



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2017) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Mise au point

Étiquetage de précaution en allergie alimentaire : comment progresser ?

Precautionary labelling in food allergy: How to progress?

A. Schaller^{a,*}, F. De Blay^{a,b}

^a Pôle de pathologie thoracique, nouvel hôpital civil de Strasbourg, hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, place de l'hôpital, 67000 Strasbourg, France

^b FHU OMICARE, EA 3070, université de Strasbourg, 1, place de l'hôpital, 67000 Strasbourg, France

Reçu le 25 mai 2017 ; accepté le 29 juillet 2017

Résumé

La prévalence des allergies alimentaires en France ne cesse de croître. La prise en charge repose sur un régime d'éviction plus ou moins strict vis-à-vis des aliments pouvant contenir l'allergène. Cependant, l'absence d'uniformisation des étiquetages des allergènes contaminant, sur les produits peut rendre difficile l'application de ces régimes. Cette contamination peut être prévisible et donc affichée, mais elle peut également survenir de façon fortuite. L'étiquetage de précaution n'est pas satisfaisant ni pour le malade ni pour l'industriel ou le distributeur. En effet, pour les premiers il est source d'inquiétude et il est souvent pris en défaut. Pour les seconds, il conduit à retirer des produits à tort et à laisser certains potentiellement dangereux. Ainsi, pour essayer de surmonter cette difficulté, nous avons repris les études épidémiologiques publiées récemment qui ont tenté d'établir des valeurs seuils de quantité d'allergène capables de déclencher des symptômes d'allergie à l'échelle d'une population pour permettre de développer un système proche de celui de VITAL. VITAL est système australien qui propose un étiquetage basé sur les doses réactogènes dites seuils de santé publique qui conduisent à trois niveaux d'action. Un modèle dans le même esprit que le système VITAL serait beaucoup plus précis pour les malades et permettrait peut-être une amélioration du quotidien des patients allergiques en leur rendant plus aisée l'accès à une plus grande variété de produits. Le respect de l'étiquetage alimentaire proposé réduirait l'anxiété et le risque d'accident causés par leur allergie alimentaire. Il reste cependant, l'écueil des mesures des allergènes alimentaires qui n'est pas toujours aussi fiable qu'on le voudrait. © 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Seuil réactogène ; Étiquetage des allergènes ; Arachide ; Dose déclenchante ; Régime d'éviction

Abstract

The prevalence of food allergies in France is continually increasing. Treatment is generally based on avoidance of the offending allergen. Due to the absence of standardized labelling of consumer foods indicating contaminant allergens, avoidance can be difficult. However, while such contamination may be predicted and thus displayed, it can also arise by chance. Based on the VITAL system in Australia, which uses threshold values called "public health thresholds", we have attempted to define thresholds suitable for use in France. A system such as the VITAL system could perhaps improve the day-to-day life of allergic patients, giving them access to a wider variety of products. Compliance with the proposed food labelling would reduce anxiety and the risk of accidents due to food allergy.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Threshold value; Allergen labelling; Peanut; Eliciting dose; Eviction regime

1. Introduction

La prévalence des allergies alimentaires en France est estimée à 3,2 % de la population [1] et elle serait de l'ordre de 3,8 % chez l'enfant et de 2 % chez l'adulte [2]. Une partie de la prise en charge actuelle repose sur le régime d'éviction. Cependant,

* Auteur correspondant. 1, place de l'hôpital, 67000 Strasbourg, France.
Adresse e-mail : alexandre.schaller@gmail.com (A. Schaller).

leur mise en œuvre se heurte à un manque de précision de la réglementation.

La mention obligatoire des allergènes présents dans la liste des ingrédients des produits industriels pré-emballés a fait l'objet de directives européennes qui ont été appliquées en France. Celle-ci a été étendue aux produits non pré-emballés depuis 2014 [3,4].

De nombreux industriels agro-alimentaires ont recours à des Precautionary Allergen Labelling (PAL) ou étiquetage de précaution en français (EDP) sur leurs produits, mais leur utilisation est basée sur le volontariat et n'est pas encadrée par la législation. Les EDP ont pour but d'informer les patients allergiques sur un risque réel ou non d'avoir la présence d'un allergène et par conséquent de réagir après avoir consommé le produit. La contamination par un allergène peut survenir de façon fortuite (contamination croisée) à toutes les étapes du processus de fabrication du produit. Les EDP avaient été mis en place dans le but de faciliter l'application de régimes d'éviction et ainsi, la qualité de vie des patients allergiques.

Cependant, l'importante diversité des EDP existants a rendu plus difficile l'interprétation de la lecture des étiquettes par les patients allergiques. Il n'existe actuellement aucune harmonisation d'étiquetage sur la présence de ces allergènes dans les produits manufacturés, leur quantité, ni un éventuel plan de gestion du risque en fonction de la présence d'allergènes contaminants dans le produit.

Grâce aux publications d'études épidémiologiques où les doses déclenchantes d'allergènes alimentaires sont précisées dans de larges populations, il est désormais possible d'essayer de définir les quantités d'allergènes susceptibles d'induire des symptômes chez les patients à l'échelle d'une population. Ainsi, en 2012 l'Office australien des allergènes proposait le système VITAL (acronyme de Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling) [5]. Il s'agit d'un outil de gestion des risques qui permet aux industriels de l'agro-alimentaire de fournir une information plus précise sur les risques de contamination croisée de leurs produits. Après concertation entre les pouvoirs publics, les industriels et les associations de consommateurs, des seuils dits de « santé publique » de contamination d'allergènes dans les produits alimentaires ont été fixés.

Le seuil de « santé publique » correspond à la dose susceptible de provoquer une réaction allergique chez un pourcentage donné de patients allergiques. Afin d'harmoniser ces seuils, il a été retenu les ED01, ED05 et les ED10 (ED pour *eliciting dose*), correspondant respectivement aux doses d'allergène entraînant des symptômes chez 1 %, 5 % et 10 % des patients allergiques à cet allergène. Ils sont exprimés en milligramme de protéine d'allergène et permettraient donc théoriquement de protéger, respectivement, 99 %, 95 % ou 90 % des patients concernés. Ils sont en général fixés à des concentrations les plus basses possibles et, même s'ils permettent de protéger une proportion importante de la population concernée, ils ne garantissent pas qu'un sujet exposé ne puisse pas être victime d'une réaction allergique même mineure.

L'objectif des seuils de santé n'est pas de protéger l'ensemble de la population allergique.

Le but de notre article est de reprendre les travaux qui ont déterminé des doses déclenchantes pour les six principaux aliments susceptibles d'être rencontrés sous forme de contaminants dans les produits transformés, à savoir : l'arachide, la noisette, le lait de vache, l'œuf, le poisson et la crevette.

Dans un deuxième temps, nous rappellerons les limites des étiquetages de précaution pour les patients et les industriels. Notre travail pourrait être une première étape dans la mise en place d'un système assez proche de celui de VITAL dans notre pays.

2. Les doses déclenchantes d'allergie alimentaire et seuils de santé publique

Nous avons repris les données obtenues dans des publications où des Tests de Provocations Oraux (TPO) ont été réalisés. En effet, il a été montré qu'il existe une bonne corrélation entre les doses entraînant des symptômes objectifs lors des TPO et des doses donnant des symptômes dans la vie courante [6].

2.1. L'arachide

2.1.1. Doses réactogènes lors de tests de provocation oraux

L'étude MIRABEL [6] regroupait 785 patients, dont 86 % avaient moins de 16 ans et qui étaient soit allergiques, soit sensibilisés à l'arachide (Tableau 1). La dose réactogène était d'une part estimée par l'interrogatoire du patient (dose en vie réelle) mais également sur la base d'un test de provocation oral à l'arachide. Les doses ont été exprimées en mg de protéine d'arachide selon une table de conversion établie [7]. Les TPO étaient considérés négatifs si aucun signe objectif n'était survenu pour une dose cumulée ≥ 7 g d'arachide. Il pouvait s'agir de TPO en simple ou double insu, voire en ouvert.

Des réactions sévères (choc anaphylactique, angio-œdème laryngé, bronchospasme...) ont été retrouvées chez 30 % des patients grâce à l'histoire clinique. Les facteurs de risque étaient : l'apparition de symptômes chez l'adolescent et l'adulte ($p=0,004$), les patients asthmatiques ($p<0,001$) ou ceux qui avaient été en contact avec l'arachide par inhalation ($p<0,001$). Ces facteurs de risque de réaction sévère ont été retrouvés par d'autres [8,9].

Pour 238 patients (35,5 % de l'effectif), la dose réactogène médiane en vie réelle a pu être estimée à 125 mg (34–177 mg) de protéine d'arachide, soit 500 mg d'arachide environ. La dose réactogène était inférieure à 5 mg de protéine d'arachide chez 1 % des patients, entre 5 et 50 mg chez 34 % des patients, entre 50 et 100 mg chez 8,3 % des patients et ≥ 100 mg chez 56,7 % des patients.

Le test de provocation oral a été réalisé chez 278 sur 785 patients (35 % de l'effectif) et était positif dans 81 % des cas (225 sur 278) ou 29 % de tout l'effectif inclus dans l'étude. AU total, 26,5 % des patients avaient moins de 6 ans au moment du test ; 68,5 % avaient entre 6 et 16 ans et 5 % plus de 16 ans. La dose réactogène médiane au TPO était de 67 mg de protéine ou 268 mg d'arachide. Six patients (2 % des TPO positifs) ont eu une dose réactogène comprise entre 4 et 16 mg de protéine d'arachide.

Tableau 1

Doses réactogènes et *eliciting doses* issues de la littérature concernant l'arachide (en mg de protéine d'arachide).

	Nombre de patients ayant bénéficié d'un TPO (n)	Âge médian des patients (années)	ED01 (mg)	ED05 (mg)	ED10 (mg)	Dose réactogène médiane au TPO (mg)	Plus petite dose réactogène lors du TPO (mg)
Étude MIRABEL [6]	278	10	Nc	Nc	Nc	67	4
Étude Morisset et al. [11]	103	Nc	Nc	Nc	Nc	Nc	1,25
Étude Ballmer (Europrevall) [14]	60	24	Nc	Nc	2,8	Nc	0,003
Système VITAL [17,18]	750	Nc	0,2	1,4	Nc	Nc	Nc
Étude Taylor et al. [19]	286	7	Nc	1,8	3,6	Nc	Nc
Étude Taylor et al. [20]	164	Nc	Nc	1	3,5	Nc	Nc
Analyse combinée des deux études Taylor [19]	450	Nc	Nc	1,3	5,2	Nc	Nc
Étude Blom et al. [21]	135	6,9	0,15	1,56	4,42	Nc	Nc
Étude Eller et al. [22]	165	7,8	Nc	18,9	32,9	Nc	0,25
Moyenne et écart-type ^a			0,17 ± 0,026	1,41 ± 0,037	3,9 ± 0,69		
Moyenne en mg d'arachide ^a			0,7	5,6	15,6		

^a Moyenne calculée sur l'ensemble des études publiées à l'exception de celle d'Eller [22] (puisque les valeurs obtenues dans cette étude étaient en dehors de l'intervalle de confiance : valeur moyenne + 2 déviations standards des valeurs obtenues).

Il n'existait pas de différence significative entre la dose réactogène obtenue lors du TPO et celle estimée dans la vie de tous les jours ($p = 0,44$).

Un régime d'éviction stricte était plus souvent indiqué chez les patients avec un TPO positif pour une dose réactogène < 100 mg d'arachide ($p < 0,001$). Un régime d'éviction stricte ($p < 0,001$) et la présence d'un asthme ($p = 0,032$) étaient la source d'une plus grande anxiété et donc d'une moins bonne qualité de vie des patients. Ces mêmes facteurs ont été retrouvés par d'autres [10].

Aucun critère n'avait pu être mis en avant pour prédire la sévérité d'une réaction accidentelle.

Dans une autre étude portant sur 103 patients français dont 91 enfants, le TPO réalisé en double insu était positif dans 18 % des cas pour moins de 65 mg d'arachide (ou 16 mg de protéines d'arachide) et dans 3,9 % pour moins de 15 mg. La dose réactogène la plus basse a été de 5 mg d'arachide (pour 4 cas) [11].

Nous avons également repris les données issues des TPO réalisés au sein du service d'allergologie de Strasbourg. Ils étaient réalisés selon les recommandations en vigueur [12,13]. Le test était considéré comme positif en cas de survenue de signes cliniques objectifs : tachycardie, urticaire, angio-œdème, sibilants auscultatoires, toux, chute du *peak flow* ou du VEMS ≥ 20 %, rhinorrhée, conjonctivite. Ainsi que la survenue d'une douleur abdominale chez l'enfant.

Le seuil de réactivité était défini par la dose cumulée. La dose équivalente en protéine d'arachide était calculée selon le facteur de conversion habituel [7].

Cinquante-six patients ont eu un test de provocation oral positif sur 89 testés (63 %). La dose réactogène moyenne était de 800 mg d'arachide, la dose réactogène la plus basse était de 3 mg d'arachide ou 0,75 mg de protéine d'arachide. 3 patients (environ 5 % des patients) ont eu une dose réactogène inférieure à 14 mg d'arachide ou 3,5 mg de protéine d'arachide. Et, enfin, 5 patients (soit environ 10 % des patients) ont eu une dose

réactogène inférieure à 30 mg d'arachide ou 7,5 mg de protéine d'arachide.

2.1.2. Seuils déclenchants en santé publique ou *eliciting doses*

Les seuils dits de santé publique ou *eliciting doses* (ED), pour des symptômes objectifs ou subjectifs lors de TPO majoritairement en double insu, ont été proposés lors de différents travaux.

Dans Europrevall [14], le principal objectif était de rassembler les données existantes sur les seuils réactogènes dans la population européenne [15,16]. L'allergie alimentaire a été confirmée par un TPO en double insu contre placebo et la dose réactogène était la dernière dose ayant entraîné des symptômes et non la dose cumulée. Cinq aliments ont été analysés, à savoir l'arachide, la noix, le céleri, le poisson et la crevette. Il était estimé pour chacun de ces aliments le seuil dit de santé publique ED10, c'est-à-dire la dose susceptible d'entraîner une réaction chez 10 % des patients allergiques. Concernant l'arachide, 135 patients ont été inclus avec une médiane d'âge de 10,4 ans. Parmi ces patients, seulement 44 % ($n = 60$) des TPO à l'arachide ont été positifs. La dose ED10 pour l'obtention de signes objectifs était de 2,8 mg de protéine d'arachide (IC 95 % : 0,2–36), soit environ 11,2 mg d'arachide. La plus petite dose réactogène a été de 0,003 mg de protéine d'arachide.

L'analyse des doses déclenchantes obtenues dans 55 études ont donné naissance au système VITAL 2.0 australien [17,18], il s'agissait principalement de données issues de tests de provocations oraux en double insu chez 750 patients dont 77 % d'enfants. Le panel d'expert a utilisé trois modèles de distribution de doses différentes pour déterminer l'ED : log normal, log logistic et Weibull. L'ED05 pour l'arachide a été estimé à 1,4 mg de protéine d'arachide (0,9–2,2 mg), soit environ 5,6 mg d'arachide.

Chez l'enfant [19], 286 patients avec un âge médian de 7 ans ont bénéficié d'un test de provocation oral contre placebo et en

Tableau 2

Doses réactogènes et *eliciting doses* issues de la littérature concernant la noisette (en mg de protéine de noisette).

	Nombre de patients ayant bénéficié d'un TPO (<i>n</i>)	Plus petite dose réactogène lors du TPO (mg)	ED01 (mg)	ED05 (mg)	ED10 (mg)
Étude Ballmer et al. [14]	91	0,033	0,055	1,5	8,5
Système VITAL [17,18]	202	Nc	Nc	0,1	Nc
Étude Blom et al. [21]	28	Nc	0,01	0,29	1,38
Étude Eller et al. [22]	72	0,25	Nc	Nc	18,7
Moyenne ^a			0,03	0,63	4,94
Moyenne en mg de noisette ^a			0,24	4,57	35,8

^a Moyenne calculée sur l'ensemble des études publiées à l'exception de celle de Eller [22] (puisque les valeurs obtenues dans cette étude étaient en dehors de l'intervalle de confiance : valeur moyenne + 2 déviations standards des valeurs obtenues).

double insu pour l'arachide. Les TPO étaient considérés comme positifs uniquement sur la base de la survenue de signes objectifs hormis les douleurs abdominales chez l'enfant (si elles duraient plus de 30 minutes ou nécessitaient un traitement en raison de leur intensité). La dose réactogène était la dose cumulée cette fois-ci. L'ED10 était de 14,4 mg d'arachide (IC 95 % 10,7–19,6), soit 3,6 mg de protéine d'arachide selon la table de conversion décrite plus haut [7]. Les patients, qui réagissaient aux doses les plus faibles d'arachide, n'ont présenté que des symptômes modérés (douleurs abdominales, vomissements, urticaire).

Une valeur d'ED10 très proche de l'étude précédente a été retrouvée lors d'une analyse de 12 publications par le même auteur concernant 451 patients, majoritairement des enfants, allergiques à l'arachide [20]. L'ED10 était à 14,1 mg d'arachide (IC 95 % 6,6–29,9), soit 3,5 mg de protéine d'arachide. En revanche dans cette étude, les protocoles de TPO variaient d'un centre à l'autre (double insu, simple insu ou ouvert).

En combinant les données des deux études précédentes [19], la valeur d'ED10 pour la survenue de symptômes objectifs était à 12,3 mg d'arachide, soit 3,1 mg de protéine d'arachide.

Cette valeur d'ED10 était, dans la majorité des cas, proche de 15 mg d'arachide. Elle a été confirmée dans un travail rétrospectif chez 135 enfants d'âge moyen de 6,9 ans concernant les seuils réactogènes pour 5 allergènes majeurs (lait de vache, œuf, arachide, noisette et noix de cajou) [21]. Ils étaient obtenus lors de tests de provocation oraux en double insu contre placebo dans une population pédiatrique et basés sur la dernière dose réactogène et non la dose cumulée comme dans l'étude de Taylor. Un TPO à l'arachide a été réalisé chez 135 patients avec un âge médian à 6,9 ans. Concernant la survenue de symptômes objectifs (urticaire, diarrhée, dyspnée, œdème de lèvre, rhino-conjonctivite et bronchoconstriction), l'ED10 était à 4,42 mg de protéine d'arachide, soit environ 17,7 mg d'arachide en utilisant la table de conversion habituelle [7]. Il n'y avait pas d'effet de l'âge sur les seuils réactogènes (pas de différence entre les moins et les plus de 3 ans). Cinquante pour cent de la population testée a réagi à 67 mg de protéine d'arachide, soit environ 268 mg d'arachide.

Une seule étude retrouve des valeurs très différentes d'ED10 [22], concernant 149 TPO qui étaient positifs à l'arachide (dont 90 % avec signes objectifs) chez des patients d'âge médian de 7,8 ans, mais avec une majorité de TPO ouverts (82 %). L'ED10 obtenu pour l'arachide était de 32,9 (23,6–45,9) mg de

protéine d'arachide soit environ 131,6 mg d'arachide, ce qui correspond environ à 10 fois plus que les valeurs retrouvées dans les autres études. Cette différence était expliquée par les auteurs, par la proportion importante de réponders pour des fortes doses d'arachide et par le choix d'une première dose du TPO bien plus élevée que dans les autres études (85 mg d'arachide).

2.2. La noisette

Pour Europrevall [14], 69 % des TPO à la noisette ont été positifs chez 91 patients adultes et enfants, dont 45 % avaient des signes objectifs (Tableau 2). L'ED10 était à 8,5 mg de protéine de noisette (2,3–37,6) pour la survenue de symptômes subjectifs et de 9 mg de noisette pour la survenue de symptômes objectifs soit environ 67 mg de noisettes.

Dans VITAL [17,18], l'ED05 est de 0,1 mg de protéine de noisette ; en précisant qu'il s'agit plutôt d'une valeur basse. Il s'agissait de 202 patients testés dont 70 % d'adultes.

Pour les enfants, l'ED10 obtenue par le déclenchement de signes objectifs était à 1,38 mg de protéine de noisette soit environ 10 mg de noisette chez des enfants âgés de 6 ans [21].

Une valeur beaucoup plus importante a été obtenue chez des enfants danois de 9,1 ans lors de TPO en ouvert. L'ED10 était à 18,7 mg de protéine de noisette soit environ 135 mg de noisette [22]. Là aussi comme pour l'arachide, les valeurs des seuils étaient plus élevées par rapport aux autres études.

2.3. Lait de vache

Dans tous les cas, il s'agit d'études pédiatriques. Dans un travail français, 8 % des patients ont réagi à moins de 0,8 mL (24 mg de protéine de lait vache) et 1,7 % à moins de 0,3 mL lors d'un TPO en double insu [11]. La dose la plus basse était de 0,1 mL (3 mg de protéines lait) de lait, ce qui est une valeur proche de celles rapportées dans la littérature [23].

Pour le lait de vache, dans VITAL [17,18], l'ED01 était de 0,1 mg de protéine de lait de vache, soit 1/320^e de 1 mL de lait de vache, pour 351 patients.

Des valeurs proches ont été retrouvées par d'autres [21], chez des enfants en moyenne de 2,4 ans avec une ED01 de 0,05, l'ED05 à 1,07 et l'ED10 à 4,24 mg de protéine de lait de vache. Comme pour les allergènes précédents, un travail [22] a trouvé une ED10 calculée de 59,3 mg de protéine de lait de vache (29,1–109,9) et une ED05 à 100,2 mg (52,7–190,5). La dose

réactogène la plus basse était de 5 mL de lait de vache (150 mg de protéine de lait de vache).

2.4. L'œuf

Lors de TPO réalisé en double insu, 16 % des patients ont réagi à moins de 65 mg de blanc (6,5 mg de protéines d'œuf) et 5,6 % à moins de 15 mg. La dose la plus basse était de 2 mg de blanc d'œuf (soit environ 0,2 mg de protéine d'œuf) [11].

Dans VITAL [17,18], l'ED05 était à 0,03 mg de protéine d'œuf, concernant 206 patients dont 84 % d'enfants.

Pour Blom et al. [21], chez 53 enfants âgés de 4–5 ans, l'ED01 était à 0,7, l'ED05 à 1,51 et l'ED10 était à 5,82 mg de protéine d'œuf, soit environ 58 mg d'œuf [7].

Dans l'étude danoise [22], sur 164 TPO positifs réalisés (dont 91 % en ouvert) avec un mélange à base d'œuf entier (dont 95 % avec signes objectifs), contrairement aux autres allergènes les valeurs seuils étaient proches de celles de la littérature avec une ED10 à 5,4 mg (3–9,6) de protéine d'œuf soit environ 54 mg d'œuf et l'ED05 est à 2,1 mg (1,1–4). La plus petite dose réactogène était de 5 mg d'œuf (soit environ 0,5 mg de protéine d'œuf).

2.5. Le poisson

Pour le poisson, chez 34 patients, l'ED10 était de 27,3 mg (5,3–171,2) de protéine de poisson dans l'étude Europrevall [14], soit environ 152 mg de filet de morue. La plus petite dose réactogène était de 0,003 mg de protéines de poisson.

Il n'y avait pas d'autres données fiables disponibles dans la littérature compte tenu du faible nombre de TPO au poisson réalisé.

2.6. La crevette

Pour la crevette, chez 30 patients du groupe Europrevall [14], l'ED10 était de 2500 mg de protéine de crevette (1152–5909), soit environ 12,8 g de chair de crevette et la dose réactogène la plus basse a été de 132 mg de protéine de crevette (soit environ 1/30^e de crevette de taille moyenne).

Les réactions aux traces de crevette surviennent en général avec de la crevette crue, donc les traces de crevettes cuites retrouvées dans les produits manufacturés ne posent que peu de problèmes.

Dans VITAL [17,18], la dose réactogène ED01 retenue est de 10 mg de protéines de crevette, sur 48 patients, et il n'y avait que des adultes.

Dans notre centre d'investigation, concernant la crevette, 4 TPO ont été positifs sur 21 réalisés, la dose réactogène la plus basse était de 90 g de crevettes (ou 20 g de protéine de crevette).

3. Les étiquetages de précaution : limites pour le patient

Les EDP étaient considérés comme une solution novatrice pour les patients avec des régimes d'éviction stricte. Cependant, ils sont source de confusion et d'incompréhension.

3.1. L'étiquetage source d'incompréhension et de comportements paradoxaux

Dans un travail australien, plus de 65 % des marchandises étudiées avaient une forme d'EDP [24]. Cependant, les expressions des EDP utilisées étaient très différentes d'un produit à l'autre, ce qui rendait les comportements des consommateurs allergiques extrêmement variables face au même produit [24–28].

Ce qui a pu conduire près de 40 % de patients allergiques australiens à ignorer ces précautions [25].

Dans une étude anglaise [29], basée sur l'interrogatoire de parents ayant des enfants allergiques aux fruits à coques, 60 % d'entre eux évitait le produit s'il était écrit « peut contenir des traces » et 40 % s'il était écrit « fabriqué dans une usine qui utilise des fruits coque ».

Chez 651 patients allergiques canadiens ayant eu une réaction allergique [30], 37 % des cas l'EDP avait été ignoré par manque d'attention ou n'avait pas été lu. Dans 30 % des cas, la présence d'allergène n'était pas clairement explicité sur l'étiquette (erreur de traduction par exemple ou inscription dans une langue étrangère). Dans 35 %, la réaction allergique était la conséquence de l'absence d'EDP (contamination croisée non prévisible ?).

De façon paradoxale, les EDP peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie des patients [31]. En effet, une multiplicité des messages d'avertissement, a été responsable d'une confusion dans l'esprit des patients concernant les ingrédients réellement contenus dans les produits manufacturés [32], ce qui a eu pour effet direct de réduire encore plus le choix de leur alimentation quotidienne [33] et ainsi, d'augmenter son coût. En effet, les personnes allergiques passent en moyenne 39 % de temps en plus pour faire leurs courses [5] et leur panier moyen coûte environ 11 % de plus que la moyenne.

3.2. Les étiquetages source de difficultés d'interprétation

La mise en place par un industriel d'un EDP, qui n'était pas présent auparavant sur un produit, peut porter à confusion et conduire à ignorer l'avertissement [35]. En effet, les patients ont pensé que ce nouvel étiquetage n'avait pour but que la protection de l'entreprise contre d'éventuelles poursuites et non un risque réel pour leur santé.

Les EDP ont beaucoup perdu de leur sens auprès des patients en raison de l'absence de corrélation à un risque de réaction allergique [36,37]. Ce qui a pu exposer les allergiques à des risques de réaction parfois sévères quand ils continuaient à consommer le produit en question sans en informer leur allergologue [35].

4. Les étiquetages de précaution : limites pour les industriels de l'agro-alimentaire

4.1. Les EDP source de difficultés

Malgré les efforts des industriels, des allergènes peuvent contaminer accidentellement leurs produits. La contamination peut intervenir lors de la fabrication en raison de l'utilisation d'allergènes différents sur la même chaîne, voire même en amont de celle-ci sur les lieux de collecte ou de stockage.

Un EDP a un effet négatif sur les ventes de l'aliment en question. Or, la plupart des aliments avec EDP ne contiennent pas suffisamment d'allergènes pour déclencher une réaction chez les personnes allergiques [5,26], alors que d'autres aliments sans EDP, au contraire, en contiennent suffisamment pour entraîner une réaction [27,28]. Cela a été montré dans l'étude de Ford et al. [28], où 1,9 % des produits n'ayant pas d'étiquetage de précaution étaient contaminés soit avec de l'œuf, du lait ou à de l'arachide. Or, en cas de réactions allergiques avec un produit sans EDP pour l'allergène, le distributeur devra rappeler le produit, ce qui n'est pas sans conséquence économique.

Un étiquetage de précaution devrait indiquer la présence fortuite ou probable d'un allergène dans un produit alimentaire, en quantité supérieure ou égale à une dose de référence bien définie, correspondant à celle qui induit une réaction allergique dans une certaine proportion de patients [38].

4.2. Exemples d'aliments concernés par les erreurs d'EDP

Pele et al. [27] avaient analysé 544 produits (cookies et chocolats) à la recherche de contamination par l'arachide, dans 10 pays européens, en 2006. Trente-deux pour cent (108 sur 333) des aliments pré-emballés avec EDP étaient contaminés par de l'arachide et 25 % des produits sans EDP. Le niveau de contamination significatif retenu était de 20 ppm (mg de substance allergénique par kg de nourriture). Il n'y avait pas de différence significative de contamination par de l'arachide qu'il y ait un EDP ou non ($p > 0,05$). Un patient allergique avait donc une chance sur six de manger un produit contaminé par de l'arachide en présence d'EDP et une sur neuf sans EDP.

Aux États-Unis, la contamination par l'arachide de snacks vendus dans des supermarchés n'était retrouvée que dans 4,5 % des produits avec EDP (seuil $> 2,5$ ppm) et aucune pour les produits sans EDP (0/120) [28].

En revanche, dans les barres de céréales, aucune différence significative de contamination par l'arachide n'a été observée entre celles avec EDP (12/159, 7,5 %) et celles sans (2/49, 4 %) [39]. Les auteurs avaient par ailleurs établi que les patients allergiques avaient un risque entre 2 et 10 sur 1000 de faire une réaction allergique après avoir consommé un produit avec EDP.

D'une façon plus large, 508 produits manufacturés (confiseries, snacks, plats surgelés, desserts...) ont été étudiés par la UK Food Standards Agency [40]. Un seul produit avec EDP était contaminé par de l'arachide (0,9 %). En revanche, 13,3 % des produits avec EDP pour la noisette étaient contaminés (15/113). Aucune contamination n'avait été retrouvée sur les produits sans EDP, preuve d'une utilisation appropriée de l'EDP.

Enfin, le risque de contamination par les fruits à coque serait plus élevé lorsque l'EDP mentionnait « fabriqué dans la même usine » que « peut contenir » [25].

Globalement, les produits contaminés par l'arachide semblent être surtout les produits de pâtisserie ou de confiserie : chocolat, cookies et biscuits, barres de céréales, gâteaux, pâtisseries, confiseries, glaces avec un risque de contamination allant de 0,9 à 32,4 [41]. En revanche, l'incertitude pèse sur les analyses qui peuvent être réalisées uniquement sur un échantillon de

produits, or bien souvent la contamination par l'allergène n'est pas homogène dans le produit fini [41].

La présence d'un EDP n'est donc pas indicative d'un risque certain de contamination du produit par un allergène. Les étiquetages de précaution utilisés par les industriels ne pourront être crédibles que s'ils délivrent un message clair pour les patients [38].

4.3. Problème de la méthode de détection de l'allergène

Un autre défi à surmonter est celui du problème de la détection de l'allergène contaminant dans les produits et de la méthode employée pour y parvenir [42]. Ces méthodes ne sont souvent pas homogènes d'une entreprise à l'autre de même que les normes qui les encadrent. Les méthodes de détection et de quantification, indispensables à l'évaluation et à la gestion du risque allergique, sont considérées comme encore imparfaites. À de très faibles niveaux de contamination, les performances des méthodes d'analyse peuvent varier d'un aliment à un autre et être altérées par la cuisson ou le processus de fabrication, ce qui rend plus difficilement détectable et quantifiable certains allergènes notamment l'arachide et le lait [43,44]. De plus, comme soulevé plus haut [41], quand la présence de l'allergène dans l'aliment n'est pas uniforme, en raison d'un mélange non homogène par exemple, ceci peut rajouter une difficulté supplémentaire car il pourrait être détecté en plus grande quantité dans une partie du produit seulement [45].

Actuellement, la méthode de détection la plus utilisée est la méthode Enzyme Linked Immunosorbent Assays (ELISA) car elle peut mettre en évidence les résidus d'allergène de la façon la plus spécifique et sensible [46].

L'ensemble de ces techniques de détection de l'allergène étant imparfaites, la confiance des industriels dans les analyses réalisées est faible. Cela a été une des raisons pour laquelle l'utilisation des EDP s'est généralisée, même si bien souvent aucun allergène contaminant n'était retrouvé dans le produit [38].

5. Comment résoudre le problème : l'exemple du système VITAL

Le système VITAL a été développé en 2007 en Australie et en Nouvelle-Zélande par l'Office australien des allergènes et mis à jour en 2012 (VITAL 2.0) [5,17,18]. Il s'agit d'un outil de gestion des risques qui permet aux industriels d'évaluer les risques de contamination croisée et de fournir un étiquetage de l'allergène préventif et approprié sur leurs produits. La démarche est mise en œuvre sur la base exclusive du volontariat par les professionnels du secteur. Après concertation entre les pouvoirs publics, les professionnels de la chaîne alimentaire et les associations de consommateurs, des seuils de santé publique ont été fixés pour l'arachide, le lait, l'œuf, la noix, le soja, le gluten de blé, la moutarde, le lupin, le sésame, les crustacés et le poisson. Les seuils sont exprimés en ED01 (*eliciting dose* 1 %), qui correspond à la quantité de protéine d'allergène (en mg) en dessous de laquelle 99 % des patients allergiques à l'aliment en question ne développeront pas de réaction après en avoir consommé. Ou exprimé

différemment, l'ED01 est la dose de protéine d'allergène qui entraîne une réaction chez 1 % des patients allergiques. Dans le cas où l'ED01 de l'allergène dont la présence est suspectée, est inconnue, le calcul est alors basé sur la valeur d'ED01 la plus faible connue pour la catégorie d'aliments considérée.

À la réception des matières premières, leurs compositions sont étudiées (selon les fiches techniques de chacune) et les contaminations croisées sont évaluées tout au long de la chaîne de fabrication. L'outil de calcul VITAL va alors déterminer la quantité d'allergène contenu dans le produit fini et la comparer aux valeurs seuils définies pour chaque allergène majeur.

Ces différents seuils permettent de définir trois niveaux d'action : niveau 1 = aucun étiquetage nécessaire, niveau 2 = niveau à partir duquel l'étiquetage d'une éventuelle présence fortuite est obligatoire en mentionnant « peut contenir » et niveau 3 = niveau à partir duquel la présence avérée de l'allergène concerné doit être mentionnée dans la liste des ingrédients.

Le développement du système VITAL s'est amorcé en raison de la grande diversité des EDP existant à travers le pays développés [47]. L'idée initiale était de protéger autant l'industriel que le patient. Il était important d'homogénéiser et de rendre plus accessible au grand nombre, l'étiquetage des produits et ainsi, d'augmenter la confiance des consommateurs. Il s'agissait d'un véritable « *health challenge* ».

5.1. Les limites : les réactions sévères accidentelles

La prévalence des allergies alimentaires ayant entraîné des réactions sévères a augmenté [48]. Les risques de réactions allergiques ne peuvent pas être complètement prévenus par des plans d'éviction stricts, chez les patients très allergiques [49]. Il est donc essentiel d'identifier les patients qui sont le plus à risque afin de prévenir un accident qui pourrait être sévère voire fatal.

Par ailleurs, l'absence d'étiquetage en dessous d'un certain seuil d'allergènes contaminants comme cela est le cas dans le système VITAL [17,18] pourrait être à tort faussement rassurant pour les patients. Une petite quantité d'allergène en dessous des ED01 et ED05 peut être présente dans le produit et pourrait entraîner une réaction chez une faible proportion de patients très sensibles. Cependant, les tableaux cliniques sont le plus souvent peu graves ne nécessitant pas d'intervention médicale, comme cela a été montré dans la cohorte de 286 patients allergiques de Nancy [19] ou dans l'étude de Rolinck-Werninghaus et al. [50], où la proportion de réaction sévère vis-à-vis des petites doses d'œuf et de lait était très limitée.

5.2. Problème des patients réagissant aux faibles doses d'allergènes

Les personnes sensibles à de très faibles doses d'allergènes peuvent donc ne pas être complètement protégées par la mise en place de doses de référence et par l'étiquetage qui en découle.

Néanmoins, il s'agit théoriquement de patients dits « sensibilisés », à qui l'on recommande de ne pas consommer de produits transformés sans avoir vérifié l'étiquetage au préalable et qui en général ont des seuils réactogènes bas ou des comorbidités associées comme un asthme mal contrôlé [38].

La faible proportion restante de patients allergiques qui ne serait donc pas protégée par la dose référente ED01 (car faisant partis des 1 % restants des patients), doivent être identifiés et recevoir une éducation plus intensive que le reste des patients.

Les patients sensibles à de faibles doses d'allergènes devraient être ciblés par les allergologues pour recevoir une éducation et des mesures d'éviction plus stricts.

5.3. Bénéfices d'un tel système

Si un système dans l'esprit de celui de VITAL était adopté par l'industrie agro-alimentaire, les patients allergiques auraient une amélioration de leur qualité de vie car leur anxiété serait réduite grâce à un étiquetage serait plus précis et par conséquent auraient accès à un plus grand nombre de produits [33].

Des doses de référence basées sur des modèles de distribution existent pour les principaux allergènes comme nous l'avons vu plus haut [17,18]. Il s'agit donc de déterminer quels niveaux de contamination par des allergènes sont acceptables et seraient susceptibles de poser le moins de risques à une majorité de consommateurs allergiques. Ils permettront d'aider les industriels à améliorer leur étiquetage, d'assister les allergologues pour la mise en place des régimes d'éviction et donc par conséquent d'améliorer la confiance des patients ainsi que leur qualité de vie [5,38].

6. Conclusion

Des progrès très importants ont été réalisés au cours des dix dernières années sur notre connaissance de l'allergie alimentaire. Deux points essentiels ont permis ces progrès. Le premier a été de démontrer que nos tests de provocation oraux alimentaires (TPO) à l'hôpital étaient un excellent reflet de ce qui se passe dans la vie courante et le second a été de pratiquer les TPO au cours de grandes études épidémiologiques.

Ainsi, nous savons quelles sont les doses qui déclenchent des symptômes pour une proportion donnée. Désormais, nous pouvons réfléchir autrement à l'étiquetage des aliments. En effet, les EDP ont beaucoup perdu de leur sens auprès des patients en raison de leur grande diversité, de leur variabilité importante et d'une utilisation non corrélée à une gradation du risque de réaction allergique. De façon paradoxale, les EDP entraînent une dégradation de la qualité de vie des patients. Un modèle copié sur le système VITAL pourrait permettre d'aider les industriels à améliorer leur étiquetage, d'assister les allergologues pour la mise en place des régimes d'éviction et par conséquent d'élargir le régime alimentaire des patients, d'améliorer leur confiance ainsi que leur qualité de vie. Cependant, il conviendra d'améliorer et surtout de standardiser les méthodes de détection des allergènes dans les aliments.

Déclaration de liens d'intérêts

Au cours des 5 dernières années, de Blay Frédéric a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation, conseil, participation à des groupes d'experts et travaux de recherche, de la part des

Laboratoires Novartis, Stallergènes-Greer, Boehringer, AstraZeneca, ALK, Mundipharma.

Au cours des 5 dernières années, de Blay a été investigateur principal/coordonnateur/responsable scientifique d'études cliniques promues par les Laboratoires Novartis, Stallergènes-Greer, Boehringer, AstraZeneca, ALK, Sanofi.

Schaller Alexandre déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, et al. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(1):133–40.
- [2] moneret-Vautrin DA. Les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte. Paris: Édition Masson; 2006.
- [3] Directive 2006/142/ce de la commission du 22 décembre 2006 modifiant l'annexe III bis de la directive 2000/13/ce du Parlement Européen et du conseil contenant la liste des ingrédients qui doivent être mentionnés sur l'étiquetage des denrées alimentaires; 2006.
- [4] Regulation (EU) No 1169/2011 of the European Parliament and of the Council of 25 October 2011 on the provision of food information to consumers, amending Regulations (EC) No 1924/2006 and (EC) No 1925/2006 of the European Parliament and of the Council, and repealing Commission Directive 87/250/EEC, Council Directive 90/496/EEC, Commission Directive 1999/10/EC, Directive 2000/13/EC of the European Parliament and of the Council, Commission Directives 2002/67/EC and 2008/5/EC and Commission Regulation (EC) No 608/2004 Text with EEA relevant; 2011.
- [5] Allen KJ, Turner PJ, Pawankar R, Taylor S, Sicherer S, et al. Precautionary labelling of foods for allergen content: are we ready for a global framework? *World Allergy Organ J* 2014;7(1):10.
- [6] Deschildre A, Elegbede CF, Just J, Bruyere O, Van der Brempt X, et al. Peanut-allergic patients in the MIRABEL survey: characteristics, allergists' dietary advice and lessons from real life. *Clin Exp Allergy* 2016;46(4):610–20.
- [7] Favier J-C, Ireland-Ripert J, Toque C, Feinberg M. Répertoire générale des aliments. Table de composition. Deuxième édition revue et argumentée. Paris: TEC&Doc, Inra édition; 1995.
- [8] van der Zee T, Dubois A, Kerkhof M, van der Heide S, Vlieg-Boerstra B. The eliciting dose of peanut in double-blind, placebo-controlled food challenges decreases with increasing age and specific IgE level in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(5):1031–6.
- [9] Summers CW, Pumphrey RS, Woods CN, McDowell G, Pemberton PW, et al. Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nuts in patients referred to a specialist center. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(3):632e2–8e2.
- [10] Flokstra-de Blok BM, van der Velde JL, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JN, DunnGalvin A, et al. Health-related quality of life of food allergic patients measured with generic and disease-specific questionnaires. *Allergy* 2010;65(8):1031–8.
- [11] Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Guenard L, Beaudouin E, et al. Thresholds of clinical reactivity to milk, egg, peanut and sesame in immunoglobulin E-dependent allergies: evaluation by double-blind or single-blind placebo-controlled oral challenges. *Clin Exp Allergy* 2003;33(8):1046–51.
- [12] Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods — position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59(7):690–7.
- [13] Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C, Atkins FM, Andre C, et al. A consensus protocol for the determination of the threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *Clin Exp Allergy* 2004;34(5):689–95.
- [14] Ballmer-Weber BK, Fernandez-Rivas M, Beyer K, Defernez M, Sperrin M, et al. How much is too much? Threshold dose distributions for 5 food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(4):964–71.
- [15] Mills EN, Mackie AR, Burney P, Beyer K, Frewer L, et al. The prevalence, cost and basis of food allergy across Europe. *Allergy* 2007;62(7):717–22.
- [16] Keil T, McBride D, Grimshaw K, Niggemann B, Xepapadaki P, et al. The multinational birth cohort of EuroPrevall: background, aims and methods. *Allergy* 2010;65(4):482–90.
- [17] Allen KJ, Remington BC, Baumert JL, Crevel RW, Houben GF, et al. Allergen reference doses for precautionary labeling (VITAL 2.0): clinical implications. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(1):156–64.
- [18] Taylor SL, Baumert JL, Kruizinga AG, Remington BC, Crevel RW, et al. Establishment of reference doses for residues of allergenic foods: report of the VITAL Expert Panel. *Food Chem Toxicol* 2014;63:9–17.
- [19] Taylor SL, Moneret-Vautrin DA, Crevel RW, Sheffield D, Morisset M, et al. Threshold dose for peanut: risk characterization based upon diagnostic oral challenge of a series of 286 peanut-allergic individuals. *Food Chem Toxicol* 2010;48(3):814–9.
- [20] Taylor SL, Crevel RW, Sheffield D, Kabourek J, Baumert J. Threshold dose for peanut: risk characterization based upon published results from challenges of peanut-allergic individuals. *Food Chem Toxicol* 2009;47(6):1198–204.
- [21] Blom WM, Vlieg-Boerstra BJ, Kruizinga AG, van der Heide S, Houben GF, et al. Threshold dose distributions for 5 major allergenic foods in children. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(1):172–9.
- [22] Eller E, Hansen TK, Bindslev-Jensen C. Clinical thresholds to egg, hazelnut, milk and peanut: results from a single-center study using standardized challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108(5):332–6.
- [23] Gern JE, Yang E, Evrard HM, Sampson HA. Allergic reactions to milk-contaminated “nondairy” products. *N Engl J Med* 1991;324(14):976–9.
- [24] Zurzolo GA, Mathai ML, Koplin JJ, Allen KJ. Hidden allergens in foods and implications for labelling and clinical care of food allergic patients. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12(4):292–6.
- [25] Hefle SL, Furlong TJ, Niemann L, Lemon-Mule H, Sicherer S, et al. Consumer attitudes and risks associated with packaged foods having advisory labeling regarding the presence of peanuts. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(1):171–6.
- [26] Robertson ON, Hourihane JO, Remington BC, Baumert JL, Taylor SL. Survey of peanut levels in selected Irish food products bearing peanut allergen advisory labels. *Food Addit Contam* 2013;30(9):1467–72.
- [27] Pele M, Brohee M, Anklam E, Van Hengel AJ. Peanut and hazelnut traces in cookies and chocolates: relationship between analytical results and declaration of food allergens on product labels. *Food Addit Contam* 2007;24(12):1334–44.
- [28] Ford LS, Taylor SL, Pacenza R, Niemann LM, Lambrecht DM, et al. Food allergen advisory labeling and product contamination with egg, milk, and peanut. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(2):384–5.
- [29] Noimark L, Gardner J, Warner JO. Parents' attitudes when purchasing products for children with nut allergy: a UK perspective. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20(5):500–4.
- [30] Sheth SS, Waserman S, Kagan R, Alizadehfar R, Primeau MN, et al. Role of food labels in accidental exposures in food-allergic individuals in Canada. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104(1):60–5.
- [31] Soller L, Hourihane J, DunnGalvin A. The impact of oral food challenge tests on food allergy health-related quality of life. *Allergy* 2014;69(9):1255–7.
- [32] Sakellariou A, Sinaniotis A, Damianidou L, Papadopoulos NG, Vassilopoulou E. Food allergen labelling and consumer confusion. *Allergy* 2010;65(4):534–5.
- [33] de Blok BM, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JN, Duiverman EJ, DunnGalvin A, et al. A framework for measuring the social impact of food allergy across Europe: a EuroPrevall state of the art paper. *Allergy* 2007;62(7):733–7.
- [35] Barnett J, Muncer K, Leftwich J, Shepherd R, Raats MM, et al. Using 'may contain' labelling to inform food choice: a qualitative study of nut allergic consumers. *BMC Public Health* 2011;11:734.
- [36] Cochrane SA, Gowland MH, Sheffield D, Crevel RW. Characteristics and purchasing behaviours of food-allergic consumers and those who buy food for them in Great Britain. *Clin Transl Allergy* 2013;3(1):31.
- [37] Ben-Shoshan M, Sheth S, Harrington D, Soller L, Fragapane J, et al. Effect of precautionary statements on the purchasing practices of Canadians directly and indirectly affected by food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(5):1401–4.

- [38] DunnGalvin A, Chan CH, Crevel R, Grimshaw K, Poms R, et al. Precautionary allergen labelling: perspectives from key stakeholder groups. *Allergy* 2015;70(9):1039–51.
- [39] Remington BC, Baumert JL, Marx DB, Taylor SL. Quantitative risk assessment of foods containing peanut advisory labeling. *Food Chem Toxicol* 2013;62:179–87.
- [40] FSA. FSA Survey of allergen labelling and allergen content of processed foods; 2014.
- [41] Brough HA, Turner PJ, Wright T, Fox AT, Taylor SL, et al. Dietary management of peanut and tree nut allergy: what exactly should patients avoid? *Clin Exp Allergy* 2015;45(5):859–71.
- [42] Krska R, Becalski A, Braekevelt E, Koerner T, Cao XL, et al. Challenges and trends in the determination of selected chemical contaminants and allergens in food. *Anal Bioanal Chem* 2012;402(1):139–62.
- [43] Downs ML, Taylor SL. Effects of thermal processing on the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) detection of milk residues in a model food matrix. *J Agric Food Chem* 2010;58(18):10085–91.
- [44] Scaravelli E, Brohee M, Marchelli R, van Hengel AJ. The effect of heat treatment on the detection of peanut allergens as determined by ELISA and real-time PCR. *Anal Bioanal Chem* 2009;395(1):127–37.
- [45] Roder M, Ibach A, Baltruweit I, Gruyters H, Janise A, et al. Pilot plant investigations on cleaning efficiencies to reduce hazelnut cross-contamination in industrial manufacture of cookies. *J Food Prot* 2008;71(11):2263–71.
- [46] Poms RE, Klein CL, Anklaam E. Methods for allergen analysis in food: a review. *Food Addit Contam* 2004;21(1):1–31.
- [47] Gendel SM. Comparison of international food allergen labeling regulations. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012;63(2):279–85.
- [48] Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, Kumar R, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics* 2011;128(1):e9–17.
- [49] Ewan PW, Clark AT. Long-term prospective observational study of patients with peanut and nut allergy after participation in a management plan. *Lancet* 2001;357(9250):111–5.
- [50] Rolinck-Werninghaus C, Niggemann B, Grabenhenrich L, Wahn U, Beyer K. Outcome of oral food challenges in children in relation to symptom-eliciting allergen dose and allergen-specific IgE. *Allergy* 2012;67(7):951–7.