



PUBLICATION DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8513

Allergies et pseudoallergies alimentaires

5 août 2009

1. INTRODUCTION ET QUESTION

Interpellé par la confusion qui peut régner entre l'allergie alimentaire et les réactions d'hypersensibilité alimentaire non allergiques (« pseudoallergies »), le groupe de travail permanent NASSA (Nutrition, Alimentation et Santé y compris Sécurité Alimentaire) a jugé utile de procéder à une mise au point en la matière.

Les deux types de réaction sont précisés. La problématique qu'elles représentent (ou non) est évoquée. Une mise en évidence des lacunes est proposée.

L'avis est basé sur l'opinion des experts et s'inscrit dans la suite d'un précédent avis émis en 2001 (CSH 7574).

2. CONCLUSION

L'allergie alimentaire et ses multiples répercussions restent encore mal comprises du grand public mais aussi mal connues de l'industrie et en particulier des secteurs de la distribution et de la restauration.

Il est urgent qu'une information, validée et adaptée à chacune de ces entités, soit diffusée tant en vue de contrôler le(s) risque(s) de réaction que de faciliter la vie des sujets sensibles et de leur entourage.

Une telle information ne peut se concevoir sans une identification précise du risque.

L'obligation légale de mentionner 14 substances, potentiellement allergènes ou pouvant provoquer des réactions d'hypersensibilité non allergique, dans l'étiquetage des denrées alimentaires préemballées constitue une avancée pour les patients allergiques qui devrait toutefois pouvoir être étendue aux denrées non préemballées.

Il serait également souhaitable que l'accueil de l'enfant allergique en collectivité (crèche, école...) soit organisé et puisse s'inscrire dans un projet national.

Enfin, le CSS souhaiterait que le développement et la mise en place de systèmes fiables et validés de détection des allergènes dans les denrées alimentaires, utilisables par l'industrie agro-alimentaire, soient une priorité. Ceci constituerait une grande avancée dans la protection du consommateur et faciliterait le quotidien du patient allergique et de sa famille.

3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

Abréviations utilisées:

ELISA : *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*

IgE : *Immunoglobuline E*

PCR : *Polymerase Chain Reaction*

3.1 Définitions

L'hypersensibilité est responsable des symptômes objectifs, reproductibles, initiés par une exposition à un stimulus défini et toléré par des individus normaux.

L'allergie est une réaction d'hypersensibilité provoquée par des mécanismes immunologiques.

L'hypersensibilité non allergique est une hypersensibilité dans laquelle aucun mécanisme immunologique ne peut être prouvé.

L'atopie est une prédisposition personnelle et/ou familiale se manifestant le plus souvent dès l'enfance ou l'adolescence à se sensibiliser (soit produire des anticorps immunoglobulines de la classe E spécifiques) en réponse à une exposition naturelle à des allergènes présentés en quantité variable au niveau des muqueuses et/ou de la peau.

Les allergènes sont généralement des protéines d'origine animale ou végétale auxquelles on s'allergise.

3.2 Allergie alimentaire

L'allergie alimentaire est un problème médical sérieux et potentiellement grave.

La prévalence dans la population générale est de 2 à 3 % et atteint 6 à 8 % dans la population pédiatrique d'âge préscolaire. On assiste à une augmentation de la fréquence et de la sévérité des réactions au cours des dix dernières années.

L'allergie alimentaire est une réaction d'hypersensibilité provoquée par des mécanismes immunologiques et responsable de symptômes objectifs, reproductibles survenant suite à l'ingestion d'un allergène alimentaire.

On distingue les réactions d'hypersensibilité immédiate médiées par les IgE et les réactions d'hypersensibilité retardée médiées par les cellules. Le type de manifestations ainsi que leur chronologie d'apparition varient selon le mécanisme.

Les symptômes de l'allergie alimentaire sont variés (urticaire, eczéma, vomissements, diarrhée, syndrome oral...) et peuvent être sévères comme l'œdème laryngé, l'asthme, le choc anaphylactique. Des décès sont d'ailleurs décrits. Certains patients réagissent à l'ingestion voire à l'inhalation d'infimes quantités ou au seul contact de l'aliment avec la peau.

Les aliments en cause dans l'allergie alimentaire de l'enfant sont limités puisque 5 d'entre eux sont responsables de 80 % des réactions : l'œuf, le lait de vache, l'arachide, le poisson, les fruits à coques. Chez l'adulte, il s'agit principalement de fruits et légumes (pomme, pêche, kiwi, banane, céleri, carotte...), arachides et fruits à coques.

Le traitement repose sur l'éviction.

Il est essentiel que le diagnostic de l'allergie alimentaire soit posé avec certitude, il faut en effet éviter les régimes d'éviction injustifiés, et informer le patient des risques encourus et des attitudes à adopter en cas de réactions.

Le diagnostic repose donc sur une méthodologie rigoureuse qui débute par un interrogatoire détaillé puis la réalisation de tests cutanés, le dosage d'IgE spécifiques sanguines et enfin parfois

par la réalisation de tests de provocation orale à l'hôpital. Il faut rappeler que le diagnostic de l'allergie doit être posé précocement, les tests cutanés peuvent en effet être réalisés quel que soit l'âge de l'enfant.

3.3 Hypersensibilité alimentaire non allergique

Les réactions d'allergie alimentaire sont à différencier des réactions d'hypersensibilité alimentaire non allergiques dans lesquelles aucun mécanisme immunologique ne peut être prouvé. Ces réactions mettent en cause **la capacité de l'organisme à supporter un aliment aux doses tolérées par d'autres individus**. On distingue 3 types d'hypersensibilité alimentaire non allergique: lié à un déficit enzymatique comme l'intolérance au lactose secondaire au déficit en enzyme lactase, lié à l'ingestion de certains additifs (sulfites...) et lié à la consommation d'aliments riches en histamine ou histamino-libérateurs (comme les fraises, le chocolat, les tomates...). Ces dernières réactions étaient autrefois appelées pseudoallergie ou fausses allergies alimentaires car bien que moins graves, leur expression mimait celle de l'allergie sans faire intervenir le système immunitaire (IgE spécifique).

Ces réactions sont **moins fréquentes** puisque la prévalence décrite est de 0,05 % dans la population générale à 1,5 % dans une population ciblée d'atopiques.

Les symptômes bien que parfois incommodes sont **moins graves** et principalement cutanés et parfois respiratoires.

3.4 Allergie alimentaire et hypersensibilité alimentaire non allergique

Une directive européenne, transposée en législation nationale, oblige les industriels à mentionner dans la liste des ingrédients des denrées alimentaires préemballées, 14 substances. Cet étiquetage obligatoire concerne : les céréales contenant du gluten, les crustacés, les œufs, les poissons, l'arachide, le soja, le lait, les fruits à coque, le céleri, la moutarde, les graines de sésame, l'anhydride sulfureux et sulfites, le lupin et les mollusques (A.R. 13.09.1999, A.R. 05.11.2008, Directives européennes 2003/89/CE, 2006/142/CE et 2007/68/CE)

L'indication de la présence d'un éventuel produit allergisant est un réel progrès pour tous ceux qui souffrent d'allergie alimentaire.

Les limites pratiques de la législation sont les suivantes :

1. Elle n'est malheureusement pas d'application pour les aliments vendus en vrac comme les farines utilisées en boulangerie qui peuvent être contaminées par du lupin ou des noisettes par exemple. Une extension de la législation aux aliments non préemballés est indispensable pour la sécurité des patients allergiques.

2. En pratique, les industriels ont mis en place un étiquetage de précaution avec la naissance de mention telles que : « peut contenir... », « traces éventuelles », « fabriqué dans un atelier... » ce qui ne facilite pas la vie des allergiques.

3. L'industrie alimentaire est en pratique confrontée à un problème de validation des processus de production pour vérifier l'absence de composé allergisant dans le produit fini. En pratique, les principaux obstacles à l'application de la nouvelle législation en matière d'allergènes alimentaires rencontrés sont la fixation des seuils critiques de concentration, la disparité des méthodes de détermination disponibles actuellement, leur existence pour un nombre limité d'allergènes, des problèmes techniques liés à la détection de faibles niveaux d'allergènes dans les aliments (ELISA, PCR). Une validation rationnelle des méthodes de détection est nécessaire en vue d'une normalisation ainsi qu'une sélection des laboratoires de routine sur base de critères objectifs dans le cadre de l'accréditation et enfin une harmonisation des résultats.

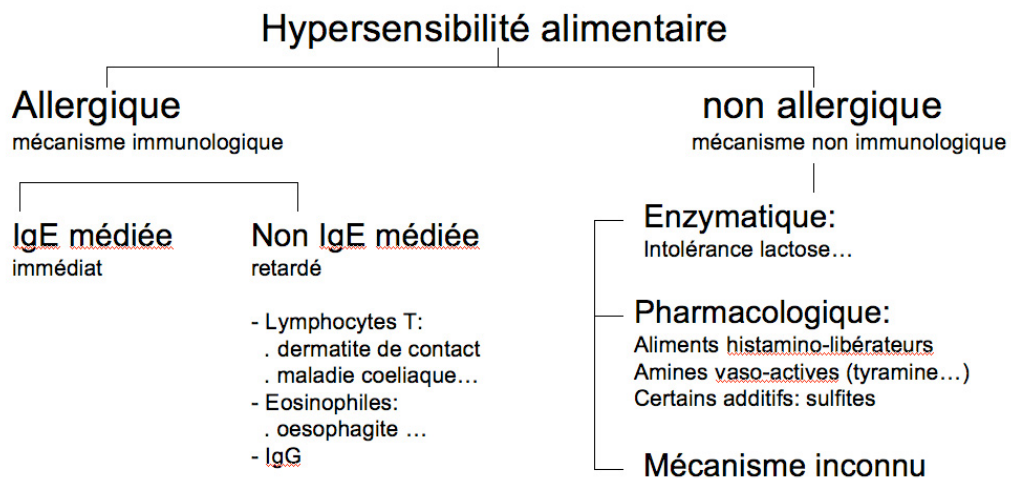
Le contrôle du respect de la législation est crucial pour la protection du consommateur et implique donc la mobilisation des industriels dans la mise en place d'un système fiable et validé de détection des allergènes alimentaires. (cf. Annexe 5.4. Aspects analytiques).

4. REFERENCES

- Bourrier T. Intolérance et allergies aux colorants et additifs. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2006; 46:68-79.
- Casimir G, Chaouat P, Hanssens L, Mulier S. L'allergie alimentaire chez l'enfant : étude d'une cohorte belge. Rev Med Brux 2006; 27:sp 82-6.
- CE - Communauté Européenne. Directive européenne 2003/89/CE modifiant la directive 2000/13/CE en ce qui concerne des ingrédients présents dans les denrées alimentaires. Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE) 2003.
- CE - Communauté Européenne. Directive 2006/142/CE modifiant l'annexe III bis de la directive 2000/13/CE du Parlement européen et du Conseil contenant la liste des ingrédients qui doivent être mentionnés en toutes circonstances sur l'étiquetage des denrées alimentaires. Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE) 2006.
- CE - Communauté Européenne. Directive européenne 2007/68/CE modifiant l'annexe III bis de la directive 2000/13/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne certains ingrédients alimentaires. Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE) 2007.
- CSH - Conseil Supérieur d'Hygiène. Avis relatif à la réduction des risques dus à l'allergie alimentaire. Bruxelles: CSH, 2001. Avis N°7574.
- EAACI - European Academy of Allergology and Clinical Immunology, EFA - European Federation of Allergy and Asthma Patients Association. Campaign: Is it allergy ? Children always benefit from early diagnosis. Brochures. (www.oasisallergies.org).
- Host A, Andrae S, Charkin S, Diaz-Vazquez C, Dreborg S, Eigenmann PA, et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? Allergy 2003; 58(7):559-69.
- Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy 2001; 56(9):813-24.
- Moneret-Vautrin D-A. Epidémiologie de l'allergie alimentaire. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 2008; 48:171-8.
- Royaume de Belgique. Arrêté royal du 13 septembre 1999 relatif à l'étiquetage des denrées alimentaires préemballées modifié par l'AR du 05 novembre 2008.
- Simon R. Allergic and asthmatic reactions to food additives. Uptodate June 2008. Available from: <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~IUUBAEqJzrr5Z>
- WAO - World Allergy Organization. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol 2004; 113:832-6.

5. ANNEXES

5.1. Hypersensibilité alimentaire



5.2. Tableau récapitulatif

L'hypersensibilité alimentaire allergique est à différencier de l'hypersensibilité alimentaire non allergique. Elles diffèrent – comme illustré dans ce tableau – par la fréquence, les mécanismes, les aliments responsables, les symptômes, la gravité. L'allergie alimentaire est un vrai problème de santé publique alors que les réactions d'hypersensibilité non allergique, même si elles ne sont pas négligeables, n'ont pas la même importance clinique.

Le CSS est conscient qu'un sujet aussi complexe que celui des réactions d'hypersensibilité alimentaire est difficile à résumer dans un tableau.

	Allergie alimentaire	Hypersensibilité alimentaire non allergique
Prévalence	Population générale : 2 à 3 % Population pédiatrique : 4 à 6 %	Population générale : 0,05 % Population atopique : 1 %
Mécanismes	Immunologique <ul style="list-style-type: none"> - IgE médié - non IgE médié 	Non Immunologique <ul style="list-style-type: none"> - déficit enzymes - Histamino-libération non spécifique - Intolérance à certains additifs alimentaires - ...
Aliments	Œuf Fruits à Coques Lait de vache Arachide Poissons Soja Fruits et légumes (Rosacées, Ombellifères, groupe latex)	Fraises, tomates, agrumes, poissons...
Symptômes	Variés Graves : anaphylaxie	Cutanés principalement Rhinite et asthme
Problématique	Fréquence en augmentation Sévérité en augmentation Nouveaux allergènes Information insuffisante Difficultés au quotidien : régime, risque de réaction...	Utilisation abusive Fréquence rare dans la population générale

5.3. Liste de substances ou d'ingrédients dont la mention est obligatoire (extrait de l'A.R. du 05.11.2008 modifiant l'A.R. du 13.09.1999)

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

Crustacés et produits à base de crustacés,

Œufs et produits à base d'œufs,

Poissons et produits à base de poissons,

Arachides et produits à base d'arachides,

Soja et produits à base de soja,

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

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

(*Macadamia ternifolia*) et produits à base de ces fruits,

Céleri et produits à base de céleri,

Moutarde et produits à base de moutarde,

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

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

Lupin et produits à base de lupin,

Mollusques et produits à base de mollusques.

* correction par nos soins

5.4. Aspects analytiques

Les manifestations d'allergie sont variables en nature et gravité : cutanées, respiratoires, digestives, parfois même généralisées avec des conséquences graves, voire fatales. Elles concernent une partie importante de la population : 2 à 3 % des adultes, 6 à 8 % des enfants. Selon l'OMS, les allergies alimentaires se classent parmi les problèmes de santé publique les plus importants. Actuellement, le seul traitement efficace de l'allergie alimentaire est d'éviter totalement les aliments contenant les allergènes. Les produits alimentaires sont souvent composés d'une grande variété d'ingrédients dont certains peuvent être à l'origine de réactions allergiques. La détection des allergènes, présents en quantités même minimales dans les aliments, constitue un important problème d'actualité en santé publique. Si un seuil critique de concentration peut être établi, l'analyse des aliments pour des traces d'allergènes alimentaires potentiels et leur déclaration sont cruciaux pour la protection des consommateurs. En effet, c'est un élément essentiel de la politique de protection des consommateurs allergiques souhaitée par les pouvoirs publics et l'agro-industrie : un étiquetage informatif pertinent et fiable pour guider le choix des consommateurs allergiques. La directive 2003/89/CE, modifiant la directive 2000/13/CE, et complétée par la directive 2006/142/CE, contiennent une liste de substances potentiellement allergènes ou pouvant provoquer des réactions d'hypersensibilité non allergique (14 au total), qui doivent être mentionnées sur l'étiquette des denrées alimentaires préemballées.

Le contrôle du respect de la législation est crucial. La mise en place d'un système fiable et validé de détection des allergènes alimentaires est indispensable. Actuellement quelques dizaines de contrôles sont prévus dans le plan d'échantillonnage de l'AFSCA pour seulement trois catégories d'allergènes : lait, œufs, arachides. Toutes ces analyses reposent sur des techniques ELISA. L'existence d'un réseau de laboratoires publics ou privés accrédités pour l'analyse d'allergènes dans les différentes matrices constituées par les produits alimentaires serait très utile aussi pour l'agro-industrie belge qui pourrait alors exercer l'autocontrôle de ses produits dans un cadre harmonisé et normalisé afin de répondre au mieux aux exigences réglementaires (directives, bonnes pratiques, plan HACCP, analyse des risques...) et éviter les contaminations croisées. En effet, des composants allergisants peuvent contaminer accidentellement des produits alimentaires en raison d'une contamination croisée pendant le stockage ou le transport ou encore à cause d'un nettoyage insuffisant des chaînes et des locaux de production. Du fait de l'absence d'approche intégrée pour la détection des allergènes, l'industrie alimentaire est actuellement confrontée à un problème de validation des processus de production pour vérifier l'absence de composé allergisant dans le produit final.

Un groupe de travail de l'AFSCA (avis du Comité scientifique 2005/48) a identifié comme principaux obstacles à l'application de la nouvelle législation en matière d'allergènes alimentaires : la fixation des seuils critiques d'une part, la disparité des méthodes de détermination disponibles actuellement d'autre part. Une validation rationnelle des méthodes de détection doit être entreprise en vue d'une normalisation ainsi qu'une sélection des laboratoires de routine sur base de critères objectifs dans le cadre de l'accréditation et enfin une harmonisation des résultats.

Les problèmes techniques liés à la détection de faibles niveaux d'allergènes dans les aliments restent encore largement non résolus. De nombreux tests sont utilisés et commercialement disponibles. La plupart d'entre eux reposent sur des méthodes immuno-chimiques (ELISA), qui permettent la détection des protéines responsables de la réaction allergique. Une autre méthode d'analyse recourt à un fragment d'ADN marqueur d'un composant allergisant (PCR).

On reste confronté actuellement à des problèmes techniques majeurs :

- extraction insuffisante ;
- limite de détection en dehors du domaine de sensibilité clinique ;
- spécificité insuffisante en raison de réactions croisées ;
- les relations entre les résultats obtenus par différentes méthodes analytiques, telles que la PCR, les ELISA au moyen d'anticorps monoclonaux ou utilisant des anticorps polyclonaux, ne sont pas encore connues ;
- reproductibilité inter-laboratoire insuffisante.

La situation actuelle en matière d'analyse des allergènes alimentaires est donc complexe voire anarchique :

- de nombreuses trousse de détection existent sur le marché ;
- la plupart sont de type ELISA ;
- elles ont l'avantage d'être commodes à utiliser,
- mais leurs caractéristiques analytiques pour un même allergène varient d'un fabricant à l'autre ;
- les résultats provenant de différents laboratoires, utilisant des méthodes différentes, varient considérablement ;
- il n'y a pas nécessairement de relation entre les résultats ELISA ou PCR et ceux des tests cliniques pratiqués sur le patient allergique : Prick tests, immunoblots ou tests *in vitro* fonctionnels pratiqués sur des échantillons de sang du patient.

En outre, beaucoup d'aliments subissent des transformations technologiques pour diverses raisons : améliorer la qualité, le goût et la saveur et prolonger la durée de conservation en inactivant des microorganismes et des toxines. Les différentes étapes de transformation technologique des denrées alimentaires pour aboutir à des produits prêts à la consommation peuvent avoir une influence sur les protéines et leur structure. Parmi les processus de modification / dégradation des protéines, on peut citer : la réaction de Maillard, l'oxydation et l'hydrolyse. Ces réactions sont susceptibles d'entraîner soit la diminution (production d'aliments hypo-allergéniques), soit l'exaltation du caractère allergisant par modification de la nature des épitopes. Cette situation peut avoir un effet sur la détectabilité de l'allergène, mais n'implique pas nécessairement que l'effet sur le patient allergène soit modifié dans un sens prédictible. En d'autres termes, certaines réactions affectant les protéines pourraient avoir un effet sur leur détection en tant qu'allergène sans nécessairement altérer leur allergénicité pour un patient donné. Un autre paramètre des tests à examiner est leur limite de détection qui doit être évaluée par rapport aux tests *in vitro* d'allergénicité de manière à donner de meilleures garanties au patient allergique et au consommateur en général.

Les méthodes biochimiques, ELISA et PCR, pourront, après harmonisation et évaluation à l'occasion d'analyses circulaires, constituer des méthodes de dépistage. A l'instar de la stratégie d'analyse des résidus et contaminants, ce dépistage devrait, en cas de contrôle « positif », être suivi d'une confirmation plus fiable d'identification moléculaire et de quantification des allergènes. Une méthode de confirmation s'avère donc nécessaire. Elle sera basée sur une stratégie de quantification absolue des protéines allergènes et des modifications post-traductionnelles qui surviennent par exemple lors de traitements technologiques des matières premières pour les transformer en produits alimentaires. Une telle méthode de confirmation sera basée nécessairement sur la spectrométrie de masse.

Enfin, des progrès analytiques sont aussi nécessaires pour la validation de matériaux de référence qui font encore largement défaut actuellement.

Ces questions ont fait récemment et font encore l'objet de travaux de recherches en Belgique, subsidiés par :

- le SPF santé publique :
 - o RT-06/10 (DEBALL). Détection des allergènes alimentaires. Promoteur : Philippe Delahaut (CER, Marloie)
 - o RF-06/18. Normalisation des méthodes d'analyse des allergènes alimentaires. Promoteurs : Guy Maghuin-Rogister, Marie-Louise Scippo et Edwin De Pauw (ULg)
- BELSPO :
 - o SD/AF/03A (ALLERRISK). Development of an integrated strategy for controlling the allergen issue in the Belgian food and catering industry. Promoteurs: Els Daeseleire et Marc De Loose (ILVO). Partenaires : ILVO, Universiteit Gent, Universiteit Antwerp, Université de Liège.

6. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Tous les experts ont participé **à titre personnel** au groupe de travail. Les noms des membres et experts du CSS sont annotés d'un astérisque *.

Les experts suivants ont participé à l'élaboration de l'avis :

CASIMIR Georges	(allergologie – ULB)
DELZENNE Nathalie *	(nutrition, toxicologie – UCL)
KOLANOWSKI Jaroslaw *	(physiologie et physiopathologie de l'alimentation ; physiopathologie de l'obésité, du syndrome métabolique et du diabète de type 2 – UCL)
MAGHUIN-ROGISTER Guy *	(analyse des denrées alimentaires – ULg)
MULIER Sandra	(allergologie – ULB)
NOIRFALIS(S)E Alfred *	(toxicologie, bromatologie – ULg)
PAQUOT Michel *	(chimie, technologie – FUSAGx)
PUSSEMIER Luc *	(résidus et contaminants, risques chimiques – CERVA)
VANSANT Greet *	(alimentation et santé – KULeuven)

L'administration est représentée par :

CREMER Charles	(SPF Santé publique, DG 4)
HORION Benoît	(SPF Santé publique, DG 4)

Le groupe de travail a été présidé par Monsieur Alfred NOIRFALIS(S)E et le secrétariat scientifique a été assuré par Madame Michèle ULENS.