(b)	1,4	4,1	Log-logistique	Taylor <i>et al.</i> , 2014; Remington, 2013
			0,1 ^(c)	-	-	-		
			0,28	1,1	1,5	3,8	Log-normal	
			0,22 ^(c)	-	-	-		
		257 (princip. enfants)	0,015	Nnd	0,5	2,3	Weibull	
			-	-	-	0,7	Log-normal	Zhu <i>et al.</i> , 2015
		362 (poolés)	-	-	-	0,4	Weibull	
			-	2,99 ^(c)	5,08 ^(c)	10,8 ^(c)	Log-logistique / log-normal	Klemans <i>et al.</i> , 2015
		135 (princip. enfants)	0,15	0,7	1,56	4,42	Weibull	Blom <i>et al.</i> , 2013
		149 (princip. enfants)	-	13,0	18,9	32,9	Log-normal	Eller <i>et al.</i> , 2012
5 (princip. enfants)	-	-	-	2,8	Log-normal	Ballmer-Weber <i>et al.</i> , 2015		
51 (poolés)	-	-	-	2,8-6,6	Log-logistique / log-normal / Weibull ^(d)	Defernez <i>et al.</i> , 2013 ^(d)		
Lait	0,1 [0,016]	351 (princip. enfants)	0,14	Nnd	1,7	5,1	Log-logistique	Taylor <i>et al.</i> , 2014; Remington, 2013
			0,081 ^(c)	-	-	-		
			0,34	1,2	1,9	4,8	Log-normal	
			0,21 ^(c)	-	-	-		
		167 (princip. enfants)	0,016	Nnd	0,57	2,8	Weibull	
			-	-	-	32,9	Log-normal	Zhu <i>et al.</i> , 2015
		93	-	-	-	25,2	Weibull	
0,05	0,3		1,07	4,24	Weibull	Blom <i>et al.</i> , 2013		

		(enfants)							
		42 (princip. enfants)	-	29,1	59,3	100,2	Log-normal	Eller <i>et al.</i> , 2012	
		80 (≤ 3,5 ans)	-	-	-	0,1-0,2	Log-logistique / log-normal / Weibull ^(d)	Defernez <i>et al.</i> , 2013 ^(d)	
		13 (> 3,5 ans)	-	-	-	5,3-7,6			
Œuf	0,03 [0,0043]	206 (princip. enfants)	0,022-0,12 ^(e)	0,66	0,42	1,6	Log-logistique	Taylor <i>et al.</i> , 2014; Remington, 2013	
			0,13 ^(c)	0,69 ^(c)	-	-			
			0,056-0,2 ^(e)	0,62	0,44	1,3	Log-normal		
			0,21 ^(c)	0,62 ^(c)	-	-			
			0,0043-0,03 ^(e)	0,31	0,21	1,2	Weibull		
		0,045 ^(c)	0,38 ^(c)	-	-				
		50 (princip. enfants)	-	-	-	3,7	Weibull		Zhu <i>et al.</i> , 2015
		53 (enfants)	0,07	0,3	1,51	5,82	Weibull		Blom <i>et al.</i> , 2013
		155 (princip. enfants)	-	1,1	2,08	5,36	Log-normal		Eller <i>et al.</i> , 2012
		120 (≤ 3,5 ans)	-	-	-	0,6-1,3	Log-logistique / log-normal / Weibull ^(d)		Defernez <i>et al.</i> , 2013 ^(d)
21 (> 3,5 ans)	-	-	-	20,4-27					
Noisette	0,1 ^(*) ^(**) [0,011]	202 (poolés)	0,21	1,3	2,5	7,9	Log-logistique	Taylor <i>et al.</i> , 2014; Remington, 2013	
			0,11 ^(c)	0,69 ^(c)	-	-			
			0,42	1,4	2,6	7,0	Log-normal		
			0,25 ^(c)	0,84 ^(c)	-	-			
			0,038	0,46	1,2	5,2	Weibull		
		0,017 ^(c)	0,23 ^(c)	-	-				
		28 (enfants)	0,01	0,0	0,29	1,38	Weibull		Blom <i>et al.</i> , 2013
		59 (princip. enfants)	-	4,5	8,7	15,9	Log-normal		Eller <i>et al.</i> , 2012
9 (princip. adultes)	0,055	0,3	1,5	8,5	Log-normal	Ballmer-Weber <i>et al.</i> , 2015			

		90 (princip. adultes)	-	-	-	8,5-10,1	Log-logistique / log-normal / Weibull ^(d)	Defernez <i>et al.</i> , 2013 ^(d)	
Noix	0,1 ^{(*) (**)}	33 (adultes)	-	0,5	4,1	14,6	Log-logistique	Blankestijn <i>et al.</i> , 2017	
			-	0,6	3,4	10,6	Log-normal		
			-	0,3	3,1	13,6	Weibull		
Noix de cajou	2,0 0,1 ^{(*) (**)} [1,4]	31 (enfants)	2,6	3,3	11,5	22,7	Log-logistique	Taylor <i>et al.</i> , 2014; Remington, 2013	
				3 ^(c)					
			2,8	3	9,0	16,8	Log-normal		
			1,4	2,6 ^(c)					
				2,1	8,9	20,6	Weibull		
				1,9 ^(c)					
		137 (enfants)		0,6	1,4	4,3	4,3	Log-logistique	van der Valk <i>et al.</i> , 2016
				0,8	1,6	4,1	4,1	Log-normal	
				0,3	0,8	3,5	3,5	Weibull	
		31 (enfants)		1,30	1,9	7,41	16,0	Weibull	Blom <i>et al.</i> , 2013
Soja	1,0 [0,078]	51 (poolés)	0,80	2,9	14,1	51,3	Log-logistique	Taylor <i>et al.</i> , 2014; Remington, 2013	
			0,27 ^(c)	1,0 ^(c)	5,6 ^(c)	22,4 ^(c)			
			3,1	5,5	22,2	63,4	Log-normal		
				2,3 ^(c)					
			0,078	0,5	4,7	28,6	Weibull		
			0,15 ^(c)						
		45 (princip. enfants)		-	-	-	10,6	Weibull	Zhu <i>et al.</i> , 2015
Blé	1,0 [0,14]	40 (poolés)	0,63	1,3	4,3	10,2	Log-logistique	Taylor <i>et al.</i> , 2014; Remington, 2013	
				1,5 ^(c)					
			1,1	1,4	4,2	8,7	Log-normal		
				1,6 ^(c)					
			0,14	0,41	2,0	6,6	Weibull		
	0,44 ^(c)								
Moutarde	0,05 [0,022]	33 (poolés)	0,055	0,1	0,46	1,2	Log-logistique	Taylor <i>et al.</i> , 2014; Remington, 2013	
				0,09 ^(c)					
			0,097	0,12	0,45	1,0	Log-normal		
				0,11 ^(c)					

			0,022	0,052	0,32	1,0	Weibull		
				0,046 ^(c)					
Lupin	4,0 [0,83]	24 (poolés)	3,7	4,5	16,1	31,3	Log-logistique	Taylor <i>et al.</i> , 2014; Remington, 2013	
				4,8 ^(c)					
			6,9	6,1	19,1	33,0	Log-normal		
				6,5 ^(c)					
			0,83	Nnd	7,8	20,8	Weibull		
Sésame	0,2 [0,10]	21 (poolés)	0,41	0,56	3,8	10,6	Log-logistique	Taylor <i>et al.</i> , 2014; Remington, 2013	
				0,45 ^(c)					
			0,67	0,61	3,4	8,0	Log-normal		
				0,49 ^(c)					
					0,10	0,18	2,1	7,6	Weibull
						0,13 ^(c)			
				35 (poolés)	-	0,4	2,1	6,2	Log-logistique
			-	0,6	2,4	5,9	Log-normal		
			-	0,1	4,2	4,2	Weibull		
Crevette	10 [3,7]	48 (adultes)	6,1	19,1	127	500	Log-logistique	Taylor <i>et al.</i> , 2014; Remington, 2013	
				17,6 ^(c)					
			5,8	12,1	73,6	284	Log-normal		
				10,4 ^(c)					
					3,7	13,9	110	492	Weibull
						13,1 ^(c)			
		28 (princip. adultes)	-	-	-	2504	Log-normal	Ballmer-Weber <i>et al.</i> , 2015	
		28 (princip. adultes)	-	-	-	~2500	Log-logistique / log-normal / Weibull ^(d)	Defernez <i>et al.</i> (2013) ^(d)	
Poisson	0,1 ^(*) (***)	34 (poolés)	-	-	-	27,3	Log-normal	Ballmer-Weber <i>et al.</i> , 2015	
		34 (poolés)	-	-	-	25,8-32,6	Log-logistique / log-normal / Weibull ^(d)	Defernez <i>et al.</i> , 2013 ^(d)	
Céleri		41 (princip. adultes)	-	-	-	1,6	Log-normal	Ballmer-Weber <i>et al.</i> , 2015	

		41 (princip. adultes)	-	-	-	1,6-2,8	Log-logistique / log-normal / Weibull ^(d)	Defernez <i>et al.</i> (2013) ^(d)
--	--	--------------------------	---	---	---	---------	--	---

^(a) poolés : adultes et enfants ; ^(b) Nnd : numériquement non disponible – rapporté uniquement sur graphique ; ^(c) sur base d'une distribution discrète des doses, au lieu de cumulative ; ^(d) cité par l'EFSA (2014) – le modèle utilisé n'a pas pu être déduit ; sur base des études européennes EuroPrevall, telles que Ballmer-Weber *et al.* (2015); ^(e) des valeurs inférieures sont rapportées par Remington (2013), en comparaison avec Taylor *et al.* (2014)

^(*) source : <http://allergenbureau.net/resources/conference-presentations/2017-conference-presentations/> ; ^(**) dose de référence pour les fruits à coque ; ^(***) valeur VITAL® 2.0 appliquée initialement

Annexe 2. Teneurs en protéines permettant de convertir les doses seuils en aliments

Allergène	Conversion en :	Teneur en protéines (%)	Référence
Arachide	Arachide entière	25,0 (m.s.)	Ballmer-Weber <i>et al.</i> (2015); Taylor <i>et al.</i> (2014)
	Farine d'arachides dégraissée	50,0	Taylor <i>et al.</i> (2014)
Lait	Lait liquide	3,3	Taylor <i>et al.</i> (2014)
	NFDM ('non-fat dried milk')	35,1	Taylor <i>et al.</i> (2014)
Œuf	Œuf cru	12,6	Taylor <i>et al.</i> (2014)
	Blanc d'œuf cru	10,5	Taylor <i>et al.</i> (2014)
	Œuf cuit	12,6	Taylor <i>et al.</i> (2014)
	Blanc d'œuf cuit	10,5	Taylor <i>et al.</i> (2014)
	Œuf déshydraté	46,0	Taylor <i>et al.</i> (2014)
	Blanc d'œuf déshydraté	81,1	Taylor <i>et al.</i> (2014)
Noisette	Noisette	13,7 (m.s.)	Ballmer-Weber <i>et al.</i> (2015)
	Farine de noisettes	15,7	Taylor <i>et al.</i> (2014)
Noix	Noix	11,9 – 14,1	Blankestijn <i>et al.</i> (2017)
Noix de cajou	Noix de cajou	21,2	NEVO (2017) (*)
	Farine de noix de cajou	19,0	Taylor <i>et al.</i> (2014)
Noix du Brésil	Noix du Brésil	14,32 (m.s.)	USDA FCD (2017) (**)
Noix de macadamia	Noix de macadamia	7,8	NEVO (2017) (*)
Pistache	Pistache	23,8	NEVO (2017) (*)
Soja	Fève de soja	40,0	Taylor <i>et al.</i> (2014)
	Farine de soja	53,0	Taylor <i>et al.</i> (2014)
	Lait de soja	3,6	Taylor <i>et al.</i> (2014)
Blé	Blé cru ou cuit	10,0	Taylor <i>et al.</i> (2014)
Moutarde	Graine de moutarde	26,1	Taylor <i>et al.</i> (2014)
Lupin	Farine de lupin	36,2	Taylor <i>et al.</i> (2014)
	Farine jaune de lupin	40,0	Taylor <i>et al.</i> (2014)
Graine de sésame	Graines de sésame pressées	17,0	Taylor <i>et al.</i> (2014)
	Farine de graines de sésame	30,8	Taylor <i>et al.</i> (2014)
Crevette	Crevette crue	20,3 (m.f.)	Ballmer-Weber <i>et al.</i> (2015)
	Crevette cuite	22,8	Taylor <i>et al.</i> (2014)
Poisson	Cabillaud cru	17,8 (m.f.)	Ballmer-Weber <i>et al.</i> (2015)
Céleri	Céleri cru	1,5 (m.f.)	Ballmer-Weber <i>et al.</i> (2015)

(*) Nederlands Voedingsstoffenbestand (NEVO) : <http://nevo-online.rivm.nl/> (consulté en juillet 2017)

(**) USDA Food Composition Databases: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/>

Annexe 3. Exemples de méthodes disponibles et limites de quantification correspondantes (LOQ)

(source : communication interne, juillet 2017)

Remarque : le tableau ci-dessous est indicatif. Plusieurs aspects devraient être pris en compte quand des résultats d'analyse obtenus avec des méthodes différentes sont comparés, y compris les standards analytiques, les courbes de calibration, les unités de rapportage et les facteurs de conversion, mais aussi le type de test analytique (par exemple, des tests ELISA peuvent être basés sur différents anticorps spécifiques) et le type de denrée alimentaire analysée et d'allergène détecté.

Allergène	ingrédient analysé	méthode	LOQ (mg d'ingrédient/kg)	facteur de conversion ingrédient analysé → protéines allergènes ^(a)	LOQ (mg de protéines allergènes/kg)	
Arachide	arachide	Ridascreen Fast Peanut	2,5	25%	0,63	protéine d'arachide
	protéine d'arachide	Kit interne au CER	0,25	100%	0,25	
Lait	β-lactoglobuline	Kit interne au CER	0,25	1/(10%) ^(b)	2,5	protéine du lait
	β-lactoglobuline	Système Elisa	0,1	1/(10%) ^(b)	1	
	caséine	Kit interne au CER	0,5	1/(80%) ^(b)	0,63	
	protéine du lait	Ridascreen FAST Milk	2,5	100%	2,5	
	lait écrémé en poudre	Système Elisa	1	35,1%	0,35	
Œuf	protéine d'œuf en poudre	Système Elisa	0,48	100%	0,48	protéine d'œuf
	protéine d'œuf en poudre	Kit interne au CER	0,25	100%	0,25	
Noisette	noisette	Ridascreen FAST Hazelnut	2,5	15,7%	0,39	protéine de noisette
	protéine de noisette	Kit interne au CER	0,5	100%	0,5	
Noix	noix	BioKits Walnut Assay Kit	2,4	14%	0,34	protéine de noix
	noix	Walnut ELISA	2	14%	0,28	
	noix	AgraQuant® Walnut	2	14%	0,28	
Noix de cajou	protéine de noix de cajou	Kit interne au CER	0,5	100%	0,5	protéine de noix de cajou
	noix de cajou (farine)	Ridascreen FAST Cashew	2,5	19%	0,48	
	noix de cajou (farine)	agraquant Rommer	2	19%	0,38	
Autres fruits à coque	protéine de noix du Brésil	Kit interne au CER	0,5	100%	0,5	protéine de noix du Brésil
	noix du Brésil	SureFood ID Brazil nut (PCR)	0,4 (LOD)	14,3%	0,06 (LOD) ^(c)	

	protéine de noix de macadamia	Kit interne au CER	0,25	100%	0,25	protéine de noix de macadamia
	noix de macadamia	Ridascreen FAST Macadamia	1	7,8%	0,08	
	protéine d'amande	Kit interne au CER	0,5	100%	0,5	protéine d'amande
	amande	Ridascreen FAST Almond	2,5	20%	0,5	
	protéine de pistache	Kit interne au CER	0,25	100%	0,25	protéine de pistache
	pistache	Agraquant Rommer	1	23,8%	0,24	
	pistache	SureFood Quant Pistache (PCR)	1	23,8%	0,24 ^(c)	
Soja	protéine de farine de soja	Système Elisa	2,5	100%	2,5	protéine de soja
	protéine de farine de soja	Ridascreen FAST Soy	2,5	100%	2,5	
Blé	gliadine	Ridascreen FAST Gliadin R7002	2,5	$1/(60\%)*1/(50\%)$ ^(d)	8,33 ^(e)	protéine de blé
Moutarde	protéine de moutarde	Kit interne au CER	0,25	100%	0,25	protéine de moutarde
	graine de moutarde	SureFood ID Mustard (PCR)	0,4 (LOD)	26,1%	0,1 (LOD) ^(c)	
Lupin	protéine de lupin	Ridascreen FAST Lupine	1	100%	1	protéine de lupin
	protéine de farine de lupin	Système Elisa	0,5	100%	0,5	
Sésame	protéine de graine de sésame	Kit interne au CER	0,5	100%	0,5	protéine de graine de sésame
	graine de sésame	Ridascreen FAST Sesame	2,5	17%	0,43	
Crevette	protéine de crevette	Kit interne au CER	0,5	100%	0,5	protéine de crevette
Crustacés	protéine de crustacé	Ridascreen FAST Crustacean	20	22,8% ^(f)	4,56	protéine de crustacé
Poisson ^(g)	cabillaud frais	Fish (Parvalbumin) ELISA	4	17,8%	0,71	protéine de cabillaud
	cabillaud frais	AgraQuant® Fish	4	17,8%	0,71	
Céleri	céleri	SureFood Fast celery (PCR)	0,4 (LOD)	1,5%	0,01 (LOD) ^(c)	protéine de céleri

^(a) Facteur de conversion basé sur les teneurs en protéines fournies à l'Annexe 2 ; ^(b) facteur arrondi, basé sur une teneur moyenne de 3,3 g de protéines, dont 2,6 g de caséine et 0,3 g de β -lactoglobuline dans 100 ml de lait ; ^(c) en supposant des protéines mesurées - A l'aide de la PCR ('Polymerase Chain Reaction'), on détecte l'ADN, et non les protéines. Cette technique permet d'identifier un ou plusieurs allergènes présents dans l'aliment (multiscreening). L'avantage de cette technique est qu'elle présente une grande spécificité. Un inconvénient est que les produits transformés qui contiennent encore l'ADN mais plus les protéines allergènes, vont donner lieu à un résultat positif. De plus, les produits comme le lait, les œufs et les extraits de denrées alimentaires, qui contiennent de très petites quantités d'ADN par rapport aux protéines potentiellement allergisantes, ne sont pas détectables par PCR (SciCom, 2013) ; ^(d) sur base de 60% de gluten dans des protéines de blé (Žilić et al., 2011) et 50% de gliadine dans le gluten ; ^(e) dans l'hypothèse du blé, puisque la gliadine est également une composante d'autres céréales ; ^(f) sur base de crevette cuite ; ^(g) Des kits ELISA commerciaux sont disponibles avec une LOQ comprise entre 4 et 100 ppm et une LOD de 1,4 ppm de parvalbumine. Cependant, ces kits ne sont pas utilisés par le LNR pour les contrôles officiels étant donné que la parvalbumine est insuffisamment spécifique pour détecter des allergènes de poissons. Les muscles squelettiques de tous les vertébrés, y compris

les humains, contiennent de la parvalbumine. Les muscles des animaux des vertébrés inférieurs, tels que le poisson, contiennent de plus grandes quantités de parvalbumine. D'ailleurs, certains poissons présentent des taux de parvalbumine plus élevés que d'autres.