

AVIS 08-2022

Objet:

Doses de référence pour les allergènes
(mise à jour de l'avis SciCom 24-2017)

(SciCom 2021/22, auto-saisine)

Avis scientifique approuvé par le Comité scientifique le 29 avril 2022

Mots-clés :

dose de référence, dose déclenchante, allergènes

Key terms:

reference dose, eliciting dose, allergens

Table des matières

Résumé	3
Summary	4
1. Termes de référence	6
1.1. <i>Question</i>	6
1.2. <i>Dispositions législatives</i>	6
1.3. <i>Méthode</i>	6
2. Définitions et Abréviations.....	6
3. Introduction.....	7
4. Avis	8
4.1. <i>Potentiel allergique (la dose déclenchante)</i>	8
4.2. <i>Doses de référence recommandées par la FAO/WHO</i>	9
4.3. <i>Doses de référence VITAL®</i>	11
4.4. <i>Doses de référence proposées</i>	11
5. Incertitudes	14
6. Conclusions.....	15
Références	16
Membres du Comité scientifique.....	18
Conflit d'intérêts	18
Remerciements	19
Composition du groupe de travail	19
Disclaimer.....	19
Annexe 1. Dose déclenchantes ou 'Eliciting Dose' (ED) pour 14 aliments allergènes	20
Annexe 2. Tropomyosin as a seafood allergen	21
Annexe 3. Teneurs en protéines permettant de convertir les doses seuils en aliments.....	27
Annexe 4. Exemples de méthodes disponibles et limites de quantification correspondantes	28

Résumé

Doses de référence pour les allergènes (mise à jour de l'avis SciCom 24-2017)

Contexte et termes de référence

En l'absence de seuils de notification ou de doses de référence légales pour les allergènes alimentaires, le Comité scientifique a été sollicité en 2017 pour donner son avis sur les doses de référence à utiliser dans le cadre du contrôle de l'étiquetage des allergènes. Depuis lors, des données cliniques supplémentaires et de nouvelles informations sont devenues disponibles. En conséquence, le Comité scientifique a décidé, de sa propre initiative, de mettre à jour les doses de référence qu'il a proposé pour les allergènes en 2017. Il s'agit des doses de référence pour 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 de certains fruits à coque, listés dans le règlement (UE) n° 1169/2011.

Méthode

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

Conclusions et Recommandations

Le Comité scientifique recommande d'appliquer les doses de référence (RDs) recommandées par la FAO/WHO. Les RDs ont été déterminées par un groupe consultatif FAO/WHO d'experts pour huit allergènes considérés comme prioritaires d'un point de vue mondial. Il s'agit des céréales contenant du gluten (par ex. le blé, le seigle, l'orge et les espèces apparentées), des crustacés, des œufs, du poisson, du lait, des arachides, du sésame et de certains fruits à coque (amandes, noix de cajou, noisettes, pécan, pistache et noix de Grenoble). Pour les autres allergènes dont l'étiquetage est obligatoire en vertu du Règlement (UE) n° 1169/2011, le Comité suit la même approche que le groupe consultatif FAO/WHO pour établir une RD, à savoir :

- (1) la sélection de la dose déclenchante moyenne la plus faible qui provoque théoriquement une réaction chez 5% de la population allergique ou la valeur ED05,
- (2) l'arrondi de la valeur ED05 à un chiffre significatif, et
- (3) le regroupement des valeurs ED05 en une seule RD pour les aliments dont les valeurs ED05 sont très proches, avec si nécessaire un nouvel arrondi vers le bas.

Les doses de référence suivantes sont proposées par le Comité scientifique pour l'évaluation du risque :

Aliment allergène	Dose de référence proposée (mg de protéine d'aliment allergène)
œuf	2
lait	2
céleri	1
moutarde	1
arachide	2
noisettes	3
amandes, noix de cajou, noix de pécan, pistaches, noix de Grenoble, noix du Brésil et noix de macadamia	1

Aliment allergène	Dose de référence proposée (mg de protéine d'aliment allergène)
lupin	5
graines de sésame	2
crustacés	200
mollusques	200
poisson	5
soja	5
blé (et toutes céréales contenant du gluten)	5

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 est dans la pratique généralement comparée à la dose de référence.

En ce qui concerne les céréales contenant du gluten, il est noté qu'il faut faire la distinction entre l'allergie aux céréales et l'intolérance au gluten. 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 les teneurs maximales en gluten sont respectivement de 20 mg/kg et 100 mg/kg. 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.

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 RDs 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 RDs proposées ne doivent 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 allergens (update SciCom opinion 24-2017)

Background & Terms of reference

In the absence of legal notification thresholds or reference doses for food allergens, the Scientific Committee has been asked in 2017 to give an opinion on the reference doses to be used in the context of the surveillance of allergen labelling. Since then, additional clinical data and new information have become available. As a result, the Scientific Committee decided, on its own initiative, to update the reference doses for allergens it proposed in 2017. It concerns the reference doses for the allergens of crustaceans, eggs, fish, groundnuts, soy, milk, celery, mustard, sesame seed, lupine, molluscs and certain nuts, listed in Regulation (EU) n° 1169/2011.

Method

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

Conclusions & Recommendations

The Scientific Committee recommends to apply the reference doses (RDs) recommended by the FAO/WHO. The RDs were determined by an FAO/WHO consultation group of experts for eight allergens considered to be priorities from a global perspective. These are grains containing gluten (e.g. wheat, rye,

barley and related species), crustaceans, eggs, fish, milk, peanuts, sesame and specific nuts (almond, cashew, hazelnut, pecan, pistachio and walnut). For the other allergens required to be labelled under Regulation (EU) No 1169/2011, the Committee follows the same approach as the FAO/WHO consultation group for the derivation of a RD, namely:

- (1) selection of the lowest mean eliciting dose that theoretically causes a reaction in 5% of the allergic population or the ED05 value,
- (2) rounding of the ED05 value to one significant figure, and
- (3) grouping of ED05 values into a single RD for foods with close ED05 values, with further rounding down if necessary.

Following reference doses are proposed by the Scientific Committee for risk assessment:

Allergenic commodity	Proposed reference dose (mg protein of the allergenic commodity)
egg	2
milk	2
celery	1
musterd	1
peanut	2
hazelnut	3
almond, cashew, pecan, pistachio, walnut, brazil nut and macadamia nuts	1

Allergenic commodity	Proposed reference dose (mg protein of the allergenic commodity)
lupine	5
sesame	2
crustaceans	200
molluscs	200
fish	5
soybean	5
wheat (and all other cereals containing gluten)	5

In practice, the value obtained by multiplying the detected allergen concentration by the portion size is usually compared to the reference dose in order to assess the risk of the presence of an allergen in a food product for a sensitive person.

With regard to gluten-containing cereals, it is noted that a distinction must be made between grain allergy and gluten intolerance. 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 RD derived for wheat.

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 surveillance of the possible presence of undeclared allergens, the proposed RDs 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 RDs must 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

Le présent avis, émis par le Comité scientifique de sa propre initiative, vise à actualiser les doses de référence proposées par le Comité en 2017 (SciCom, 2017). Il concerne les doses de référence pour les allergènes de crustacés, d'œufs, de poissons, d'arachides, de soja, de lait, de céleri, de moutarde, de graines de sésame, de lupin, de mollusques et de certains fruits à coque, énumérés dans le règlement (UE) n° 1169/2011.

1.2. Dispositions législatives

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, appelé règlement « INCO »

1.3. Méthode

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

2. Définitions et 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).
DBPCFC	'Double-Blind, Placebo-Controlled Food Challenge'; étude de provocation alimentaire en double aveugle comparative avec placebo
ED	'Eliciting Dose'; dose déclenchante ou la 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 <i>p</i> de la population sensibilisée
FAO	'Food and Agricultural Organization'; Organisation pour l'alimentation et l'agriculture des Nations Unies
HACCP	'Hazard Analysis and Critical Control Points'
LNR	Laboratoire National de Référence
LOAEL	'Lowest Observed Adverse Effect Level', c.-à-d. la plus faible quantité d'un composant qui, lorsqu'il est consommé, provoque un effet nocif sur la santé, qui, dans le contexte des allergènes, se traduit par la dose la plus faible d'un allergène à laquelle une personne allergique présente une réaction
NOAEL	'No Observed Adverse Effect Level', c.-à-d. la plus grande quantité d'un composant qu'une personne peut consommer sans que cela ne provoque un effet nocif sur la santé, qui, dans le contexte des allergènes, se traduit par la dose testée la plus élevée d'un allergène qui ne provoque pas de réaction chez une personne allergique
PAL	'Precautionary Allergen Labeling'; étiquetage préventif ou de précaution
RD	'Reference Dose'; dose de référence
TNO	'Nederlandse organisatie voor Toegepast-Natuurwetenschappelijk Onderzoek'; organisation néerlandaise pour la recherche appliquée en sciences naturelles

VITAL®	'Voluntary Incidental Trace Allergen Labeling'
WAO	'World Allergy Organization'; Organisation mondiale des allergies
WHO	'World Health Organization'; Organisation mondiale de la santé

Considérant la consultation du 28 janvier 2022 des experts de TNO, également membres du groupe consultatif FAO/WHO sur l'évaluation des risques des allergènes alimentaires, les discussions menées lors de la réunion du groupe de travail du 10 février 2022, et lors des séances plénières du Comité scientifique du 26 novembre 2021 et du 29 avril 2022,

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 ingrédients et/ou nutriments provoquant une allergie ou une intolérance doivent être mentionnés 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.

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, et il est possible que les consommateurs ne prennent pas au sérieux cet avertissement. 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. 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. 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 (FAO/WHO, 2021a ; SciCom, 2017 & 2006).

En l'absence de seuils de notification ou de doses de référence légaux pour les allergènes alimentaires, le Comité scientifique a été sollicité en 2017 pour donner son avis sur les doses de référence à utiliser dans le cadre du contrôle de l'étiquetage des allergènes (SciCom, 2017). Actuellement, ces doses de référence proposées par le Comité sont appliquées par l'AFSCA afin de pouvoir prendre des mesures appropriées lors de la détection d'allergènes non répertoriés (AFSCA, 2022).

Depuis lors, des données cliniques supplémentaires et de nouvelles informations sont devenues disponibles. Ainsi, de nouvelles doses de référence de 'Voluntary Incidental Trace Allergen Labeling' (VITAL®) ont été publiées par le bureau des allergènes de l'industrie alimentaire australienne (Allergen Bureau, 2019) et un groupe consultatif d'experts FAO/WHO sur l'évaluation des risques liés aux

allergènes alimentaires a récemment recommandé de nouvelles doses de référence fondées sur un ensemble de données cliniques actualisées et plus complètes et sur une nouvelle approche de modélisation (FAO/WHO, 2021b). En conséquence, le Comité scientifique a décidé, de sa propre initiative, de mettre à jour les doses de référence qu'il a proposées pour les allergènes en 2017.

4. Avis

Une réaction allergique est une réaction du système immunitaire à certaines protéines contenues dans les 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, il y a quand même des différences essentielles. Ainsi, la plupart des allergènes sont des ingrédients omniprésents dans les denrées alimentaires, le risque n'existe que pour un groupe limité de consommateurs et les allergènes provoquent chez une personne sensible une réaction relativement rapide après l'ingestion, qui peut varier de légère à très grave. Le potentiel allergique ou la dose d'allergène susceptible de provoquer une réaction allergique est exprimé par la quantité absolue d'allergène ingérée (en mg total de protéines d'un ingrédient donné), sans prendre en compte le poids corporel d'une personne donnée.

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. éq. 1) est dans la pratique généralement comparée à une dose de référence. Le but de l'évaluation des risques (par ex. le non-étiquetage de substances allergènes qui pourraient être 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.

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

Une description détaillée de la spécificité de la problématique des allergènes et de l'évaluation des risques liés aux allergènes est présentée dans les avis SciCom 24-2017 et 37-2006 (SciCom, 2017 & 2006).

4.1. Potentiel allergique (la dose déclenchante)

Le potentiel allergique d'une protéine est exprimé par la dose déclenchante (ED ou 'eliciting dose'). La valeur seuil pour la population ou la dose déclenchante ED_p est défini comme la quantité d'un allergène qui provoque une réaction au sein d'une population sensibilisée ou allergique ou chez un faible pourcentage de cette population. En d'autres termes, une ED₀₅ est la dose à laquelle il y a théoriquement 5 chances sur 100 qu'une personne sensibilisée réagisse ou, autrement dit, qui offre une protection à 95 % de la population allergique.

La valeur seuil allergène pour la population est dérivée par modélisation statistique des distributions des seuils individuels pour une population, à savoir les distributions des valeurs NOAEL ou LOAEL individuelles. Les valeurs NOAEL ou LOAEL individuelles sont déterminées sur la base d'études de provocation alimentaire en double aveugle comparatives avec placebo ('double-blind, placebo-controlled food challenges' ou DBPCFCs) chez des personnes allergiques. Dans ce contexte, la NOAEL ('No Observed Adverse Effect Level') est la dose testée la plus élevée d'un allergène qui ne provoque pas de réaction chez une personne allergique et la LOAEL ('Lowest Observed Adverse Effect Level') est la dose la plus faible d'un allergène à laquelle une personne allergique présente une réaction lors d'une étude de provocation. Dans les études de provocation, des doses croissantes sont administrées à des intervalles courts (généralement entre 15 et 30 min) pour établir la NOAEL et la LOAEL d'un sujet allergique. Il existe par conséquent deux façons d'exprimer les valeurs NOAEL ou LOAEL individuelles, à savoir de manière discrète ou de manière cumulative. Les valeurs discrètes représentent la quantité de

protéines pour chaque dose administrée lors de la provocation, indépendamment de toutes les doses précédentes prises pendant l'étude de provocation alimentaire. En revanche, les valeurs cumulatives prennent en compte la quantité de protéines de toutes les doses précédentes dans l'étude de provocation. Par exemple, un schéma posologique simple en 4 étapes avec des doses individuelles de 1, 3, 10 et 30 mg de protéines est rapporté comme des doses cumulées de 1, 4, 14 et 44 mg de protéines. Étant donné que dans l'étude de provocation, il ne peut être exclu que, dans certains cas, une dose antérieure ait contribué à la dose totale provoquant des symptômes allergiques chez la personne testée, des séries de doses cumulées peuvent être plus appropriées pour établir les valeurs NOAEL et LOAEL. Cependant, les symptômes allergiques peuvent se développer dans les minutes qui suivent l'ingestion d'un allergène, de sorte que des séries de doses discrètes peuvent également être appropriées. Il est recommandé de prendre en compte les séries de doses discrètes et cumulatives pour l'évaluation des risques. On pourrait supposer qu'une courbe dose-réponse basée sur des doses discrètes est plus conservatrice qu'une courbe basée sur des doses cumulatives, mais en pratique, on observe peu de différence entre les valeurs ED01 ou ED05 (Houben *et al.*, 2020 ; Westerhout *et al.*, 2019).

4.2. Doses de référence recommandées par la FAO/WHO

Sur la base des données concernant la prévalence, la puissance allergène et la gravité des réactions, les allergènes suivants sont considérés par la FAO/WHO comme des allergènes prioritaires d'un point de vue mondial : les céréales contenant du gluten (c.-à-d. le blé et les autres espèces de *Triticum*, le seigle et les autres espèces de *Secale*, l'orge et les autres espèces de *Hordeum* et leurs hybrides), les crustacés, les œufs, le poisson, le lait, les arachides, le sésame et un certain nombre de fruits à coque (amande, noix de cajou, noisette, pécan, pistache et noix de Grenoble) (FAO/WHO, 2021c).

En raison du manque de données ou de différences dans la consommation régionale, certains allergènes, tels que le céleri, le lupin, la moutarde, l'avoine, le soja et certains fruits à coque (noix du Brésil, noix de macadamia, pignons) ne figurent pas dans cette liste mondiale d'allergènes prioritaires, bien qu'ils soient considérés comme importants dans certains pays. En outre, dans le contexte des tendances alimentaires actuelles, avec une consommation accrue d'aliments d'origine végétale et de sources de protéines alternatives, la FAO/WHO recommande que les légumineuses, les insectes et d'autres aliments tels que le kiwi soient placés sur une « watch list » et que leur importance soit réévaluée lorsque des données sur la prévalence, la gravité et le potentiel allergène seront disponibles (FAO/WHO, 2021c).

Bien que les poissons, les crustacés et les mollusques soient des aliments allergènes connus, des cas de réaction allergique suite à la consommation de produits de la pêche contaminés par *Anisakis* sont de plus en plus rapportés dans le monde (Rahmati *et al.*, 2020). L'*Anisakis* ou ver du hareng est un ver rond parasite transmis par les poissons, les crustacés et les mollusques. Même après congélation ou cuisson, il conserve son potentiel allergisant et une réaction allergique peut être déclenchée chez les personnes sensibilisées par la consommation accidentelle de larves mortes dans du poisson congelé ou cuit ou de spores présentes dans des produits de la pêche hautement transformés (Polimeno *et al.*, 2021 ; Ivanović *et al.*, 2017).

Pour les huit allergènes figurant sur la liste prioritaire, la FAO/WHO recommande des doses de référence (RDs) (FAO/WHO, 2021b). Ces RDs sont basées sur les valeurs ED05 rapportées par Remington *et al.* (2020) et Houben *et al.* (2020) (**annexe 1**). Les valeurs ED05 ont été dérivées sur la base de données cliniques obtenues par des DBPCFCs, à l'exception des données concernant les nourrissons et les très jeunes enfants et le blé.

Lors de la modélisation des distributions de seuils, différents modèles statistiques sont utilisés, la valeur du seuil de population estimée ou sélectionnée dépendant du modèle. Comme il n'y a souvent aucune base biologique ou statistique pour préférer un modèle à un autre, la sélection d'une valeur EDp pour dériver une RD est basée sur l'avis d'experts, qui évaluent l'adéquation des différents modèles aux données de provocation réelles, en particulier la zone couverte par l'ED01 et l'ED05. Pour réduire cette subjectivité et cette incertitude dans la sélection d'une EDp et, par conséquent, d'une RD à partir d'un modèle statistique unique, Remington *et al.* (2020) et Houben *et al.* (2020) ont appliqué l'approche de

la 'model averaging'. Il s'agit d'une approche statistique permettant de dériver un résultat unique sur la base de différents modèles en tenant compte de la mesure dans laquelle les différents modèles s'adaptent aux points de données réels (EFSA, 2017).

Les RDs recommandées par la FAO/WHO et les valeurs ED05 rapportées par Remington *et al.* (2020) et Houben *et al.* (2020) sont présentées dans le **tableau 1**. En général, l'approche suivante a été utilisée par la FAO/WHO pour la détermination des RDs :

(1) *Sélection de la valeur moyenne la plus faible d'ED05*

Sur la base des valeurs modélisées par Remington *et al.* (2020) et Houben *et al.* (2020), tous les symptômes survenant jusqu'à une dose égale à la valeur ED05 se sont révélés être de catégorie légère ou modérée. Bien que l'analyse des données cliniques ait montré que jusqu'à 5 % des réactions à une dose égale à l'ED01 et à l'ED05 pouvaient être classées comme anaphylaxie, aucune des réactions n'était grave selon la définition de l'Organisation mondiale des allergies, la 'World Allergy Organization' ou WAO (WAO, 2020). L'anaphylaxie présente différents degrés, allant d'un bronchospasme léger (par ex. toux, respiration sifflante, essoufflement) à un choc anaphylactique, et la plupart des réactions anaphylactiques ne mettent pas la vie en danger (WAO, 2020). L'anaphylaxie alimentaire mortelle est l'effet le plus extrême qui puisse se produire, mais elle est très rare et se produit dans moins de 1 cas sur 100 000 années-personnes chez les personnes souffrant d'une allergie alimentaire (Turner *et al.*, 2022).

Par une méta-analyse ¹ de plus de 3 000 provocations alimentaires réalisées selon des protocoles de recherche clinique avec des critères objectifs prédéterminés, il a été démontré pour l'arachide qu'environ 5 % des sujets qui répondent à une dose égale à l'ED01 ou à l'ED05 peuvent développer une anaphylaxie en réponse à une telle dose. Cela correspond respectivement à 1 à 6 cas d'anaphylaxie sur 2 500 personnes exposées à une ED01 ou ED05 dans la population plus large des personnes allergiques aux arachides (Patel *et al.*, 2021). Bien que cela ait été démontré pour l'arachide, il est vraisemblable que cela soit également le cas pour d'autres allergènes alimentaires. Sur la base d'une évaluation rapide des preuves ('rapid evidence assessment' ²) et d'une méta-analyse du risque d'anaphylaxie à la suite d'une exposition à faible dose aux autres allergènes classés prioritaires par la FAO/WHO, rien n'indique que l'exposition à une dose équivalente à l'ED05 de ces allergènes provoquerait plus de réactions anaphylaxiques que dans le cas de l'arachide (Turner *et al.*, 2022). À ces faibles niveaux d'exposition, le risque d'anaphylaxie a été estimé à 0,25 % et au moins 80 % de ces réactions disparaîtraient sans traitement, tandis que plus de 97 % de réactions restantes pourraient être résolues avec un traitement de première ligne. Le risque d'une réaction mortelle suite à une exposition à une ED05 a été estimé à 1 sur un million, et à ce jour, il n'y a eu aucun rapport dans la littérature sur des réactions mortelles à ce niveau d'exposition pour un allergène alimentaire.

Le Comité note que, dans l'avis SciCom 24-2017, les RDs proposées sont également basées sur les valeurs ED05 (SciCom, 2017).

(2) *Arrondi des valeurs ED05 à un chiffre significatif (par souci de simplification)*

(3) *Regroupement des valeurs ED05 arrondies en une seule RD*

Les aliments présentant des valeurs ED05 arrondies très proches ont été regroupés et une seule RD a été dérivée pour chaque groupe, soit des RDs de 1 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg ou 200 mg. Lorsque cela s'est avéré nécessaire, des arrondis supplémentaires ont été effectués à l'une des valeurs du groupe RD.

¹ méthode de recherche qui consiste à regrouper les résultats de plusieurs études afin de formuler une déclaration plus précise sur un phénomène ou une théorie particulier

² méthode d'investigation des preuves qui vise à fournir une conclusion éclairée sur l'étendue et les caractéristiques d'une base de preuves, une synthèse de ce que ces preuves indiquent et une évaluation critique de ces preuves (Collins *et al.*, 2015)

Ce regroupement a été effectué afin de fournir une gestion des risques plus pragmatique par les parties prenantes. Il n'y a pas d'arguments scientifiques pour ce regroupement.

En ce qui concerne la RD recommandée par la FAO/WHO, les explications complémentaires suivantes sont fournies pour :

- les amandes : Les données étant trop limitées pour évaluer la courbe dose-réponse, la RD la plus faible pour les fruits à coque a été sélectionnée en partant du principe que le pouvoir allergène des amandes n'est pas plus élevé que celui des autres fruits à coque.
- les noix de pécan et pistaches : Une allergie aux noix de pécan ou de pistache n'est généralement pas une allergie individuelle, mais le résultat d'une allergie croisée avec les noix de Grenoble et les noix de cajou, respectivement. Les noix de pécan et de pistache ne sont pas considérées comme ayant un pouvoir allergène plus élevé que les noix de Grenoble et les noix de cajou. Par conséquent, pour la sélection d'une RD, la noix de pécan a été évaluée ensemble avec la noix de Grenoble et la pistache avec la noix de cajou.
- le lait et le sésame : La sélection d'une RD par la FAO/WHO est basée sur une analyse actualisée de Blom *et al.* (2022) et en Turner *et al.* (2022 a & b). Dans cette analyse, l'ensemble de données modélisé par Houben *et al.* (2020) et Remington *et al.* (2020) a été complété par des données cliniques supplémentaires.

4.3. 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 ou 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. Avec l'accroissement des données disponibles et des connaissances sur les valeurs seuils et l'évaluation des risques relatifs aux allergènes, les RDs de VITAL® ont été révisées. Dans la dernière version, VITAL® 3.0, les RDs sont basées sur les valeurs ED01 les plus conservatrices obtenues par l'approche de la 'model averaging' des doses discrètes et cumulatives, et rapportées par Remington *et al.* (2020). Le choix de la valeur ED01 est principalement basé sur la minimisation de la proportion de la population allergique qui peut être exposée à des allergènes non étiquetés (Allergen Bureau, 2019). Les RDs de VITAL® 3.0 sont indiqués dans le **tableau 1**.

4.4. Doses de référence proposées

Le Comité scientifique recommande d'appliquer les RDs recommandées par la FAO/WHO. Ces RDs ont été déterminées par un groupe consultatif FAO/WHO d'experts en la matière sur la base des données les plus récentes et s'inscrivent dans un contexte mondial (FAO/WHO, 2021b).

Pour les autres allergènes dont l'étiquetage est obligatoire en vertu du Règlement (UE) n° 1169/2011, le Comité suit la même approche que le groupe consultatif FAO/WHO pour établir une RD, à savoir: (1) sélection de la valeur moyenne la plus faible de l'ED05 rapportée par Remington *et al.* (2020) et Houben *et al.* (2020), (2) arrondi de la valeur ED05, et (3) regroupement des valeurs ED05 en une seule RD pour les aliments ayant des valeurs ED05 proches, avec un nouvel arrondi si nécessaire (voir 4.2).

Les RDs proposées par le Comité scientifique sont présentés dans le **tableau 1**.

Tableau 1. Aperçu des doses de référence (RD ; mg de protéine d'aliment allergène) recommandées

Aliments allergènes	RD propose par le SciCom ⁽¹⁾	RD recommandée par la FAO/WHO ⁽¹⁾ (FAO/WHO, 2022 & 2021b)	RD recommandée par VITAL® 3.0 ⁽³⁾ (Allergen Bureau, 2019)	RD proposée dans l'avis SciCom 24-2017 ⁽⁴⁾ (SciCom, 2017)	remarque
Arachides	2	2	0,2	1,1	
Amandes	1	1 *	0,1 **	0,5 (autres noix)	* FAO/WHO RD provisoire ** à base de noisette
Noisette	3	3	0,1	0,5	
Noix de Grenoble	1	1	0,03	0,5	
Noix de pécan	1	1 *	0,03 *	0,5 (autres noix)	* considérée ensemble avec la noix de Grenoble
Noix du Brésil	1 *		0,1 **	0,5 (autres noix)	* voir autres noix ** à base de noisette
Noix de cajou	1	1	0,05	0,6	
Pistaches	1	1 *	0,05 *	0,5 (autres noix)	* considérée ensemble avec les noix de cajou
Noix de macadamia	1 *		0,1 **	0,5 (autres noix)	* voir autres noix ** à base de noisette
Œuf	2	2	0,2	0,3	
Lait	2	2 ⁽²⁾	0,2	1,2	
Céleri	1		0,05	/	
Moutarde	1		0,05	0,1	
Lupin	5		2,6	4,5	
Graines de sésame	2	2 ⁽²⁾	0,1	0,4	
Crustacés	200	200 *	25 *	12,1	* sur la base de crevettes
Mollusques	200 *		/	/	* sur la base d'homologies de séquence avec les crustacés pour la trypomyosine
Poisson	5	5	1,3	/	
Soja	5		0,5	2,9	
Blé (et toutes céréales contenant du gluten)	5	5 *	0,7	1,3	* sur la base de blé

⁽¹⁾ basée sur l'ED05 telle que rapportée par Remington *et al.* (2020) et Houben *et al.* (2020) (annexe 1), les valeurs de l'ED05 étant arrondies à un seul chiffre significatif (avec quelques exceptions pour les allergènes pour lesquels les données sont limitées) ; les aliments présentant des valeurs ED05 proches ont ensuite été regroupés et une valeur unique pour la RD a été dérivée, soit des RDs de 1 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg ou 200 mg, la valeur étant encore arrondie à la baisse si nécessaire ;

⁽²⁾ basée sur l'ED05 obtenue à partir d'une analyse actualisée de Blom *et al.* (2022) et Turner *et al.* (2022 b & c) ;

⁽³⁾ basée sur les valeurs ED01 les plus conservatrices rapportées par Remington *et al.* (2020) (annexe 1) ;

⁽⁴⁾ proposée sur la base de la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % des valeurs ED05 rapportées à ce moment. Lors du choix de la RD, le choix préférentiel a été une distribution de doses cumulées, la valeur la plus faible pour la limite inférieure de confiance à 95 % de l'ED05 obtenue dans l'étude comportant le plus grand nombre de patients et calculée via un modèle log-logistique ou log-normal.

Les remarques suivantes sont formulées concernant la proposition de RD pour:

- la moutarde : Une RD de 1 mg est proposée pour être cohérente avec l'approche FAO/WHO des RDs de 'groupe', bien que cette valeur soit plus élevée que les valeurs ED05 modélisées par Houben *et al.* (2020) et Remington *et al.* (2020) ;
- le lupin et le soja: Arrondir la ED05 vers le bas résulterait à une RD de 10 mg. Cependant, conformément au regroupement des valeurs ED05 arrondies et par analogie avec la RD recommandée par la FAO/OMS pour le poisson, la RD 'de groupe' de 5 mg est choisie ;
- les mollusques: Aucune donnée modélisée sur la relation dose-réponse n'est disponible. Comme les crustacés et les poissons, les mollusques contiennent de la tropomyosine. La tropomyosine est une protéine thermostable qui est responsable des réactions allergiques aux mollusques. Sur base de la réactivité croisée et de l'homologie de séquence d'acides aminés entre les mollusques et les crustacés (**annexe 2**), il est proposé d'appliquer la même RD aux crustacés et aux mollusques.

À titre d'illustration pratique, les RDs proposées (exprimées en mg de protéines) (**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) (**tableau 2**). 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 RD 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) (**annexe 4**), montre que les quantités d'allergène sont en théorie détectables.

Tableau 2. 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	Dose de référence proposée (mg de protéine d'aliment allergène) ^(a)	[allergène] sur base de la dose de référence proposée (mg de protéine d'aliment allergène/kg produit alimentaire)		LOQ analytique ^(b) (mg de protéine/kg)
		portion 1 = 25g	portion 2 = 400g	
Arachides	2	80	5	0,2 - 0,3
Amandes	1	40	2,5	0,5
Noisette	3	120	7,5	0,4 - 0,5
Noix de Grenoble	1	40	2,5	0,3
Noix de pécan	1	40	2,5	0,2
Noix du Brésil	1	40	2,5	0,2 - 0,5
Noix de cajou	1	40	2,5	0,2 - 0,5
Pistaches	1	40	2,5	0,3
Noix de macadamia	1	40	2,5	0,3
Œuf	2	80	5	0,3 - 0,5
Lait	2	80	5	0,3 - 2,5
Céleri	1	40	2,5	0,02
Moutarde	1	40	2,5	0,3
Lupin	5	200	12,5	1 - 2,5
Graines de sésame	2	80	5	0,1 - 0,4

Crustacés	200	8.000	500	0,5 (crevettes) – 4,6 (autres crustacés)
Mollusques	200	8.000	500	-
Poisson	5	200	12,5	0,7 ^(c)
Soja	5	200	12,5	2,5
Blé (et toutes céréales contenant du gluten)	5	200	12,5	8,3 - 16,7

^(a) voir tableau 1; ^(b) valeur indicative, voir annexe 3; ^(c) dépendant du type de poisson, ici pour le cabillaud

Les protéines de blé sont diversifiées, le gluten (c.-à-d. gliadine et gluténine) en représente 60% (SciCom, 2017). La RD proposée pour le blé (et d'autres céréales contenant du gluten) s'applique à l'allergie au blé ou aux céréales et non à l'intolérance au gluten. 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 ex., 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.

5. Incertitudes

La déduction de RDs 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 SciCom, 2017). 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 (voir 4.2. et SciCom, 2017).

La législation sur l'étiquetage et les RDs couvrent la présence d'allergènes en tant qu'ingrédients ou en raison de la contamination croisée, mais pas l'effet de la transformation des aliments qui peut modifier les propriétés allergènes des protéines alimentaires. La plupart des tests de provocation sont réalisés à l'aide d'aliments modèles conçus pour maximiser la biodisponibilité de l'allergène testé. En pratique,

la disponibilité des allergènes dans les produits alimentaires peut être plus faible en raison des effets de la transformation des aliments, comme la cuisson, et des interactions de l'allergène avec les composants de la matrice alimentaire, comme les graisses (Verhoeckx *et al.*, 2015; Hattersley *et al.*, 2014).

6. Conclusions

À la suite de nouvelles informations, notamment un ensemble de données cliniques actualisé et élargi et une nouvelle approche de modélisation, le Comité scientifique propose de sa propre initiative de nouvelles doses de référence pour les allergènes. Ces doses de référence sont toutes plus élevées que les doses de référence proposées par le Comité en 2017. Néanmoins, sur la base des informations disponibles et compte tenu des incertitudes, on peut toujours supposer que ces doses de référence sont suffisamment conservatrices pour protéger la majorité des consommateurs allergiques.

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 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.

Pour le Comité scientifique,
La Présidente,

Dr. Lieve Herman (Sé.)
Le 11/05/2022

Références

- AFSCA (2022). Parie 1 – Limites d'action pour les contaminants chimiques (version 16, février 2022). <https://www.favv-afscab.be/professionnels/publications/thematiques/limitesdaction/>
- Allergen Bureau (2019). Summary of the 2019 VITAL Scientific Expert Panel Recommendations. https://vital.allergenbureau.net/wp-content/uploads/2021/03/VSEP-2019-Summary-Recommendations_FINAL_Sept2019.pdf
- Blom, W. M., Westerhout, J., Baumert, J. L., Meima, M. Y., Turner, P.J., Ebisawa, M., Yanagida, N., Remington, B. C., & Houben G. F. (2022). Updated milk full range population Eliciting Dose values for use in risk characterization of priority food allergens. Submitted to: *Food and Chemical Toxicology*
- Collins, A.M., Coughlin, D., Miller, J., & Kirk, S. (2015). The production of quick scoping reviews and rapid evidence assessments: a how to guide. NERC, Science of the Environment, https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/560521/Production_of_quick_scoping_reviews_and_rapid_evidence_assessments.pdf
- EFSA (2017). Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment. *EFSA Journal* 15, 1–41. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4658>
- FAO/WHO (2021a). Ad hoc Joint FAO/WHO Expert Consultation on Risk Assessment of Food Allergens; Part 3: Review and establish precautionary labelling in foods of the priority allergens. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/food-safety/jemra/3rd-allergen-summary-report-13dec2021.pdf?sfvrsn=5415608_7
- FAO/WHO (2021b). Ad hoc Joint FAO/WHO Expert Consultation on Risk Assessment of Food Allergens; Part 2: Review and establish threshold levels in foods of the priority allergens. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/food-safety/jemra/2nd-allergen-summary-report-20aug2021.pdf?sfvrsn=915a8417_8
- FAO/WHO (2021c). Ad hoc Joint FAO/WHO Expert Consultation on Risk Assessment of Food Allergens; Part 1: Review and validation of Codex priority allergen list through risk assessment. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/food-safety/jemra/1st-allergen-summary-report-10may2021.pdf?sfvrsn=c505375a_7
- FAO/WHO (2022). Ad hoc Joint FAO/WHO Expert Consultation on Risk Assessment of Food Allergens; Part 2: Review and establish threshold levels in foods of the priority allergens. Virtual follow-up meeting on milk and sesame. <https://www.fao.org/3/cb9312en/cb9312en.pdf>
- Hattersley, S., Ward, R., Baka, A., & 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.
- Houben, G.F., Baumert, J.L., Blom, W.M., Kruizinga, A.G., Meima, M.Y., Remington, B.C., Wheeler, M.W., Westerhout, J. & Taylor, S.L. (2020). Full range of population eliciting dose values for 14 priority allergenic foods and recommendations for use in risk characterization. *Food Chem. Toxicol.* 146, 111831. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111831>
- Ivanović, J., Baltić, M. Ž., Bošković, M., Kilibarda, N., Dokmanović, M., Marković, R., Janjić, J., & Baltić, B. (2017). Anisakis allergy in human. *Trends in Food Science & Technology* 59, 25-29. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tifs.2016.11.006>
- Patel, N., Adelman, D.C., Anagnostou, K., Baumert, J.L., Blom, W.M., Campbell, D.E., *et al.* (2021). Using data from food challenges to inform management of consumers with food allergy: a systematic review with individual

participant data meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 147, 2249-2262.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.01.025>

Polimeno, L., Lisanti, M.T., Rossini, M., Giacobuzzo, E., Polimeno, L., Debellis, L., Ballini, A., Topi, S., & Santacroce, L. (2021). *Anisakis* Allergy: Is aquacultured fish a safe and alternative food to wild-capture fisheries for *Anisakis simplex*-sensitized patients? *Biology* 10, 106. <https://doi.org/10.3390/biology10020106>

Rahmati, A. R., Kiani, B., Afshari, A., Moghaddas, E., Williams, M., & Shamsi, S. (2020). World-wide prevalence of *Anisakis* larvae in fish and its relationship to human allergic anisakiasis: a systematic review. *Parasitology Research* 119, 3585–3594. <https://doi.org/10.1007/s00436-020-06892-0>

Remington, B.C., Westerhout, J., Meima, M.Y., Blom, W.M., Kruizinga, A.G., Wheeler, M.W., Taylor, S.L., Houben, G.F., & Baumert, J.L. (2020). Updated population minimal eliciting dose distributions for use in risk assessment of 14 priority food allergens. *Food Chem. Toxicol.* 139: 111259. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111259>

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

SciCom. (2017). Avis 24-2017: Doses de référence pour les allergènes repris à l'annexe II du Règlement (UE) n° 1169/2011 du 25 octobre 2011. <https://www.favv-afsca.be/comitescientifique/avis/>

Turner, P.J., Patel, N., Ballmer-Weber, B., Baumert, J., Blom, M., Brooke-Taylor, S., *et al.* (2022). Peanut can be used as a reference allergen for hazard characterization in food allergen risk management: A rapid evidence assessment and meta-analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 10(1), 59-70. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.08.008>

Turner, P.J., Patel, N., Campbell, D.E., Sampson, H., Maeda, M., Katsunuma, T., Westerhout, J., Blom, W.M., Baumert, J.L., Houben, G.F., & Remington, B.C. (2022b). Reproducibility of food challenge to cow's milk: a systematic review with individual participant data meta-analysis. Accepted in: *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*

Turner, P.J., Gretzinger, M., Patel, N., Brough, H., Chinthrajah, S., Ebisawa, M., Elizur, A., Koplin, J.J., Peters, R.L., Purington, N., Nowak-Wegrzyn, A., Saf, S., Sampson, H.A., Westerhout, J., Blom, W.M., Baumert, J.L., Houben, G.F., & Remington, B.C. (2022c). Updated threshold dose-distribution data for sesame. Accepted in: *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*

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.

WAO (2020). World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. Cardona, V., Ansoategui, I.J., Ebisawa, M., El-Gamal, Y., Fernandez Rivas, M., *et al.* *World Allergy Organization Journal* 13(10), 100472. doi: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100472>

Westerhout, J., Baumert, J.L., Blom, W.M., Allen, K.J., Ballmer-Weber, B., Crevel, R.W.R., Dubois, Fernández-Rivas, M., Greenhawt, M.J., Hourihane, J.O'B., *et al.* (2019). Deriving individual threshold doses from clinical food challenge data for population risk assessment of food allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 144, 1290-1309.

Présentation du Comité scientifique institué auprès de l'AFSCA

Le Comité scientifique (SciCom) est un organe consultatif institué auprès 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 compétent pour la sécurité alimentaire ou de sa propre initiative. Le Comité scientifique est soutenu administrativement et scientifiquement par la Direction d'encadrement pour l'évaluation des risques de l'Agence alimentaire.

Le Comité scientifique est composé de 22 membres, nommés par arrêté royal sur base de leur expertise scientifique dans les 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, ceux-ci doivent être en mesure de travailler indépendamment et impartialement. 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 pris en consensus sur la base de l'évaluation des risques et des connaissances existantes sur le sujet.

Les avis du Comité scientifique peuvent contenir des **recommandations** pour la politique de contrôle de la chaîne alimentaire ou pour les parties concernées. Le suivi des recommandations pour la politique est la responsabilité des gestionnaires de risques.

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

Membres du Comité scientifique

Le Comité scientifique est composé des membres suivants:

A. Clinquart ¹, P. Delahaut, B. De Meulenaer, N. De Regge, J. Dewulf, L. De Zutter, A. Geeraerd, N. Gillard, L. Herman, K. Houf, N. Korsak, L. Maes, M. Mori, A. Rajkovic, N. Roosens, C. Saegerman, M.-L. Scippo, P. Spanoghe, K. Van Hoorde, Y. Vandenplas, F. Verheggen, P. Veys ², S. Vlaeminck

¹ membre jusqu'en décembre 2021; ² membre à partir de janvier 2022

Conflit d'intérêts

Aucun conflit d'intérêts n'a été relevé.

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, les deux deep readers A. Rajkovic et F. Verheggen, ainsi que A.-C. Huet et M. Gavage du CER Groupe et G. Houben et M. Blom, experts de TNO et également membre du groupe consultatif FAO/WHO sur l'évaluation des risques des allergènes alimentaires, pour les informations fournies.

Composition du groupe de travail

Le groupe de travail était composé de :

Membres du Comité scientifique :	N. Gillard (rapporteur), P. Delahaut, B. De Meulenaer, M.-L. Scippo, Y. Vandenplas
Experts externes :	M. De Loose (ILVO)
Gestionnaire du dossier:	W. Claeys

Les activités du groupe de travail ont été suivies par le membre de l'administration suivant (comme observateur) : L. Rasschaert (AFSCA)

Cadre juridique

Loi du 4 février 2000 relative à la création de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire, notamment l'article 8 ;
Arrêté royal du 19 mai 2000 relatif à la composition et au fonctionnement du Comité scientifique institué auprès de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire ;
Règlement d'ordre intérieur visé à l'article 3 de l'arrêté royal du 19 mai 2000 relatif à la composition et au fonctionnement du Comité scientifique institué auprès de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire, approuvé par le Ministre le 24 septembre 2020.

Disclaimer

Le Comité scientifique conserve à tout moment le droit de modifier cet avis si de nouvelles informations et données deviennent disponibles après la publication de cette version.

Annexe 1. Dose déclenchantes ou ‘Eliciting Dose’ (ED) pour 14 aliments allergènes pour lesquels il est attendu que 1 % (ED01) ou 5 % (ED05) de la population allergique développe une réaction allergique (ED01 et ED05 avec leur intervalle de confiance de 95 % (IC); mg de protéine de l'aliment allergène, source : Houben *et al.*, 2020 ; Remington *et al.*, 2020) ⁽¹⁾

Aliments allergènes	ED01		ED05	
	Discret [95% IC]	Cumulatif [95% IC]	Discret [95% IC]	Cumulatif [95% IC]
Arachides	0,2 [0,1-0,4]	0,7 [0,5-1,3]	2,1 [1,2-4,6]	3,9 [2,8-7,1]
Noisette	0,1 [0,07-0,6]	0,2 [0,09-0,7]	3,5 [1,3-12,1]	4,7 [1,7-15,7]
Noix de Grenoble	0,03 [0,01-0,5]	0,04 [0,02-0,6]	0,8 [0,1-8,9]	1,2 [0,1-13,0]
Noix de cajou	0,05 [0,02-0,3]	0,09 [0,04-0,5]	0,8 [0,2 – 5,0]	1,6 [0,4 – 9,4]
Œuf	0,2 [0,1-0,5]	0,2 [0,1-0,5]	2,3 [1,2 – 4,7]	2,4 [1,3 – 5,3]
Lait	0,2 [0,1-0,5]	0,3 [0,2-0,6]	2,4 [1,3-5,0]	3,1 [1,6-6,6]
Céleri	0,07 [0,02-1,9]	0,05 [0,02-0,5]	1,5 [0,3 – 11,8]	1,3 [0,2-7,9]
Moutarde	0,07 [0,009-1,1]	0,05 [0,006-0,9]	0,4 [0,1-3,6]	0,5 [0,09-3,9]
Lupin	2,9 [1,3-9,1]	2,6 [0,5-14,8]	15,3 [6,7-47,0]	16,8 [4,7-70,0]
Graines de sésame	0,1 [0,03-2,7]	0,2 [0,04-4,8]	2,7 [0,4-33,6]	4,2 [0,6-57,7]
Crevettes	26,2 [2,7-166]	30,8 [3,4-326]	280 [69,3-880]	429 [94,0-1854]
Poisson	2,6 [1,0-12,0]	1,3 [0,4-12,7]	12,1 [4,5-43,9]	15,6 [4,6-102]
Soja	0,5 [0,2-3,5]	0,7 [0,3-4,5]	10,0 [2,2-54,6]	14,1 [3,1-76,2]
Blé	0,7 [0,3-2,5]	1,1 [0,4-3,8]	6,1 [2,6-15,6]	9,3 [3,9-24,9]

⁽¹⁾ obtenue par « Model averaged interval-censored survival analysis », avec inclusion d'effets aléatoires pour tenir compte de l'hétérogénéité entre les études. Les régimes de doses discrètes sont rapportés en tant que quantité (mg) de protéines de chaque dose individuelle et les régimes de doses cumulatives sont rapportés en tant que somme cumulative de toutes les doses précédentes dans une provocation alimentaire lors de la détermination des valeurs NOAEL et LOAEL individuelle

Annexe 2. Tropomyosin as a seafood allergen

Tropomyosin is an α -helical structural protein that is found in both muscle and non-muscle cells and is highly conserved across the animal kingdom. Tropomyosin was identified as a food allergen in different groups of edible aquatic animals including fish, crustaceans and molluscs. However, limited information is available concerning mollusc tropomyosin and mollusc allergy.

To determine if food allergy to molluscs via tropomyosin is associated to fish or to crustacean allergy, information from literature was combined with a study of the alignment of reported tropomyosin allergenic sequences from fish, crustaceans and molluscs and of sequence alignments of specific allergenic regions of tropomyosin.

(1) Cross-reactivity

Ruethers *et al.* (2018)³ published an extensive review regarding fish and shellfish allergens. A section of this review was dedicated to the immunoreactivity, biology and biochemistry of fish, crustacean and mollusc allergens. The review states the following regarding molluscs:

*The molecular heterogeneity of allergenic mollusc tropomyosins (70–97% sequence identity, see Fig. 4) poses a challenge for clinicians to identify the species responsible for allergic reactions. There are many cases of patients with IgE reactivity to only a very narrow range of mollusc species (Carrillo *et al.*, 1992; Jimenez *et al.*, 2005; Martin-Garcia *et al.*, 2007; Rodriguez-Del Rio *et al.*, 2009). Another study demonstrated the utility of this diversity for phylogenetic analysis of molluscs (Wang *et al.*, 2011c). There are 56 tropomyosins from 41 different mollusc species listed by UniProt (www.uniprot.org), while only five are registered as allergens with the WHO/IUIS (Table 4). Few studies have comprehensively investigated cross-reactivities among mollusc species. The largest studies demonstrated serum IgE reactivity to ten cephalopods, seven bivalves, and four gastropods for ten shellfish-allergic patients (Motoyama *et al.*, 2006; Emoto *et al.*, 2009). In a clinical study with 17 patients, only ten were co-sensitised to abalone and snail as shown by RAST (Lopata *et al.*, 1997).*

*Tropomyosins from molluscs share only 55–65% amino acid sequence identity with allergenic tropomyosins from crustacean, insects, mites, and fish (Fig. 4). However, it was demonstrated that tropomyosin is responsible for clinical cross-reactivity between molluscs, crustaceans, cockroach, and house dust mite (Leung *et al.*, 1996; Bessot *et al.*, 2010).*

*The other reported mollusc allergens have only been identified and characterised in abalone (paramyosin) (Carrillo *et al.*, 1992; Jimenez *et al.*, 2005; Martin-Garcia *et al.*, 2007; Rodriguez-Del Rio *et al.*, 2009) and octopus (arginine kinase and triosephosphate isomerase) (Shen *et al.*, 2012; Yang *et al.*, 2017) and the cross-reactivity of these allergens has only been investigated in crustaceans. However, a recent study demonstrated the presence of multiple allergens in Pacific oyster that are common in various allergen sources including fish, mites, pollen, plant, and fungi (Nugraha *et al.*, 2018). This suggests the possibility of cross-reactivity between molluscs and other allergen sources.*

³ Ruethers, T., Taki, A.C., Johnston, E.B., Nugraha, R., Le, T.T.K., Kalic, T., McLean, T.R., Kamath, S.D., & Lopata, A.L. (2018). Seafood allergy: A comprehensive review of fish and shellfish allergens. *Mol. Immunol.* 100:28-57. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.04.008>

Organization and International Union of Immunological Societies (WHO/IUIS) Allergen Nomenclature Sub-committee. A total of 16 tropomyosin allergens from crustacean, 5 from mollusc and 3 from fish were identified. When available (14/16 for crustacean, 5/5 for mollusc and 2/3 for fish), the protein sequences of these different tropomyosin allergens were collected from UniProt database to perform multiple sequence alignment. This alignment allows to define the degree of homology between species and between the different groups of edible aquatic animals (fish, crustacean and mollusc).

Table 1. Allergens identified as tropomyosin on allergen.org website in different species of crustacean, mollusc and fish. When available, the sequences are associated to their identifier in UniProt database.

	Species	Allergen Name	UniProt identifier
Crustacean	Crangon crangon (north sea shrimp)	Cra c 1	D7F1J4
	Charybdis feriatus (crucifix crab)	Cha f 1	Q9N2R3
	Exopalaemon modestus (White legged freshwater shrimp)	Exo m 1	Not available
	Homarus americanus (American lobster)	Hom a 1	O44119
	Litopenaeus vannamei (White shrimp)	Lit v 1	B4YAH6
	Macrobrachium rosenbergii (giant freshwater prawn)	Mac r 1	D3XNR9
	Melicertus latisulcatus (King prawn) synonym of Penaeus latisulcatus	Mel l 1	M4M2H6
	Metapenaeus ensis (Shrimp)	Met e 1	Q25456
	Pandalus borealis (Northern shrimp)	Pan b 1	P86704
	Panulirus stimpsoni (Spiny lobster)	Pan s 1	O61379
	Penaeus aztecus (Brown shrimp)	Pen a 1	Q3Y8M6
	Penaeus indicus (Shrimp)	Pen i 1	Not available
	Penaeus monodon (Black tiger shrimp)	Pen m 1	E1A682
	Portunus pelagicus (Blue swimmer crab)	Pro p 1	M1H607
	Procambarus clarkii (Red swamp crayfish)	Pro c 1	COLU07
Scylla paramamosain (Mud crab)	Scy p 1	A7L5V2	
Mollusc	Crassostrea gigas (Pacific oyster)	Cra g 1	Q95WY0
	Haliotis laevis x Haliotis rubra (Jade tiger abalone)	Hal l 1	A0A1L3HS57
	Helix aspersa [Cornu aspersum] (Brown garden snail)	Hel as 1	O97192
	Saccostrea glomerata (Sydney rock oyster)	Sac g 1	A0A2L1FDX2
	Todarodes pacificus (Japanese flying squid)	Tod p 1	Q2V0V2
Fish	Oreochromis mossambicus (Mozambique tilapia)	Ore m 4	K4PEK4
	Salmo salar (Atlantic salmon)	Sal s 4	Q91472
	Pangasianodon hypophthalmus (Striped catfish)	Pan h 4	Not available

The different identified and available tropomyosin sequences were aligned using the multiple sequence alignment tool “Align” on UniProt website. The result was then transferred to Jalview software for multiple sequence alignment editing and visualisation.

The result of the alignment of the considered tropomyosin sequences for crustacean, mollusc and fish is presented in figure 1. In this figure, the amino acid conservation between the different sequences is depicted by shades of blue. The amino acids highlighted in deep blue are highly conserved between the different considered tropomyosin sequences whereas those in light blue are only conserved between a part of the sequences. Based on this visualisation, it can be easily observed that some

regions of proteins are conserved between the different species and between the different groups of edible aquatic animals.

The results of the alignment can also be visualized using a phylogenetic tree as presented in figure 2. In this tree, the leaves correspond to the different tropomyosin proteins. The lengths of the branches are proportional to the amount of evolutionary change (estimated number of mutations) along the branches. Three main branches forming three groups of proteins are observed in figure 2. These three groups correspond to the different groups of edible aquatic animals (fish, crustacean and mollusc). It can be seen that there is a high homology in tropomyosin sequences between fish species and also between crustacean species. Mollusc species seem to have a higher variability in tropomyosin sequences. Based on this tree it can also be concluded that there is a higher homology between tropomyosin proteins from molluscs and crustaceans than from fish. This is in agreement with the frequently observed clinical cross-reactivity between crustaceans and molluscs as reported by Ruethers *et al.* (2018).

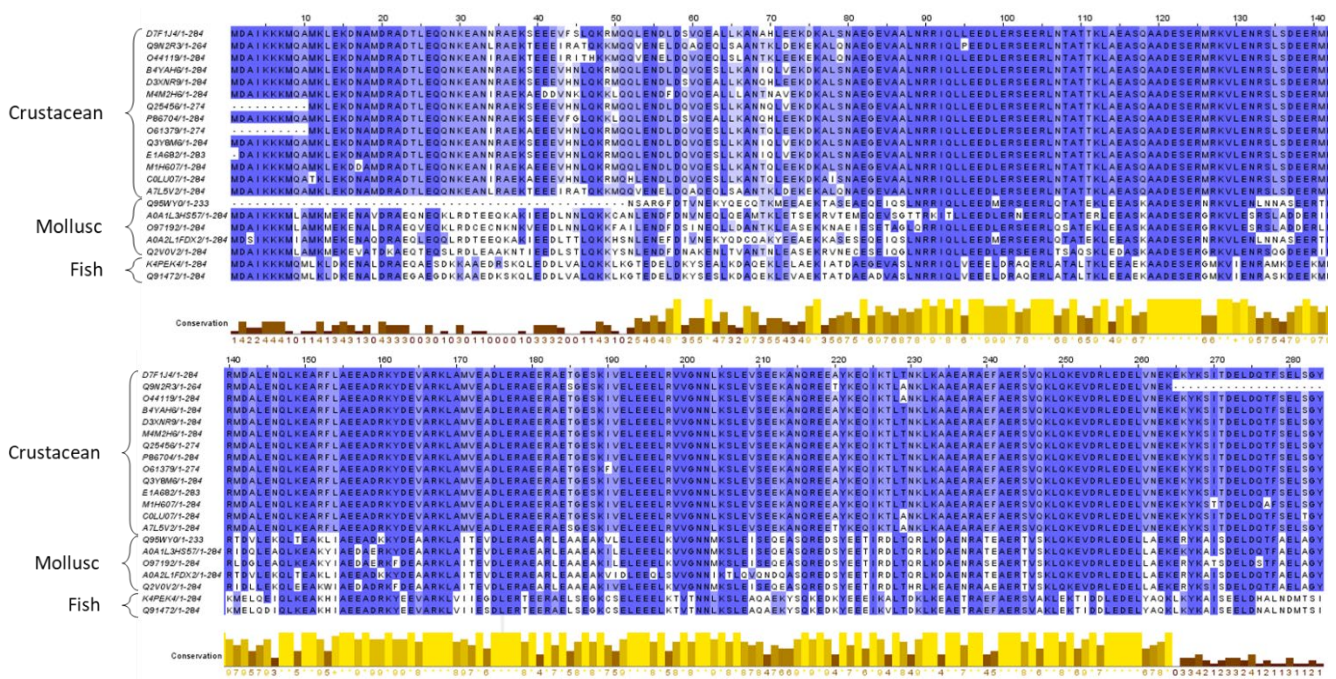


Figure 1. Alignment of the tropomyosin allergen sequences from crustacean, mollusc and fish that were identified on allergen.org website and available in UniProt database. In this alignment, the amino acids are highlighted in blue according to conservation between the different sequences. Amino acid in deep blue are highly conserved between the different sequences whereas those in light blue are only conserved between a part of the sequences.

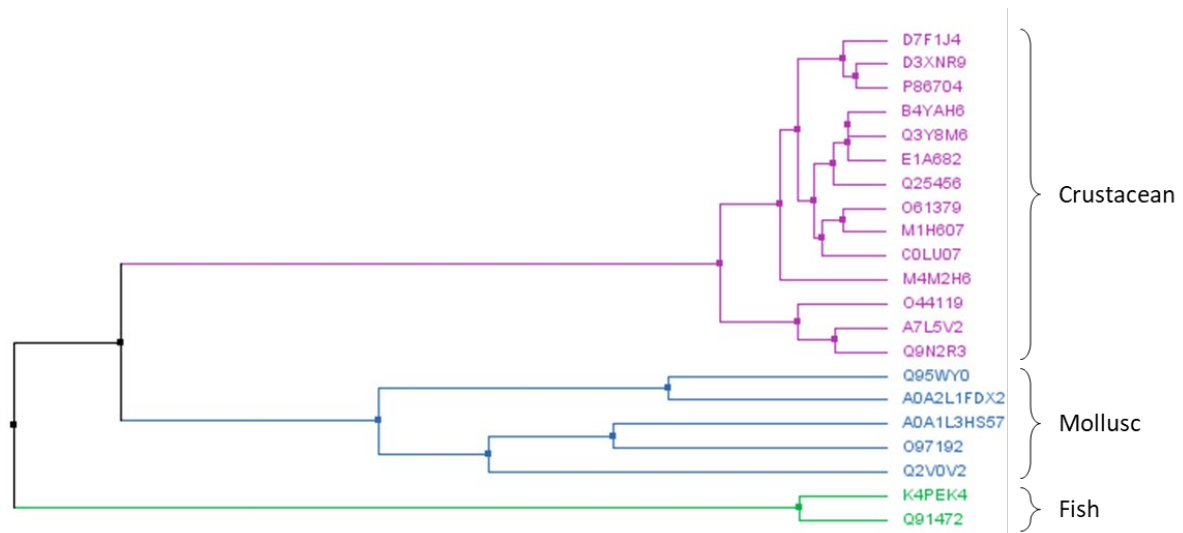


Figure 2. Phylogenetic tree obtained from the sequence alignment of the considered tropomyosin sequence in crustacean, mollusc and fish.

(3) Alignment of tropomyosin allergenic regions

Ayuso *et al.* (2002)⁴ identified five major IgE-binding regions in Pen a 1, the tropomyosin allergen in shrimp. The major IgE-binding regions identified were:

- Region 1: Pen a 1 (43-57)
- Region 2: Pen a 1 (85-105)
- Region 3: Pen a 1 (133-148)
- Region 4: Pen a 1 (187-202)
- Region 5: Pen a 1 (247-284)

Sequence alignments and phylogenetic trees were used to evaluate potential cross reactivity between the different groups of edible aquatic animals (crustacean, mollusc and fish). Separate trees were calculated for each one of the five allergenic regions of Pen a 1. These trees represent the degree of homology between the tropomyosin sequences of the considered species in those specific regions (figure 3).

These results globally indicate a higher homology between crustacean and mollusc tropomyosin in those particular allergenic regions. The only exceptions are for “Region 2” for Jade tiger abalone and “Region 3” for Pacific oyster and Sydney rock oyster. In agreement with previous findings, these results suggest that the risk of clinical cross-reactivity is higher between mollusc and crustacean than between mollusc and fish.

⁴ Ayuso, R., Lehrer, S.B., & Reese G. (2002). Identification of continuous, allergenic regions of the major shrimp allergen Pen a 1 (tropomyosin). *Int. Arch. Allergy Immunol.* 127(1):27-37. doi: 10.1159/000048166.

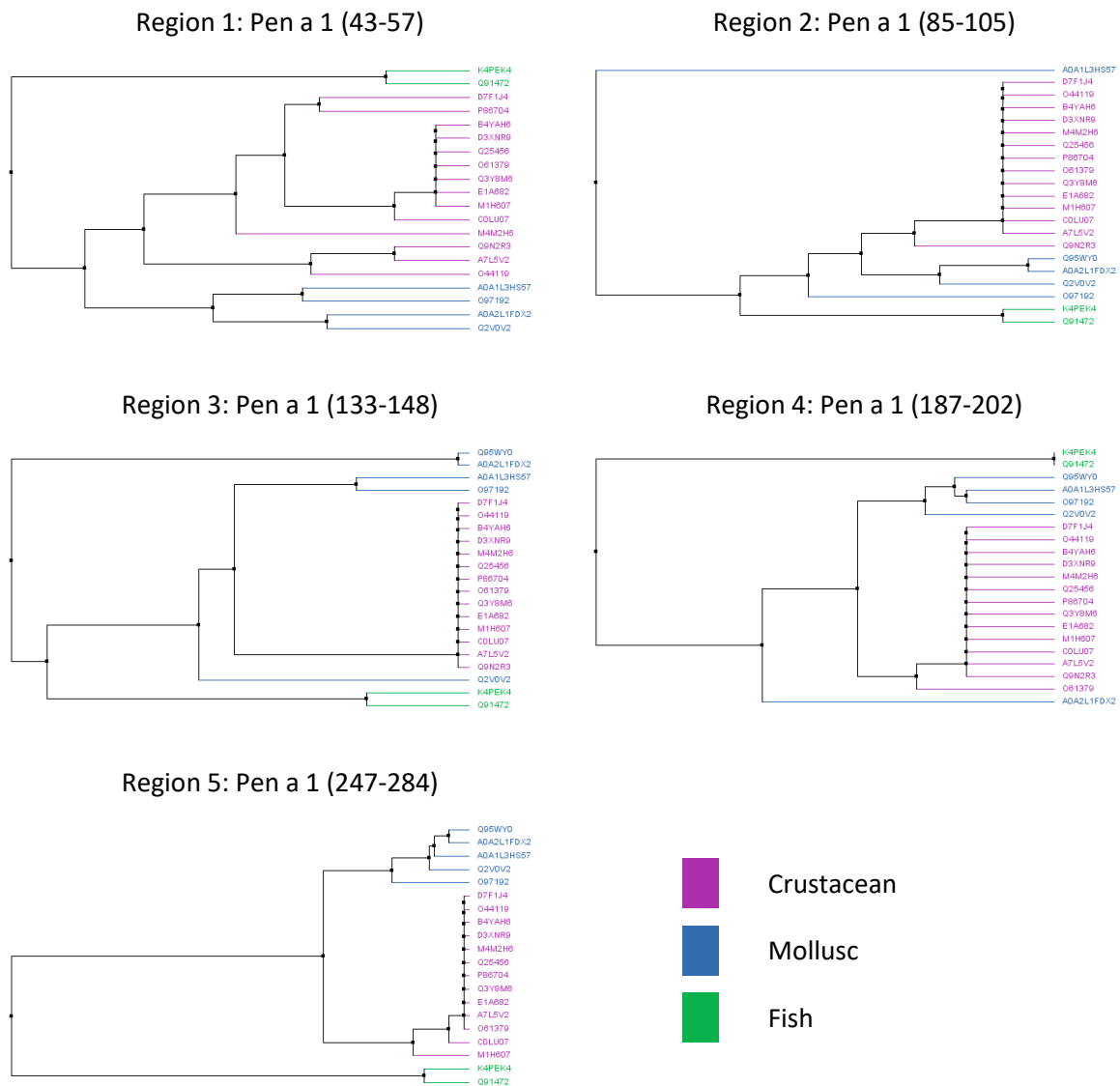


Figure 3 - Phylogenetic trees obtained from the sequence alignments of the homologous regions to the five major IgE-binding regions in Pen a 1 (identified by Ayuso *et al.*, 2002) in the considered tropomyosin sequences of crustaceans, molluscs and fish.

Conclusion

Based on cross-reactivity, whole sequences alignment and allergenic regions alignments it can be concluded that food allergy to molluscs via tropomyosin should preferentially be associated to crustacean allergy.

Annexe 3. 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/>

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.

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.

Annexe 4. Exemples de méthodes disponibles et limites de quantification correspondantes (LOQ)

(source : communication interne, février 2022)

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 Peanut	0,7	21,3%*	0,16	protéine d'arachide
	protéine d'arachide	Kit ELISA interne au CER	0,25	100%	0,25	
	protéine d'arachide	Méthode UHPLC-MS/MS (multi-allergènes) interne au CER	2,5 (LOD)	100%	2,5 (LOD)	
Lait	β-lactoglobuline	Kit ELISA interne au CER	0,25	1/(10%) ^(b)	2,5	protéine du lait
	β-lactoglobuline	Elisa Systems	0,1	1/(10%) ^(b)	1	
	β-lactoglobuline	Méthode UHPLC-MS/MS (multi-allergènes) interne au CER	5 (LOD)	100%	5 (LOD)	
	caséine	Kit ELISA interne au CER	0,5	1/(80%) ^(b)	0,63	
	caséine	Méthode UHPLC-MS/MS (multi-allergènes) interne au CER	0,5 (LOD)	100%	0,5 (LOD)	
	protéine du lait	Ridascreen FAST Milk	2,5	100%	2,5	
	caséine et β-lactoglobuline	Elisa Systems	0,25	100%	0,25	
Œuf	protéine d'œuf en poudre	Elisa Systems	0,48	100%	0,48	protéine d'œuf
	protéine d'œuf en poudre	Kit ELISA interne au CER	0,25	100%	0,25	
	protéine de blanc d'œuf	Méthode UHPLC-MS/MS (multi-allergènes) interne au CER	3 (LOD)	100%	3 (LOD)	
	protéine de jaune d'œuf	Méthode UHPLC-MS/MS (multi-allergènes) interne au CER	30 (LOD)	100%	30 (LOD)	
Noisette	noisette	Ridascreen FAST Hazelnut	2,5	15,7%	0,39	protéine de noisette
	protéine de noisette	Kit ELISA interne au CER	0,5	100%	0,5	
	protéine de noisette	Méthode UHPLC-MS/MS (multi-	2,5 (LOD)	100%	2,5 (LOD)	

		allergènes) interne au CER				
Noix de Grenoble	noix	BioKits Walnut Assay Kit	2,4	14%	0,34	protéine de noix
	noix	Walnut ELISA	2	14%	0,28	
	noix	AgraQuant Walnut Romerlabs	2	14%	0,28	
	protéine de noix	Méthode UHPLC-MS/MS (multi-allergènes) interne au CER	5 (LOD)	100%	5 (LOD)	
Noix de cajou	protéine de noix de cajou	Kit ELISA interne au CER	0,5	100%	0,5	protéine de noix de cajou
	protéine de noix de cajou	Méthode UHPLC-MS/MS (multi-allergènes) interne au CER	2,5 (LOD)	100%	2,5 (LOD)	
	noix de cajou (farine)	Ridascreen FAST Cashew	2,5	19%	0,48	
	noix de cajou (farine)	AgraQuant Cashew Romerlabs	1	19%	0,19	
Noix du Brésil	protéine de noix du Brésil	Kit ELISA interne au CER	0,5	100%	0,5	protéine de noix du Brésil
	noix du Brésil	SureFood ID Brazil nut (PCR)	1 0,4 (LOD)	100% 14,3%	0,14 ^(c) 0,06 (LOD) ^(c)	
	protéine de noix du Brésil	Méthode UHPLC-MS/MS (multi-allergènes) interne au CER	2,5 (LOD)	100%	2,5 (LOD)	
Noix de macadamia	protéine de noix de macadamia	Kit ELISA interne au CER	0,25	100%	0,25	protéine de noix de macadamia
	protéine de noix de macadamia	Méthode UHPLC-MS/MS (multi-allergènes) interne au CER	2,5 (LOD)	100%	2,5 (LOD)	
Amande	protéine d'amande	Kit ELISA interne au CER	0,5	100%	0,5	protéine d'amande
	amande	Ridascreen FAST Almond	2,5	20%	0,5	
	protéine d'amande	Méthode UHPLC-MS/MS (multi-allergènes) interne au CER	5 (LOD)	100%	5 (LOD)	
Pistache	protéine de pistache	Kit ELISA interne au CER	0,25	100%	0,25	protéine de pistache
	pistache	Agraquant Pistachio Romerlabs	1	23,8%	0,24	
	pistache	SureFood Quant Pistache (PCR)	1 0,4 (LOD)	23,8%	0,24 ^(c) 0,1 (LOD) ^(c)	
	protéine de pistache	Méthode UHPLC-MS/MS (multi-allergènes) interne au CER	2,5 (LOD)	100%	2,5 (LOD)	
Noix de pécan	protéine de pécan	SENSISpec ELISA Pecan nut	2	9%*	0,18	protéine de pécan
	protéine de pécan	Méthode UHPLC-MS/MS (multi-allergènes) interne au CER	5 (LOD)	100%	5 (LOD)	

Soja	protéine de farine de soja	Elisa Systems	2,5	100%	2,5	protéine de soja
	protéine de farine de soja	Ridascreen FAST Soy	2,5	100%	2,5	
	protéine de soja	Méthode UHPLC-MS/MS (multi-allergènes) interne au CER	5 (LOD)	100%	5 (LOD)	
Blé	gliadine	Ridascreen FAST Gliadin R7002	5	$1/(60\%)*1/(50\%)^{(d)}$	16,67 ^(e)	protéine de blé
	gliadine	Ridascreen Gliadin R7001	2,5	$1/(60\%)*1/(50\%)^{(d)}$	8,33 ^(e)	
Moutarde	protéine de moutarde	Kit ELISA interne au CER	0,25	100%	0,25	protéine de moutarde
	graine de moutarde	SureFood ID Mustard (PCR)	1 0,4 (LOD)	26,1%	0,26 ^(c) 0,1 (LOD) ^(c)	
Lupin	protéine de lupin	Ridascreen FAST Lupine	1	100%	1	protéine de lupin
	protéine de farine de lupin	Elisa Systems	2,5	100%	2,5	
	protéine de lupin	Méthode UHPLC-MS/MS (multi-allergènes) interne au CER	1 (LOD)	100%	1 (LOD)	
Sésame	protéine de graine de sésame	Kit ELISA interne au CER	0,1	100%	0,1	protéine de graine de sésame
	graine de sésame	Ridascreen FAST Sesame	2,5	17%	0,43	
Crevette	protéine de crevette	Kit ELISA 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 Romerlabs	4	17,8%	0,71	
Céleri	céleri	SureFood Fast celery (PCR)	1 0,4 (LOD)	1,5%	0,015 ^(c) 0,006 (LOD) ^(c)	protéine de céleri

^(a) Facteur de conversion basé sur les teneurs en protéines fournies à l'annexe 3 ou fournies par le fournisseur de kit * ; ^(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