

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 3 décembre 2018

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

relatif à « l'actualisation des données du rapport « allergies alimentaires : état des lieux et propositions d'orientations »

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 14 décembre 2015 par la Direction générale de la santé pour effectuer la mise à jour du rapport « Allergies alimentaires : état des lieux et propositions d'orientation » publié en 2002 par l'Afssa. Cette mise à jour vise à permettre au Ministère en charge de la santé d'actualiser la brochure d'information intitulée « Allergies alimentaires – Connaissances, clinique et prévention » éditée en 2004.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'agence a été saisie le 14 décembre 2015 afin d'actualiser les données du rapport « Allergies alimentaires : état des lieux et propositions d'orientations ». Après échange entre l'Anses et la DGS, la saisine initiale a été précisée dans un avenant. La mise à jour du rapport de 2002 porte sur :

1. la définition et la caractérisation du danger dans le domaine de l'allergie alimentaire d'origine animale, végétale ou liée aux micro-organismes et parasites, en abordant les points suivants :
 - a. Etude des voies et mécanismes pathologiques ;
 - b. Données de prévalence par classes d'âge et d'incidence des allergies alimentaires par année, depuis 2002 ;
 - c. Déterminants et facteurs de risque internes et externes à l'individu ;
 - d. Réactions croisées ;
 - e. Rôle des cofacteurs d'exposition.
2. l'évaluation du risque
 - a. Recherche des données d'occurrence des allergènes majeurs et, le cas échéant, de nouveaux allergènes dans les aliments ;
 - b. Etude de l'exposition alimentaire et ses déterminants : exemple de l'arachide.
3. l'identification de points de communication et du public cible dans le but de réduire l'incidence de nouveaux cas et l'occurrence de cas graves chez des individus déjà sensibilisés.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) ».

L'expertise collective a été réalisée par les comités d'experts spécialisés (CES) « Nutrition Humaine » (NUT) et « Evaluation des risques biologiques dans les aliments » (Biorisk). Compte tenu de la question posée dans la saisine en matière d'évaluation de risque nutritionnel, le CES NUT a été désigné pilote.

Le CES NUT s'est appuyé sur l'expertise de quatre rapporteurs qui ont préparé la mise à jour par l'Anses de son rapport de 2002 sur la base de l'ouvrage « Allergies alimentaires. Nouveaux concepts, affections actuelles, perspectives thérapeutiques » (2017) qu'ils ont coordonné et rédigé pour partie. L'expertise est également fondée sur les cas d'anaphylaxie recensés par le Réseau d'Allergo Vigilance® (RAV), transmis à l'Anses dans le cadre d'un contrat de recherche et de développement. L'expertise s'est par ailleurs appuyée sur l'estimation par l'unité « Méthodologie et Etudes » du risque allergique lié à la consommation d'arachide.

Les travaux ont fait l'objet de discussions lors des réunions du CES NUT des 2 février, 6 juillet et 5 octobre 2017, 11 janvier et 15 mars 2018 puis ont été validés lors du CES du 12 avril 2018.

Le CES Biorisk a fondé son expertise sur la base d'un rapport initial produit par trois rapporteurs. Les travaux sur les dangers dans le domaine de l'allergie alimentaire liés aux micro-organismes et parasites ont fait l'objet de discussions lors des réunions du CES Biorisk des 21 février, 18 octobre et 19 décembre 2017. Ils ont été validés lors de la réunion du CES du 30 janvier 2018.

L'évaluation du risque allergique lié à la présence d'organismes dans les aliments consommés n'ayant pas été traitée dans le rapport de l'Afssa (2002), les rapporteurs du volet traité par le CES Biorisk ont expertisé les questions d'identification et de caractérisation des dangers liés aux acariens, levures, moisissures et parasites, en s'appuyant sur :

- la littérature récente de 2010 jusque 2017 ainsi que la littérature plus ancienne en l'absence de données récentes ou pour des études princeps ;
- les informations transmises au travers d'un sondage national et international sur les cas d'anisakidose allergique et non allergique. Les rapporteurs ont, à cet effet, élaboré un questionnaire en ligne, dans le but de recueillir des données descriptives sur les cas d'anisakidose allergique et non allergique détectés ou suivis pendant les cinq dernières années en France et à l'étranger.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DES CES

3.1. Définition et caractérisation du danger dans le domaine de l'allergie alimentaire

3.1.1. Mécanismes d'action physiopathologique

L'allergie alimentaire est définie comme un effet indésirable consécutif à l'ingestion d'une denrée alimentaire et résultant d'une réponse immunitaire inadaptée pouvant impliquer soit des immunoglobulines de type E (IgE) soit des mécanismes cellulaires, ou les deux. Les allergènes responsables de déclencher la réaction allergique sont de nature peptidique ou protéique, mais certains groupements glucidiques possèdent également des propriétés allergéniques. La plupart des cas d'allergies alimentaires mettent en jeu des IgE. Les allergies à médiation cellulaire sont rencontrées dans certaines formes de la dermatite atopique associée à l'allergie alimentaire ou dans certains tableaux d'œsophagite à éosinophiles (selon des mécanismes mixtes dépendants ou non des IgE). On décrit aussi des manifestations cliniques principalement digestives, à médiation cellulaire, comme la colite du nourrisson ou le syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) provoqué par exemple par les protéines de lait de vache chez le nourrisson (Afssa 2002, Efsa 2014, Khayath and de Blay 2017, Nowak-Wegrzyn *et al.* 2017).

Dans cet avis seront abordées les allergies alimentaires mettant en jeu les IgE, classées comme hypersensibilité de type I selon la classification de Gell and Coombs (1963) actualisée en 2001 (Johansson *et al.* 2001). Dans ce contexte, les allergies alimentaires ne doivent pas être confondues avec des effets indésirables provoqués par des aliments selon des mécanismes non immunologiques. Souvent qualifiés « d'intolérances », ces derniers ont des origines diverses telles que des déficits enzymatiques (intolérance au lactose liée à une diminution de l'activité des lactases par exemple) ou encore des interactions pharmacologiques induisant la libération d'histamine ou de tyramine (appelées « pseudo-allergies »)... La maladie cœliaque n'est pas non plus considérée comme une allergie. Ces différentes réactions non-allergiques ne font donc pas l'objet du présent avis.

L'allergie alimentaire découle d'une rupture de la tolérance orale naturelle à l'ingestion d'un aliment (comportant divers antigènes) se traduisant par une réponse immunitaire inappropriée, spécifique de certaines protéines alimentaires normalement inoffensives. La tolérance orale est la réponse physiologique normale suite à une exposition à un antigène par voie gastro-intestinale. Il s'agit d'une réponse immunitaire active, suppressive, limitant toute réponse immunitaire effectrice potentiellement inflammatoire et délétère qui serait mise en place suite à une nouvelle rencontre avec cet antigène. La tolérance orale est notamment sous la dépendance de l'induction et du maintien de cellules T régulatrices. Celles-ci sont activées par l'antigène au niveau de la muqueuse intestinale dès le plus jeune âge. Ces cellules ainsi « éduquées » vont migrer vers les tissus périphériques où elles inhiberont la prolifération de lymphocytes T en réponse à une réexposition antigénique (Adel-Patient 2017).

Les facteurs liés à l'altération de la tolérance orale sont mal connus. Sont notamment évoqués une fonction de barrière intestinale altérée, une mauvaise maturation du système immunitaire et un défaut de colonisation du tube digestif par le microbiote intestinal (Adel-Patient 2017). L'altération de la tolérance a pour conséquence la baisse de cellules T régulatrices spécifiques de l'antigène. Le mécanisme de la réaction allergique IgE dépendante s'effectue classiquement en deux étapes. Pendant la phase asymptomatique, dite de sensibilisation, l'activation lymphocytaire conduit à la transformation des lymphocytes B en plasmocytes, qui sécrètent des IgE (Afssa 2002). Les IgE se fixent alors à la surface des mastocytes (situés au niveau de la peau et des muqueuses) et des cellules basophiles (présentes dans la circulation sanguine).

La réaction allergique proprement dite désigne la phase symptomatique. Elle survient lors d'une réexposition à l'antigène ayant des propriétés allergéniques¹. L'antigène, en se fixant spécifiquement sur les IgE présentes en surface des mastocytes et des basophiles, provoque leur pontage, conduisant à la libération de médiateurs chimiques (principalement de l'histamine mais également des cytokines pro-inflammatoires) responsables des manifestations cliniques de l'allergie (Afssa 2002). Ces manifestations surviennent généralement moins de deux heures après l'ingestion de l'allergène alimentaire et le plus souvent très rapidement (20 à 30 min). Elles se traduisent par des signes cutané-muqueux (notamment prurit, urticaire aiguë ou angioœdème localisés, extensifs ou généralisés), digestifs (tels que douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées), respiratoires (tels que rhinite, toux, sifflements, dyspnée laryngée ou bronchospasme) ou oculaires (tels que conjonctivite) (Efsa 2014). Les symptômes cardiovasculaires (tels que l'hypotension, le malaise, le collapsus) ou neurologiques (tels que l'apathie chez le jeune enfant, hypotonie, convulsion) sont plus rares. Le syndrome oral d'allergie ou syndrome de Lessof est une manifestation clinique localisée à la sphère oropharyngée (prurit de la bouche, œdème des lèvres, parfois dysphagie) observée le plus souvent dans le contexte des allergies croisées pollens-aliments (voir paragraphe 3.1.5).

On parle d'anaphylaxie lorsqu'au moins deux organes sont concernés par les symptômes décrits ci-dessus (Muraro *et al.* 2007). Les tableaux les plus graves car potentiellement mortels sont regroupés sous le terme d'« anaphylaxie sévère » et recouvrent les réactions systémiques généralisées, le choc anaphylactique, l'angioœdème laryngé et le bronchospasme aigu grave (Renaudin *et al.* 2017). Il existe plusieurs classifications des manifestations d'anaphylaxie. La classification de Ring et Messmer (1977), qui les classe, selon la nature des symptômes et leur association, en quatre grades de gravité utiles pour la prise en charge est la plus utilisée en France (Tableau 1).

Tableau 1. Classification des manifestations anaphylactiques de Ring et Messmer (1977)

Grade	Symptômes
I	Signes cutané-muqueux généralisés : érythème, urticaire avec ou sans œdème
II	Atteinte modérée d'au moins deux organes avec signes cutané-muqueux, hypotension et tachycardie inhabituelles, hyperréactivité bronchique (toux, difficultés respiratoires)
III	Atteinte sévère d'au moins deux organes menaçant la vie et imposant une thérapeutique spécifique : collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme ; les signes cutanés peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle
IV	Arrêt circulatoire et/ou respiratoire

3.1.2. Données épidémiologiques

3.1.2.1 Prévalence

L'évaluation de la prévalence de l'allergie alimentaire se heurte à des difficultés méthodologiques. En effet, il existe une grande variabilité des estimations obtenues en fonction des populations étudiées, selon leur âge, leur environnement géographique et leurs habitudes alimentaires mais aussi en fonction des définitions et des critères de diagnostic : selon que l'on considère des réponses à des questionnaires, des résultats biologiques (dosages d'IgE) ou des résultats

¹ On parle d'allergénicité pour désigner la capacité d'un antigène à induire une allergie ou déclencher une réaction allergique.

d'investigations allergologiques (tests cutanés également appelés prick-tests² et tests de provocation orale, TPO), les estimations peuvent différer. Les dosages biologiques permettent de conclure à une sensibilisation mais ne présagent pas du déclenchement ultérieur d'une réaction allergique, les prick-tests à une sensibilisation susceptible d'entraîner une dégranulation des mastocytes cutanés (composante fonctionnelle). Seuls les tests de provocation orale permettent de conclure à une allergie mais leur mise en œuvre nécessite une infrastructure permettant la prise en charge d'éventuelles complications et ne sont pas facilement accessibles en dehors de services hospitaliers spécialisés en allergologie. Il n'y a aucune étude de prévalence réalisée à partir des données issues de ces tests en France. Enfin, les études épidémiologiques menées à partir de questionnaires ne permettent pas de faire la distinction entre sensibilisation et allergie, ou entre allergie et intolérance, d'autant moins s'ils sont renseignés par les patients eux-mêmes ou par leurs parents s'il s'agit d'enfants. Au plus, les valeurs rapportées ci-après permettent de disposer d'un ordre de grandeur de la prévalence des allergies alimentaires en France, en gardant à l'esprit que ces données sont étroitement liées aux conditions dans lesquelles elles ont été obtenues.

En 1998, la prévalence des allergies alimentaires en France a été évaluée à **3,2 %** de la population des enfants et adultes de moins de 61 ans sur la base de réponses à un questionnaire développé par des allergologues pour tenter de discriminer l'intolérance de l'allergie, rempli par 33 110 personnes (Kanny *et al.* 2001) au moyen de sondages auprès d'un échantillon représentatif de la population française de moins de 61 ans.

En 1999, une étude a été menée chez 6672 enfants de 9 à 11 ans, scolarisés dans 108 établissements scolaires tirés au sort dans six villes françaises (Bordeaux, Clermont-Ferrand, Créteil, Marseille, Strasbourg et Reims). A l'issue de l'analyse d'un questionnaire complété par les parents et de prick-tests, la prévalence des allergies alimentaires a été évaluée à **2,1 %** (IC95 = 1,8-2,5 %) (Penard-Morand *et al.* 2005).

En 2002, une étude analogue a été menée chez 2716 élèves toulousains âgés de 2 à 14 ans. Sur la base d'un questionnaire complété par leurs parents, la prévalence des allergies alimentaires a été évaluée à **4 %** (IC95 = 2,1-5,9 %) pour les enfants âgés de 2 à 5 ans (n = 402), **6,8 %** (IC95 = 5,3-8,4 %) pour les enfants âgés de 6 à 10 ans (n = 1011) et **3,4 %** (IC95 = 2,4-4,4 %) pour les enfants âgés de 11 à 14 ans (n = 1303) (Rancé, Grandmottet, and Grandjean 2005).

Dans l'étude longitudinale française depuis l'enfance (Elfe) incluant plus de 18 000 enfants à la naissance en 2011, un diagnostic d'allergie aux protéines de lait de vache a été rapporté pour **1,5 %** d'enfants de deux mois (Davisse-Paturet *et al.* 2017). Cette même étude rapporte qu'à l'âge de 2 ans, **4,0 %** d'enfants évitent des aliments sur conseil médical pour cause d'allergie alimentaire.

Dans le cadre de la troisième étude individuelle nationale des consommations alimentaires (Inca3) réalisée par l'Anses entre 2014 et 2015, 2288 adultes et 2084 enfants de 0 à 17 ans ont renseigné un questionnaire portant notamment sur les intolérances et allergies (Anses 2017a). Des intolérances ou allergies alimentaires ont ainsi été déclarées pour **4,2 %** (IC95 = 2,8-6,2 %) des enfants. Parmi eux, 55 % (IC95 = 37-72 %) ont indiqué que celle-ci avait été confirmée par un médecin et 87 % (IC95 = 72-94 %) ont déclaré suivre des évictions alimentaires en raison de cette intolérance ou allergie. Il n'y avait pas de différence significative dans ces proportions selon la classe d'âge ou le sexe de l'enfant. Comme chez les enfants, 3,9 % (IC95 = 2,9-5,3 %) des adultes ont déclaré souffrir d'intolérances ou d'allergies alimentaires. Parmi eux, un peu moins de la moitié (45 %, IC95 = 31-61 %) ont indiqué que celle-ci avait été confirmée par un médecin et 79 % (IC95 = 60-90 %) ont déclaré suivre des restrictions alimentaires en raison de cette

² Le prick test est le test cutané de première intention du bilan allergologique. Il explore la réaction allergique impliquant les immunoglobulines E (IgE). Pour ce faire, le médecin fait pénétrer en intradermique des extraits purifiés d'allergènes à l'aide d'une lancette.

intolérance ou allergie. Il n'y avait pas de différence significative dans ces proportions selon la classe d'âge ou le sexe de l'individu.

Une étude menée durant l'année scolaire 2015-2016 dans les écoles de l'académie de Lille a recueilli des données auprès des médecins scolaires et des directeurs d'établissement à travers les projets d'accueil individualisé (PAI) mis en place pour les élèves présentant une allergie, en excluant les PAI destinés aux élèves exclusivement asthmatiques (Pouessel *et al.* 2017). Le PAI est destiné aux enfants scolarisés atteints d'allergies alimentaires justifiant la mise en place de consignes strictes, en particulier pour la restauration scolaire, et d'un protocole d'urgence, accompagnant une trousse d'urgence. Cette étude rapporte la mise en place d'un PAI pour une allergie alimentaire pour 414 enfants, soit **0,24 %** des enfants en âge d'être scolarisés, ce qui est bien inférieur aux estimations de la prévalence des allergies alimentaires chez les enfants en France (Penard-Morand *et al.* 2005, Rancé, Grandmottet, and Grandjean 2005). Cet écart peut s'expliquer par le fait d'une insuffisance de prise en charge de l'allergie alimentaire, en général et à l'école en particulier ou par le fait que cette procédure n'est pas jugée nécessaire pour tous les enfants présentant une allergie alimentaire, notamment en l'absence de prise alimentaire en milieu scolaire.

Ainsi, les données disponibles sont actuellement insuffisantes, notamment en raison des limites méthodologiques et de la diversité des méthodes utilisées, pour conclure sur l'évolution de la prévalence des allergies alimentaires en France depuis le début des années 2000

3.1.2.2 Incidence

Il n'existe pas de registre permettant de recueillir les nouveaux cas d'allergie alimentaire au cours des années en France.

D'après une méta-analyse, le taux d'incidence de l'anaphylaxie en Europe serait de 1,5 à 7,9 / 100 000 personnes par an, toutes étiologies confondues (Panesar *et al.* 2013). Une augmentation du nombre d'hospitalisations dues à une anaphylaxie alimentaire a été observée dans plusieurs pays :

Une étude menée en Angleterre et au Pays de Galles, sur la base d'un registre, rapporte une augmentation de 106 % des hospitalisations motivées par une anaphylaxie alimentaire entre 1998 et 2012, avec une augmentation plus particulièrement marquée (+ 137 %) chez les moins de 14 ans (Turner *et al.* 2015).

Une étude analogue, menée en Italie, montre une augmentation des hospitalisations d'enfants motivées par des anaphylaxies alimentaires entre 2006 et 2011. Cette augmentation est observée pour toutes les tranches d'âge : + 44 % chez les moins de 5 ans, + 128 % chez les 5-14 ans et + 64 % chez les plus de 14 ans (Nocerino *et al.* 2015).

Cette tendance est également observée aux Etats-Unis. Le taux d'hospitalisation pour anaphylaxie alimentaire chez les enfants est ainsi passé de 0,60 pour 1000 hospitalisations en 2000 à 1,26 pour 1000 hospitalisations en 2009 (Rudders, Arias, and Camargo 2014).

En France, une étude rétrospective a estimé les admissions pour anaphylaxie dans les trente-deux services de réanimation pédiatrique entre 2003 et 2013. Les enfants admis pour anaphylaxie selon les codes de la classification internationale des maladies (CIM-10) ont été inclus. Les enregistrements médicaux de chaque cas ont été ensuite analysés par deux médecins pour confirmer ou rejeter le diagnostic d'anaphylaxie, en utilisant les critères consensuels pour l'anaphylaxie. Les auteurs rapportent une incidence faible mais croissante des cas d'anaphylaxie nécessitant une hospitalisation. L'incidence moyenne sur la période était de 1,09 par million d'enfants et par an. Soixante-deux admissions pour anaphylaxie alimentaire (soit 37 % des

admissions pour anaphylaxie) ont été rapportées dans les services de réanimation pédiatrique entre 2003 et 2013 (Pouessel *et al.* 2018).

Un recueil de cas d'anaphylaxie alimentaires sévères est effectué par le Réseau d'Allergo-Vigilance® (RAV), association type loi 1901, créé en 2002. Cette association regroupe sur la base du volontariat des médecins allergologues francophones.³

Les données recueillies par le RAV apportent des informations détaillées sur les antécédents et les circonstances de la réaction allergique, mais ne permettent pas de réaliser d'étude épidémiologique nationale exhaustive et prospective (Renaudin *et al.* 2017).

Le RAV a recensé, entre le 1^{er} janvier 2002 et le 31 décembre 2017, 1951 cas d'anaphylaxie alimentaire sévère. L'évolution du nombre de signalements est présentée dans la Figure 1.

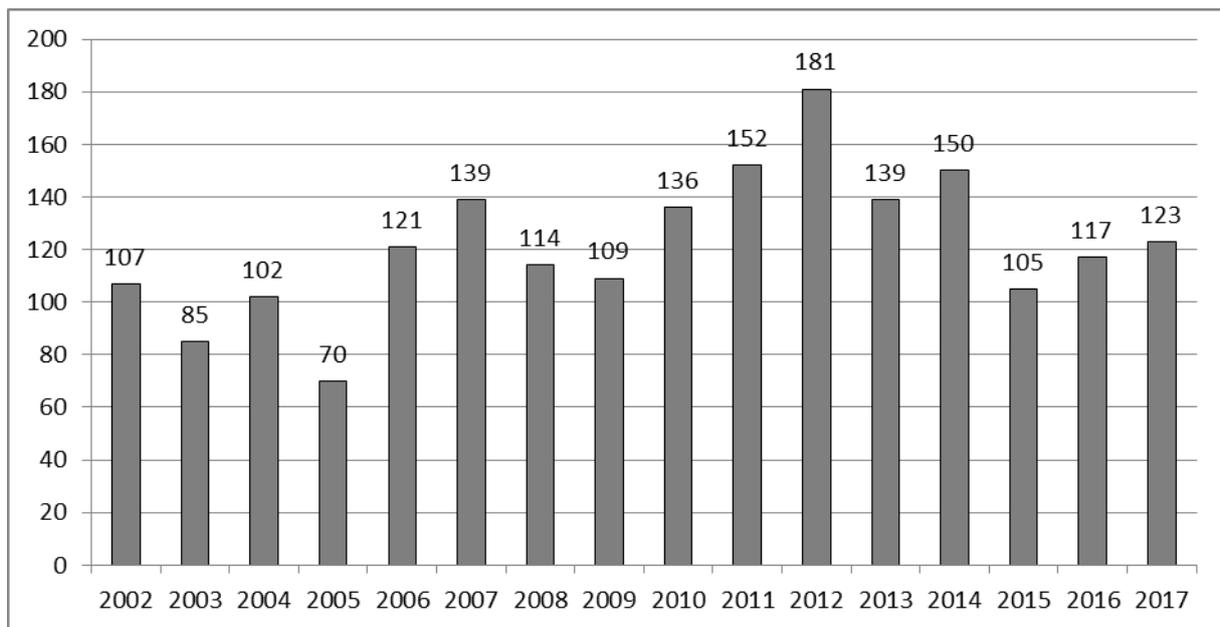


Figure 1. Nombre de signalements d'anaphylaxies alimentaires sévères déclarés au Réseau d'AllergoVigilance® entre 2002 et 2017

La Figure 1 ne montre pas d'augmentation évidente du nombre de cas d'anaphylaxies alimentaires sévères depuis les quinze dernières années. Il faut toutefois souligner que ces données sont des données déclaratives volontaires et ne prétendent pas à l'exhaustivité.

On dénombre, parmi ces cas, 10 % d'enfants de moins de 3 ans, 33 % d'enfants de 3 à 15 ans, 48 % de sujets entre 16 et 60 ans, et 6 % de personnes de plus de 60 ans (Figure 2).

³ En 2017, le RAV couvrait 68 départements français et quelques localités belges. Il était composé au 31 décembre 2016 de 288 membres. En 2017 les déclarations provenaient, dans près de 90 % des cas, de membres exerçant en France, et de 9 % en Belgique. Sont considérés comme des cas d'anaphylaxie sévère les anaphylaxies de grade 2 et plus selon la classification de Ring et Messmer (Ring and Messmer 1977). Ces cas sont déclarés sur un formulaire, disponible en ligne (www.allergovigilance.fr) ou par courrier électronique. Ce formulaire détaille les informations demandées : âge, sexe, tableau clinique, aliments ou médicaments suspectés, conduite d'urgence tenue, bilan allergologique ultérieur (tests cutanés, biologie, tests de provocation...) et les points particuliers (tels que la pratique d'un exercice physique pendant la réaction, la prise simultanée de médicaments). Des précisions sur le type d'aliment industriel sont également sollicitées. Les données médicales des cas déclarés restent anonymes, pour satisfaire à la réglementation en vigueur concernant les données à caractère de santé. Une validation des données est systématiquement effectuée par plusieurs allergologues validateurs, avant leur diffusion par courrier électronique auprès des autres membres du réseau qui peuvent demander des précisions.

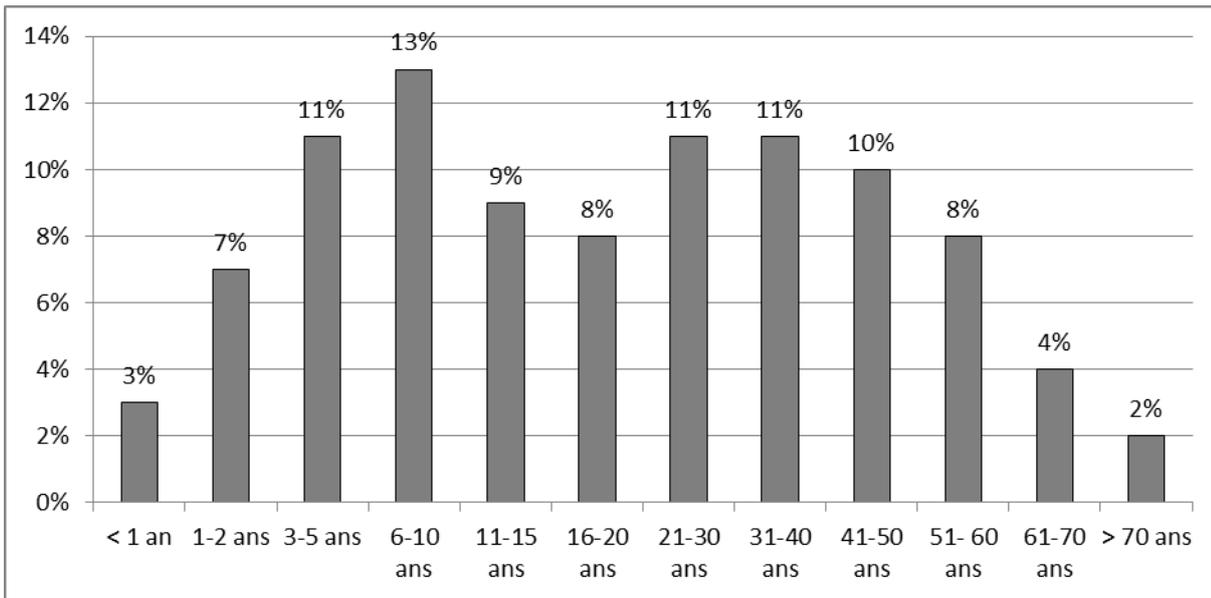


Figure 2. Répartition selon l'âge des cas d'anaphylaxies alimentaires sévères rapportés au RAV de 2002 à 2017

Les cas recueillis par le RAV touchent toutes les tranches d'âge, mais avec une fréquence plus élevée pour la décade 0-10 ans (34 % des cas signalés) que pour les autres décades. On remarque qu'elle est notamment élevée chez les enfants de moins de 3 ans, alors que la réaction anaphylactique est exceptionnellement décrite à cet âge. Le nombre de cas est plus faible pour les adultes de plus de 20 ans, avec, selon les tranches d'âge, de 8 à 11 % des cas signalés.

Le très jeune âge semble également une période à risque de développer une allergie sévère (10 % des cas déclarés concernent les enfants de moins de 3 ans). A cette période de la vie, le diagnostic peut être difficile : certains symptômes ne peuvent être décrits par les jeunes enfants (tels que le prurit, les douleurs abdominales, les céphalées) ou peuvent être difficiles à interpréter (c'est le cas notamment des modifications du comportement, de la somnolence et des régurgitations). De plus, la réaction est inaugurale de l'allergie alimentaire dans 30 à 60 % des cas (Pouessel and Deschildre 2017).

Les données disponibles ne portent que sur les hospitalisations consécutives à des anaphylaxies alimentaires. Celles-ci semblent en augmentation en Europe et aux Etats-Unis. Cette augmentation peut résulter soit d'une augmentation de l'incidence des anaphylaxies, soit d'une meilleure identification de la pathologie. Les données recueillies par le RAV, bien que non exhaustives, ne confirment pas l'hypothèse d'une augmentation de l'incidence.

3.1.2.3 Mortalité

L'anaphylaxie d'origine alimentaire est exceptionnellement mortelle. Le taux de mortalité reste faible et stable, chez l'adulte comme chez l'enfant, inférieur à un décès par million d'habitants et par an au Royaume-Uni (Turner *et al.* 2015).

Les données françaises collectées entre 1979 et 2011 à partir des certificats de décès du CépiDC (Inserm) rapportent 1603 décès (1564 adultes ; 39 enfants de moins de 19 ans) par anaphylaxie, dont 23 % des cas sans étiologie connue. Parmi ces cas, seuls huit (deux sujets de sexe féminin et six sujets de sexe masculin) étaient directement identifiés comme étant d'origine alimentaire. Le

faible nombre de décès n'a pas permis de calculer le taux de mortalité par anaphylaxie alimentaire (Pouessel, Renaudin, and Deschildre 2017).

De 2002 au 31 octobre 2017, seize décès par anaphylaxie alimentaire sévère ont été recensés par le RAV, dont onze chez l'enfant (≤ 16 ans). Aucun cas mortel n'a été signalé au RAV depuis janvier 2015 (Pouessel, Renaudin, and Deschildre 2017).

Les aliments en cause dans la survenue des décès recensés par le RAV sont l'arachide (six cas), les fruits à coque (trois cas, dont un cas respectivement pour noisette, cajou et noix), le lait de brebis (deux cas), le lait de vache (un cas), l'escargot (un cas), le soja (un cas), mais deux cas sont d'étiologie indéterminée. Le seul aliment en cause, qui n'est pas un allergène soumis à obligation d'information au consommateur, est le lait de brebis, mis en cause dans deux décès.

3.1.2.4 Tableaux cliniques

En Europe, le réseau d'enregistrement en ligne des anaphylaxies (NORA), auquel appartient le RAV, a observé dans 92 % des cas, des symptômes cutanés, dans 80 % des cas, des symptômes respiratoires et dans 45 % des cas, des symptômes gastro-intestinaux. Les fréquences de la toux, des vomissements et des troubles du comportement diminuaient avec l'âge, tandis que celles de l'oppression thoracique ou de la gorge, les malaises, l'hypotension et le choc augmentaient (Grabhenrich *et al.* 2016).

En France, les tableaux cliniques des cas signalés au RAV diffèrent également selon l'âge considéré. Les plus fréquemment rapportées sont des cas d'anaphylaxie sans chute tensionnelle (51 % des cas de l'adulte et 67 % de ceux de l'enfant) devant les chocs anaphylactiques (36 % des cas adultes et 15 % de ceux de l'enfant) et les angioœdèmes laryngés isolés (9 % des cas de l'adulte et de l'enfant).

3.1.3. Aliments responsables d'anaphylaxie sévère

Sur la base des données recueillies en France par le RAV (1912 cas déclarés entre janvier 2002 et octobre 2017), les allergènes alimentaires les plus fréquemment impliqués dans les cas d'anaphylaxie sévère sont d'origine végétale (74 % des signalements, contre 26 % qui sont d'origine animale) (Renaudin *et al.* 2017).

De 2002 à 2017, le RAV a recensé 164 allergènes alimentaires différents pour 1951 cas d'anaphylaxie (enfants et adultes). Seuls sont rapportés ici les allergènes responsables de plus de 0,6 % des cas d'anaphylaxies recensées par le RAV.

Certains cas concernent des allergènes alimentaires dont la présence dans un aliment doit, selon le règlement européen n°1169/2011⁴, être portée à la connaissance du consommateur. Ce règlement mentionne, dans son Annexe II, quatorze allergènes de ce type, couramment appelés « allergènes à déclaration obligatoire » listés dans le tableau 2 ci-dessous.

Parmi les cas ne concernant pas ces quatorze allergènes, il faut distinguer les allergènes exceptionnellement impliqués dans des formes graves d'allergie alimentaire malgré une consommation courante, des allergènes dits émergents, associés à au moins 1 % des cas d'anaphylaxie sévères recensés, qui sont liés à une évolution de l'offre alimentaire par exemple.

3.1.3.1 Allergènes alimentaires devant être portés à la connaissance du consommateur

Sur les 1951 cas recensés par le RAV entre le 1^{er} janvier 2002 et le 31 décembre 2017, 1283 cas (soit près de 66 %) impliquent un des quatorze allergènes listés dans l'Annexe II (Tableau 2).

Tableau 2. Nombre de cas d'anaphylaxie sévère dus aux quatorze allergènes figurant à l'Annexe II du règlement européen n°1169/2011 recensés par le RAV (de janvier 2002 à décembre 2017)

Allergène	Nombre de cas signalés	Pourcentage des cas totaux d'anaphylaxie alimentaire sévère
Fruits à coque	289	14,8 %
Arachide	260	13,3 %
Céréales contenant du gluten	138	7,1 %
Crustacés	135	6,9 %
Lait de vache	82	4,2 %
Céleri	72	3,7 %
Mollusques	57	2,9 %
Soja	56	2,9 %
Farine de lupin	51	2,6 %
Sésame	51	2,6 %
Œuf de poule	48	2,5 %
Poisson	34	1,7 %
Moutarde	5	0,3 %
Sulfites - métabisulfites	5	0,3 %

⁴ 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.

L'arachide est le premier allergène alimentaire identifié dans les cas d'anaphylaxie alimentaire sévère recensés par le RAV : il est à l'origine de 13 % de l'ensemble des cas reçus (Tableau 2).

Parmi les principaux allergènes végétaux devant être portés à la connaissance des consommateurs, l'anaphylaxie due à l'ensemble des fruits à coque et à l'arachide touche plus particulièrement les enfants (de moins de 16 ans) : 50 % des étiologies d'anaphylaxie pédiatrique, contre 13 % des cas d'anaphylaxie observés chez l'adulte.

Parmi les fruits à coque (14,8 % des cas rapportés par le RAV), la noix de cajou est le plus souvent responsable d'anaphylaxie. Elle représente 6 % du nombre total des signalements reçus et 38 % des cas impliquant des fruits à coque (Tableau 3).

Tableau 3. Nombre et pourcentage des cas d'anaphylaxie sévère dus aux fruits à coque recensés par le RAV (de janvier 2002 à décembre 2017)

Type de fruit à coque	Nombre de cas signalés	Pourcentage des cas totaux d'anaphylaxie alimentaire sévère
Noix de cajou	124	6,4 %
Noisette	65	3,3 %
Noix	33	1,7 %
Pistache	20	1,0 %
Amande	15	0,8 %
Noix du Brésil	15	0,8 %
Noix de Macadamia ou du Queensland	3	0,2 %
Noix de pécan	2	0,1 %
Mélange de plusieurs fruits à coque	11	0,6 %
Nombre total de cas d'anaphylaxie aux fruits à coque signalés	288	14,8 %

Parmi les principaux allergènes d'origine animale devant être portés à la connaissance du consommateur, on retrouve les crustacés (7 %) et le lait de vache (4 %), devant les œufs (2 %), les poissons (2 %) et les mollusques ou coquillages (3 %) (Tableau 2).

3.1.3.2 Allergènes alimentaires non soumis à obligation d'information du consommateur

Parmi les allergènes rapportés dans plus de 1 % des cas notifiés au RAV entre 2002 et 2017, on recense notamment les laits de petits ruminants et la viande de mammifère (Tableau 4).

Soixante cas d'anaphylaxie au lait de petits ruminants (brebis ou chèvre) ont été rapportés au RAV en 15 ans. Dans plus de 2/3 des cas, les patients tolèrent le lait de vache. Cependant la réglementation relative à l'information des consommateurs (règlement européen n°1169/2011) n'impose pas de préciser l'origine du lait (par exemple vache, brebis ou chèvre), ni le type de fromage incorporés dans les aliments. Les personnes allergiques aux laits de chèvre ou de brebis sont donc souvent contraintes d'éviter la consommation de tous les aliments contenant du lait ou du fromage, alors qu'elles ne doivent éviter que ceux contenant du lait de chèvre ou de brebis. Si les laits de chèvres et de brebis étaient ajoutés à la liste des substances ou produits provoquant des allergies dont la présence doit être signalée au consommateur, de telles restrictions inutiles pourraient être évitées.

Tableau 4. Nombre et pourcentage des cas d'anaphylaxie alimentaire sévère recensés par le RAV dus à des allergènes ne figurant pas à l'Annexe II du règlement européen n°1169/2011 (janvier 2002 à décembre 2017) (supérieur ou égal à 0,4 % des cas signalés)

Allergènes	Nombre de cas signalés	Pourcentage des cas totaux d'anaphylaxie alimentaire sévère
Sarrasin	59	3,0 %
Lait de chèvre ou brebis	60	3,1 %
Kiwi	34	1,7 %
Pignon de pin	27	1,4 %
Alpha-galactose	25	1,2 %
Lentille	17	0,9 %
Pois	8	0,4 %
Banane	16	0,8 %
Avocat	11	0,6 %
Pêche	14	0,7 %
Figue	13	0,7 %
Mangue	13	0,7 %
Carotte	13	0,7 %
Pomme	12	0,6 %
<i>Anisakis</i>	11	0,6 %
<i>Total des cas</i>	333	17,1 %

Parmi les cas d'anaphylaxie sévère recueillis par le RAV, on dénombre, depuis 2010, vingt-cinq cas d'anaphylaxie à la viande de mammifères induite par l' α -galactose ou l' α -gal (Tableau 5).

Tableau 5. Nombre de cas d'anaphylaxie sévère à l' α -gal signalés au RAV depuis 2010

Année	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Nombre de cas	1	2	3	3	5	3	6	2

L'anaphylaxie à la viande de mammifères est due à la sensibilisation au galactose- α -1,3-galactose- β -1,4-N-acétylglucosamine. Elle est décrite avec une prévalence variable dans plusieurs continents tels l'Amérique, l'Océanie et l'Europe (Commins and Platts-Mills 2013). L' α -gal est un glucide abondamment exprimé chez les mammifères non primates. Sa structure est proche de l'antigène B des groupes sanguins humains. Il est associé à de nombreuses protéines (telles que les immunoglobulines, le fibrinogène, la laminine γ , le collagène) et à des lipides. Chez les primates, les oiseaux et les poissons, l'enzyme qui greffe les résidus α -gal est inactivée, expliquant l'absence d' α -gal dans ces organismes. L'allergie à l' α -gal se caractérise par la survenue de symptômes de type anaphylactique tels que angioœdème et/ou urticaire, entre deux et six heures après consommation de viande de mammifères (bœuf, porc, agneau, lapin, veau, cheval, certains gibiers, kangourou, élan). Le délai de survenue est beaucoup plus rapide si l'aliment en cause est un abat, particulièrement le rognon, tissu riche en α -gal. Des réactions à la consommation de produits laitiers, de présure et de gélatine, lors de l'administration de gélatines médicamenteuses, notamment par voie intraveineuse, sont rapportées (Mullins *et al.* 2012).

L'allergie à l' α -gal peut toucher des adultes et des enfants.

Parmi les cas recensés par le RAV, 47 % des patients avaient été mordus auparavant par des tiques. En Australie les morsures de tiques concernaient 24 des 25 cas de réaction allergique à la viande hors volaille recensée entre 2003 et 2007 (Van Nunen *et al.* 2009). Une autre particularité de cette allergie est que chez un patient ayant déjà fait une réaction allergique à l' α -gal, la

consommation d'aliments sources d' α -gal n'induit pas systématiquement une réaction. La réaction est facilitée, comme les autres allergies alimentaires par des facteurs associés (tels que la consommation d'alcool, l'exercice physique, la prise médicamenteuse, etc.) (Jacquenet and Richard 2017).

Face à cette allergie, l'éviction de toutes les viandes de mammifères (bœuf, porc, agneau, lapin, veau, cheval, gibier, kangourou, élan) mais pas des volailles et des poissons puisqu'ils ne contiennent pas d' α -gal est recommandée (Jacquenet and Richard 2017). L'éviction des produits laitiers et des gélatines alimentaires dépend de l'histoire clinique (Jacquenet and Richard 2017). Le cétuximab, principe actif d'un médicament anti-cancéreux est également à éviter du fait qu'il s'agit d'un anticorps chimérique homme/souris produit dans les cellules de souris (Jacquenet and Richard 2017). Il a été démontré que les réactions allergiques au cétuximab étaient dirigées non pas contre un épitope protéique mais contre la glycosylation α -gal présente sur la partie murine variable des chaînes lourdes de l'anticorps (Chung *et al.* 2008). Les anticorps monoclonaux porteurs de la fraction α -gal les gélatines médicamenteuses, en particulier celles utilisées par voie intraveineuse, ainsi que les bioprothèses et l'héparine, qui sont des produits d'origine porcine ou bovine sont également susceptibles de déclencher une réaction allergique chez les sujets allergiques à l' α -gal (Hawkins *et al.* 2016).

Durant la période 2002-2017, 3 % des anaphylaxies recensées par le RAV étaient dues au sarrasin. L'anaphylaxie provoquée par le sarrasin émerge puisque cet aliment est autant, voire plus, impliqué que d'autres allergènes fréquents devant être portés à la connaissance du consommateur comme le sésame, le lupin, le soja.

Quelques cas d'anaphylaxie au pois ont été répertoriés en 2014 (deux cas), 2015 (deux cas) et 2016 (un cas), ce qui représente un peu plus de 1 % des cas signalés lors de ces années. Les protéines de pois blond sont désormais largement utilisées, d'une part comme ingrédients du fait de leurs propriétés d'émulsifiant, de gélifiant, de solubilisant et d'autre part comme apport protéique. Il s'agit d'un allergène non soumis à obligation d'information du consommateur mais qui comporte un risque d'allergie croisée avec les autres légumineuses. De la même façon, quelques cas d'anaphylaxie aux lentilles ont été signalés. Ces deux légumineuses présentent un fort risque d'allergie croisée avec l'arachide.

Les cas d'anaphylaxie à la banane et à l'avocat représentent 1,4 % des cas et sont souvent dus à des réactions croisées avec le latex. Au contraire, les cas d'anaphylaxie au kiwi ne sont pas dus à une allergie croisée avec le latex, dans la quasi-totalité des cas recensés, alors que le kiwi fait partie des aliments susceptibles de déclencher une réaction croisée avec le latex (voir partie 3.1.5).

Chaque année, des aliments font l'objet d'un premier signalement d'anaphylaxie sévère au RAV. On peut citer par exemple, en 2014, l'agar-agar, l'épinard ou le radis rouge ; en 2015, la patate douce ; en 2016, la salade roquette ou la prune. Il faut distinguer ces aliments des allergènes émergents car ils sont exceptionnellement impliqués dans des formes graves d'allergie alimentaire malgré une consommation courante. Ils sont de ce fait sans doute des aliments peu allergisants.

De son côté, le dispositif national de nutrivigilance a enregistré des réactions allergiques suite à la consommation de compléments alimentaires contenant de la lutéine et de la zéaxanthine (Anses 2011), de la vitamine A (Anses 2017c), des pollens et des produits de la ruche (Anses 2018a), du lin (Anses 2018b) et de la spiruline (Anses 2017b).

3.1.4. Déterminants et facteurs de risque internes et externes à l'individu

Comme pour de nombreuses maladies complexes, des facteurs de risque génétiques et environnementaux sont impliqués dans l'étiologie des allergies alimentaires.

3.1.4.1 Déterminants et facteurs de risque internes

- Facteurs génétiques

L'histoire familiale est l'un des déterminants majeurs de l'allergie alimentaire. Le pourcentage d'héritabilité⁵ de l'allergie alimentaire varie, selon les études et les allergènes considérés, de 15 à 82 %. Les enfants ayant un parent allergique ont deux fois plus de risque de développer une allergie alimentaire que les enfants n'ayant aucun parent allergique. Si les deux parents sont allergiques, le risque est quatre à six fois plus élevé (pour revue : (Annesi-Maesano 2017)).

Les études portant sur les jumeaux permettent d'estimer la contribution relative des facteurs génétiques et environnementaux, considérant que les facteurs environnementaux sont proches chez les jumeaux. Dans une étude américaine portant sur cinquante-huit paires de jumeaux dont au moins l'un des deux était allergique à l'arachide, 65 % des jumeaux homozygotes partageaient la maladie, contre seulement 7 % des jumeaux dizygotes. Les auteurs ont ainsi estimé l'héritabilité de l'allergie à l'arachide à 81 % (Sicherer *et al.* 2000). Cependant, l'expression clinique allergique pouvait varier d'un jumeau à l'autre. Dans une étude chinoise plus récente portant sur la sensibilisation à plusieurs allergènes alimentaires, l'estimation de l'héritabilité n'était que de 56 % (Liu *et al.* 2009).

Les études génétiques indiquent que les allergies alimentaires sont des maladies polygéniques impliquant potentiellement des dizaines de gènes. Une étude rapporte une prédisposition génétique liée à des polymorphismes fonctionnels au sein de la région hébergeant les gènes du système HLA (*human leucocyte antigen*) (Hong *et al.* 2015). D'autres études suggèrent des associations entre les gènes codant pour des protéines impliquées dans l'intégrité de la barrière cutanée (telles que la filagrine) et la fonction immunitaire (pour revue (Martino *et al.* 2016)). Cependant, la plupart des études génétiques se sont intéressées à l'allergie à l'arachide et présentent des faiblesses méthodologiques rendant nécessaire la réalisation de nouveaux travaux (Annesi-Maesano 2017).

- L'âge et le sexe

La prévalence globale de l'allergie alimentaire évolue avec l'âge. Il en est de même pour chaque type d'allergie alimentaire : les allergies à l'œuf ou au lait affectent surtout des enfants en bas âge, alors que l'allergie aux fruits touche plus les adultes (Khayath and de Blay 2017).

L'influence du sexe est régulièrement observée. Ainsi, les phénotypes sévères de l'allergie à l'arachide sont plus fréquemment rencontrés chez les filles (Cousin *et al.* 2017, Just, Elegbede, Deschildre, Bousquet, Moneret-Vautrin, Crepet, *et al.* 2016). *A contrario*, les allergies alimentaires multiples semblent plus fréquentes chez les garçons (Peters *et al.* 2015). Chez les adultes, les réactions anaphylactiques sont plus fréquentes chez les femmes (Brown, McKinnon, and Chu 2001).

3.1.4.2 Déterminants et facteurs de risque externes

Les études épidémiologiques ont suggéré l'existence de nombreux facteurs de risque d'allergies alimentaires tels que le tabac (Saulyte *et al.* 2014), les polluants chimiques (Yu, Mallapaty, and Miller 2018) et la déficience en vitamine D (Allen *et al.* 2013). D'autres facteurs étudiés dans le cadre des maladies atopiques comme le type d'accouchement, l'exposition aux antibiotiques ou

⁵ L'héritabilité est une statistique estimant le degré d'influence probable des facteurs génétiques pour un phénotype donné, dans une population donnée.

les infections virales dans l'enfance pourraient influencer le risque d'allergie (pour revue (Martino *et al.* 2016, Moneret-Vautrin 2014)).

L'implication du microbiote intestinal dans le développement de l'allergie alimentaire est régulièrement évoquée. En effet, le développement de la barrière épithéliale et du système immunitaire associé à l'intestin, qui permettent l'homéostasie intestinale et l'induction de la tolérance orale, débute dès la vie *in utero*. Après la naissance, la colonisation du tube digestif par le microbiote intestinal et différents facteurs alimentaires, notamment dérivés du lait maternel, agissent conjointement et de façon synergique sur cette maturation. Le développement et la maturation corrects du système immunitaire intestinal (et systémique) requièrent en effet la présence d'un microbiote intestinal riche et varié. Des altérations précoces de la composition du microbiote intestinal (telles que des pratiques d'hygiène excessives, un accouchement par césarienne et la prise d'antibiotiques) peuvent induire une dysbiose ou une moindre diversité microbienne et finalement un dérèglement de la maturation du système immunitaire (Adel-Patient 2017, Hoarau 2017).

En outre, parmi les facteurs de risque environnementaux faisant intervenir l'alimentation sont souvent discutés l'alimentation de la femme enceinte, l'allaitement maternel, le type de préparations infantiles ou l'âge à la diversification alimentaire.

Dans ses recommandations pour la prévention primaire de l'allergie alimentaire, l'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) ne préconise pas d'éviction alimentaire pour les femmes enceintes (Muraro *et al.* 2014).

La prévention des allergies par le lait maternel est très controversée et les conclusions de l'EAACI et de l'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAI) sont que l'allaitement a peu ou pas d'impact sur la prévention des allergies alimentaires (Muraro *et al.* 2014, Sampson *et al.* 2014). Ces mêmes sociétés savantes concluent que l'éviction par la mère des allergènes n'a pas d'effet significatif sur le risque allergique de l'enfant allaité. Elles recommandent l'allaitement maternel, chez tous les enfants, y compris ceux à risque d'allergie. Si l'allaitement est insuffisant ou impossible, l'EAACI recommande une préparation hypoallergénique à base de protéines partiellement hydrolysées chez les enfants à risque d'allergie, c'est-à-dire, les enfants dont au moins un des parents ou frère ou sœur a un historique de maladie allergique (allergie alimentaire, eczéma ou dermatite atopique, asthme ou rhinite allergique) et une préparation standard chez les autres enfants jusqu'à 4 mois. Après 4 mois, une préparation standard est recommandée pour tous les enfants (Muraro *et al.* 2014). Cependant, l'effet préventif de ces préparations hypoallergéniques est remis en cause par une méta-analyse récente (Boyle *et al.* 2016). Cette dernière ne montre pas d'association entre la consommation des préparations partiellement hydrolysées et le risque de sensibilisation au lait de vache (RR = 1,30, IC = [0,65-2,60]) ou le risque d'allergie alimentaire (RR = 1,73, IC = [0,79-3,80]). L'hétérogénéité des résultats entre les études incluses était relativement faible, malgré une certaine diversité de formulation des préparations. Ces résultats sont corroborés par les résultats de la récente étude observationnelle Elfe, dans laquelle l'effet préventif des préparations partiellement hydrolysées sur la survenue des allergies alimentaires n'est pas retrouvé chez des enfants de deux ans. Les résultats suggèrent même une augmentation du risque (Davisse-Paturet *et al.* 2017).

Les recommandations portant sur l'âge idéal d'introduction des aliments solides, au regard du risque d'allergie notamment, ont beaucoup évolué ces dernières décennies. En 2014, l'EAACI estimait que les données étaient insuffisantes pour établir des recommandations spécifiques sur l'âge de la diversification au regard de la prévention du risque d'allergie alimentaire. Cependant, quelques données indiquaient qu'il pourrait y avoir un avantage à diversifier après 4 mois révolus. Au regard d'autres considérations telles que le développement de l'enfant et ses besoins nutritionnels, l'EAACI recommandait l'introduction des aliments solides entre 4 et 6 mois révolus selon les pratiques locales, que l'enfant soit à risque d'allergie alimentaire ou non. L'EAACI recommandait enfin, une fois que la diversification a commencé, de ne pas retarder l'exposition

aux allergènes alimentaires majeurs tels que le lait de vache, l'œuf de poule et l'arachide, que l'enfant soit à risque ou non (Muraro *et al.* 2014). En 2015, la société française de pédiatrie (SFP) estimait que la diversification ne devait débuter ni avant l'âge de 4 mois révolus raison du risque d'allergie, ni après l'âge de 6 mois révolus, car le lait maternel et les préparations pour nourrissons ne permettent plus de répondre à eux seuls aux besoins nutritionnels du nourrisson (Turck *et al.* 2015). Elle estimait également que rien ne justifiait de retarder au-delà de l'âge de 6 mois révolus la diversification alimentaire chez les enfants à risque d'allergie (père, mère, frère ou sœur allergique), y compris pour les aliments les plus allergisants (arachide, fruits à coque, œuf, lait, blé, soja, poisson, etc.).

Par la suite, une méta-analyse des essais cliniques randomisés portant sur l'âge d'introduction des œufs et de l'arachide (incluant l'étude *Learning Early about Peanut Allergy* ou LEAP, notamment (Du Toit *et al.* 2016)) a été publiée (Ierodiakonou *et al.* 2016). En 2017, l'ESPGHAN⁶, sur la base de cette méta-analyse notamment, conclut qu'il n'y a pas de preuve que l'éviction prolongée des aliments allergéniques au-delà des 4 mois révolus de l'enfant réduise son risque de développer une allergie alimentaire, que cet enfant présente ou non des facteurs de risque (Fewtrell *et al.* 2017). L'ESPGHAN adopte également la recommandation commune de dix associations internationales sur l'allergie pédiatrique (Fleischer *et al.* 2015) fondée sur l'étude LEAP, à savoir, l'introduction de l'arachide entre 4 et 11 mois après évaluation par un spécialiste pour les enfants à haut risque d'allergie à l'arachide, c'est-à-dire ceux présentant un eczéma sévère, une allergie à l'œuf ou les deux. Pour les aliments non allergéniques, les recommandations de l'ESPGHAN rejoignent celles de l'EAACI et de la SFP, à savoir que la diversification ne doit pas débuter avant 4 mois révolus, mais ne doit pas non plus être retardée après 6 mois révolus.

Les facteurs environnementaux n'ont pas la même influence selon les enfants, certains développant une allergie alimentaire, d'autres non. Ainsi, les interactions complexes entre la prédisposition génétique et l'exposition environnementale (c'est-à-dire tous les facteurs qui ne sont pas d'ordre génétique) lors du développement du système immunitaire sont d'une importance majeure dans l'étiologie des allergies alimentaires (Martino *et al.* 2016).

Les modèles traditionnels d'interactions gène-environnement sont complétés par les études épigénétiques. Le rôle des facteurs épigénétiques (affectant l'expression des gènes sans affecter la séquence d'ADN) commence seulement à être exploré dans le cas des allergies alimentaires. Quelques études ont mis en évidence des modifications du taux de méthylation de l'ADN chez les sujets présentant des allergies alimentaires (pour revue, (Annesi-Maesano 2017)). Les études épigénétiques pourraient ainsi permettre de mieux comprendre la pathogenèse des allergies alimentaires.

3.1.5. Réactivités croisées

On parle de réactivités croisées lorsque des IgE initialement dirigées contre un antigène se lient également à un autre antigène, appartenant à des protéines de famille taxonomique identique, proche ou distante. Il faut les distinguer de l'immunogénicité qui reflète la capacité d'une protéine ou d'une glycoprotéine d'induire la synthèse d'IgE. Les réactivités croisées peuvent entraîner des réactions allergiques chez le patient (on parlera alors d'allergie croisée) ou bien être non pertinentes cliniquement (on parlera de sensibilisation croisée).

La réactivité croisée résulte de l'existence d'homologies de conformation ou de séquence de domaines protéiques. Plusieurs outils bioinformatiques ont été conçus pour prédire l'allergénicité d'une molécule et les réactivités croisées entre les allergènes sur la base des séquences protéiques et des structures tridimensionnelles. Les résultats ainsi obtenus doivent ensuite être validés par des expérimentations *in vitro* et/ou *in vivo*. Les tests *in vitro*, réalisés à partir de sérum de patients bien caractérisés, permettent de vérifier une possible réactivité croisée. Celle-ci est

⁶ European society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

une condition nécessaire mais non suffisante d'une sensibilisation croisée qui requiert l'implication de facteurs supplémentaires nécessaires à l'activation mastocytaire. La sensibilisation croisée sera détectée par des tests cutanés. Seuls des tests de provocation orale permettent de confirmer l'allergie croisée proprement dite (exprimée cliniquement) (Guilloux and Ricard-Blum 2017).

Les allergènes ont été classés en un nombre restreint de familles. Au sein d'une même famille, des homologies de séquence ou de conformation plus ou moins importantes sont retrouvées, ce qui peut expliquer les réactivités croisées observées. On observe fréquemment des allergies croisées du fait de protéines hautement conservées dans la filiation phylogénique que l'on retrouve ainsi dans de nombreuses espèces. On parle alors de panallergènes, définis comme des molécules provenant de multiples organismes qui causent des réactions croisées entre des espèces éloignées du point de vue phylogénique, tels que les profilines, la famille des PR-10 (*pathogenesis related 10*) ou les LTP (*lipid transfert protein*) (Guilloux and Ricard-Blum 2017).

La connaissance des réactivités croisées est indispensable au clinicien puisqu'elle peut modifier le diagnostic et donc la prise en charge du patient (par exemple dans le choix d'une éventuelle immunothérapie) (Guilloux and Ricard-Blum 2017).

Il existe des allergies croisées entre aliments, telles que l'allergie à l'arachide et à d'autres légumineuses (soja, pois, lentilles, fèves) qui survient chez moins de 10 % des sujets allergiques à l'arachide (Afssa 2002).

Il existe également des allergies croisées entre les aliments et les pneumallergènes, qui sont des allergènes dont l'inhalation provoque des réactions allergiques au niveau des sphères ORL et respiratoires. Le plus souvent, les signes d'allergie au pollen (rhinite allergique puis asthme) précèdent ceux de l'allergie alimentaire. On peut citer l'allergie croisée entre les pollens des bétulacées (bouleaux) et les fruits et légumes des rosacées (pommes, poires, fraises, etc.) (Guilloux and Ricard-Blum 2017, Anses 2014).

Un autre exemple classique porte sur l'allergie croisée aliments-latex. L'allergie au latex est répandue parmi le personnel de santé, utilisateur de gants en latex. Parmi les aliments susceptibles de déclencher une réaction croisée avec le latex, on trouve l'avocat, la banane, le kiwi et la châtaigne. Ces aliments contiennent des protéines de défense (des chitinases) qui ont un domaine commun « hévéine » présent dans une protéine du latex (prohévéine) et est responsable de la plupart des réactivités croisées (Efsa 2014).

3.1.6. Facteurs aggravants

Plusieurs facteurs peuvent abaisser le seuil réactogène des allergènes responsables d'allergies alimentaires, c'est-à-dire la quantité minimale d'aliment qui déclenche une réaction allergique : l'exercice physique (Just and Deschildre 2017), l'alcool, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dont l'aspirine, les bêta-bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (Kanny 2001). Ces facteurs peuvent accentuer les symptômes de la réaction allergique ou, dans certains cas, la déclencher.

Dans les cas d'anaphylaxie rapportés par le RAV en 2016, il y avait présence d'au moins un facteur associé dans 32 % des cas :

- Exercice physique : 17 %
- Alcool : 5 %
- Anti-inflammatoire non stéroïdiens – aspirine : 7 %
- Bêta-bloquants : 2 %
- Autres médicaments : 8 %

Chez les enfants, un facteur aggravant était associé dans 18 % des cas : l'effort était impliqué dans neuf cas (soit 14 %), un pic pollinique dans un cas, un asthme avec rhinite allergique non contrôlé dans un cas et un stress dans un cas.

Chez les adultes, un facteur était associé dans 50 % des cas : l'effort était impliqué dans onze cas (21 %) et la consommation d'alcool dans six cas (11 %). Une association de deux ou plus de deux facteurs était rencontrée dans 19 % des cas.

Une forme particulière d'allergie alimentaire est l'anaphylaxie alimentaire induite par l'effort (AAIE). L'AAIE est une forme particulière de l'allergie alimentaire dont l'expression clinique survient seulement au cours d'un exercice physique, en général intense ou prolongé, lui-même précédé de l'ingestion d'un aliment. En revanche, l'ingestion de l'aliment en cause et la pratique de l'activité physique réalisées séparément ne sont ni l'une ni l'autre à l'origine de la réaction allergique (Just and Deschildre 2017).

Le délai entre l'ingestion et le début des symptômes est en général inférieur à 4 heures. Les prodromes⁷ (tels que des éternuements, un prurit des extrémités, une toux, une gêne respiratoire, un flush, des douleurs abdominales) sont très fréquents. Si le sujet arrête l'exercice physique pendant les prodromes, les manifestations régressent habituellement. De nombreux aliments ont été incriminés, majoritairement d'origine végétale, dont le blé. La consommation d'alcool et la prise d'aspirine semblent être des cofacteurs importants. Leur rôle dans l'augmentation de la perméabilité intestinale, favorisant ainsi le passage d'allergènes, a été évoqué (Just and Deschildre 2017).

3.1.7. Cas particulier des allergies alimentaires liées aux acariens, moisissures, levures et parasites

3.1.7.1. Définitions et champ d'application

Dans cette synthèse, les réactions aux aliments faisant appel à des mécanismes non-immunologiques ne seront pas étudiées. Quatre groupes d'organismes potentiellement responsables d'allergies alimentaires sont présentés ci-après :

- les acariens ;
- les moisissures ;
- les levures ;
- les parasites.

3.1.7.2. Les acariens

Les réactions anaphylactiques liées à une consommation de denrées ou produits alimentaires contaminés par des acariens sont connues sous le nom de "*pancake syndrome*" ou *Oral Mite Anaphylaxis* (OMA).

Plusieurs espèces d'acariens domestiques (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis*) et d'acariens de stockage (*Aleuroglyphus ovatus*, *Blomia freemani*, *Lepidoglyphus destructor*, *Suidasia medanensis*, *Tyrophagus entomophagus*, *Tyrophagus putrescentiae*) ont été identifiées comme contaminants des denrées alimentaires.

Plusieurs allergènes, majeurs et mineurs, ont été identifiés chez les acariens. Les allergènes majeurs du groupe 2, Der f 2 pour *D. farinae* et Der p 2 pour *D. pteronyssinus* sont thermorésistants et vraisemblablement impliqués dans l'OMA.

Peu de données sont disponibles sur la prévalence et l'incidence d'allergies liées à l'ingestion d'acariens par l'intermédiaire de l'alimentation. Sanchez-Borges *et al.* recensent cent trente-cinq cas au total dans huit pays sur 20 ans, avec une majorité de cas en Espagne (cinquante-neuf cas sur 20 ans) (Sánchez-Borges *et al.* 2013).

Aliments incriminés

Les plats à base de farine végétale sont majoritairement incriminés.

⁷ Symptôme de début d'une maladie, annonçant en particulier une crise aiguë

3.1.7.3. Les moisissures

Les moisissures désignent un ensemble complexe de champignons filamenteux appartenant principalement aux Ascomycètes ou aux Zygomycètes, dont les plus importants correspondent aux genres suivants : *Aspergillus*, *Alternaria*, *Penicillium*, *Cladosporium*, *Fusarium*, *Septoria*, *Mucor* et *Rhizopus*.

Ces moisissures sont des facteurs majeurs d'allergies respiratoires. Des observations d'allergies alimentaires provoquées par l'ingestion de moisissures dues à des aliments ou produits alimentaires contaminés ont été rapportées dans la littérature. Dans les cas répertoriés d'allergies alimentaires liées à des moisissures, il est très difficile d'identifier l'élément responsable de l'allergie : spore, fragment de mycélium, allergènes excrétés ou une combinaison de ces différents éléments. Des données expérimentales suggèrent par ailleurs que les métabolites secondaires fongiques (mycotoxines) pourraient avoir un effet allergénique indirect par l'intermédiaire de la potentialisation des effets d'autres composés (Schutze *et al.* 2010, Bol-Schoenmakers *et al.* 2016).

Aliments incriminés

- Peaux de saucissons et de saucisses sèches

Les saucissons et certaines saucisses sèches sont recouverts d'une poudre blanchâtre appelée fleur blanche du saucisson⁸, qui correspond en réalité à une flore complexe de levures et de moisissures (essentiellement *Penicillium nalgiovense*). Des observations d'allergie aux moisissures de la peau de saucisson ont été rapportées. Une observation d'anaphylaxie induite par l'effort à *Penicillium lanoso-caeruleum* (ou *Penicillium aurantiogriseum*), moisissure productrice d'acide pénicillique, de verrucosidine et de glycopeptides néphrotoxiques, contaminant la peau de salami, a été rapportée en 1997 (Fiocchi *et al.* 1997).

En novembre 2017, un cas d'anaphylaxie sévère à *Penicillium notatum*⁹ a été rapporté au RAV après consommation de saucissons secs et de fromages.

- Autres aliments

Une revue récente (Popescu 2015) a recensé plusieurs cas d'allergies imputables à la consommation d'aliments contaminés par des moisissures.

De rares observations d'allergie à une alpha-amylase issue d'*Aspergillus oryzae* dont l'emploi est autorisé en tant qu'auxiliaire technologique en panification ont été rapportées (Baur and Czuppon 1995, Kanny and Moneret-Vautrin 1996, Moreno-Ancillo *et al.* 2004). L'activité enzymatique de l'alpha amylase d'*Aspergillus oryzae* et son immuno-reconnaissance par des IgE spécifiques diminuent proportionnellement à la température et au temps de chauffage de l'enzyme (Baur and Czuppon 1995, Kanny and Moneret-Vautrin 1996). Toutefois, selon Sander *et al.* (2000) une IgE-réactivité minimale serait conservée dans les portions de la denrée qui sont portées à des températures moins élevées, par exemple dans la mie de pain.

Une étude espagnole portant sur vingt-neuf patients présentant un asthme allergique à *Alternaria* a montré que dix-huit d'entre eux rapportent des manifestations asthmatiques après avoir décortiqué avec leurs dents puis ingéré des graines de tournesol contaminées par des moisissures (Lara *et al.* 2015). Aucun de ces patients ne réagit à la graine de tournesol. Les moisissures présentes sur les coques des graines de tournesol sont *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Penicillium* et *Rhizopus*. Les prick-tests étaient positifs chez les dix patients testés à différentes moisissures, négatifs pour la graine de tournesol pelée. Le test de provocation réaliste de décorticage de 100 g de graines de tournesol sans ingestion était positif chez les cinq patients testés avec apparition de symptômes respiratoires et chute du débit expiratoire de pointe. Les auteurs concluent cet article en faisant l'hypothèse qu'il s'agit probablement d'une allergie respiratoire causée par l'inhalation

⁸ La fleur blanche ne doit pas être confondue avec la poudre de fleurage dont les fabricants saupoudrent les saucissons industriels.

⁹ NB : en l'état des connaissances, aucun autre cas n'a été rapporté suite à une contamination par *Penicillium notatum*, aussi appelé *Penicillium chrysogenum* dans des produits de salaison.

de spores d'*Alternaria* par les narines lors de la décortication des graines de céréales avec les dents des patients.

3.1.7.4. Les levures

Les observations d'allergie alimentaire liée à l'ingestion de levures sont rares (Bansal, Tadros, and Bansal 2017, Airola, Petman, and Mäkinen-Kiljunen 2006, Pajno *et al.* 2005). Les cas rapportés mettent en cause *Saccharomyces cerevisiae* ou des espèces voisines et surviennent surtout sur un terrain atopique et chez des sujets polysensibilisés.

Aliments incriminés

En 2017, une observation d'allergie IgE-dépendante aux levures présentes dans la bière, le vin et le cidre a été rapportée (Bansal, Tadros, and Bansal 2017).

3.1.7.5. Les parasites

Les Anisakidés

Les Anisakidés sont des vers nématodes parasites qui effectuent leur cycle de développement chez des animaux marins (crustacés, mollusques, poissons, oiseaux, mammifères). Ces vers peuvent parasiter l'Homme en cas d'ingestion. Au sein du genre *Anisakis*, *Anisakis simplex* est l'espèce la plus fréquente (Audicana and Kennedy 2008). Des données récentes, basées sur l'identification moléculaire des larves, ont cependant permis de montrer l'implication d'autres espèces. Ainsi, des infestations à *Anisakis pegreffii* ont pu être rapportées en Italie, France, Corée et Croatie. Le genre *Pseudoterranova* est plus rarement isolé (seuls quatre cas décrits en France à ce jour).

Après consommation de poisson infesté, des réactions allergiques de type immédiat (urticaire, œdème, asthme, anaphylaxie, diarrhée, vomissements) peuvent survenir chez certains individus avec mise en évidence de tests cutanés positifs (Audicana and Kennedy 2008). La description princeps a été faite par Kasuya (Kasuya, Hamano, and Izumi 1990). Ces symptômes allergiques, observés isolément, miment alors une allergie au poisson.

Les différentes observations de cas aident à conclure sur le fait que l'allergène ou les allergènes responsables de réactions anaphylactiques sont produits par les larves vivantes (ou sécrétoires) (Sastre *et al.* 2000). Cependant, il faut souligner que des cas de sensibilisation ou réaction allergique au poisson cuit ou congelé ont été rapportés (Fernández de Corres *et al.* 1996, Efsa 2010), certains antigènes d'Anisakidés étant capables de conserver leur pouvoir allergénique après congélation ou cuisson (Vidacek *et al.* 2010).

Une prédisposition génétique HLA de classe II est rapportée au Japon ; cependant, l'atopie (prédisposition génétique au développement cumulé d'allergies courantes) n'est pas considérée comme un facteur de risque (Del Pozo *et al.* 1997).

- Résistance des larves

Les larves d'*Anisakis* sont très résistantes au froid et à la chaleur. En effet, une congélation suffisante (-35°C durant 15 h) (FDA¹⁰) est nécessaire pour tuer les larves. La congélation à une température moins basse ne sera efficace que si elle est suffisamment prolongée (-15°C durant 96 h minimum, -20°C à cœur durant 24 h selon le règlement (CE) n°853/2204). Des mesures très précises de résistance aux basses températures sont indiquées par l'Efsa (Efsa 2010).

Les poissons utilisés pour la fabrication des sushis et des sashimis en restauration doivent respecter ces normes de température afin d'éviter toute présence de larve L3 infestante¹¹.

Pour les poissons consommés cuits, le traitement thermique doit être suffisant pour tuer les larves (15 s à 65°C, 1 min à 60°C à cœur).

Malgré une cuisson à des températures adéquates, certains allergènes thermostables conservent leur allergénicité (Ani s 1 et Ani s 4 notamment).

¹⁰ FDA : United States Food and Drug Administration

¹¹ Larve L3 désigne un des stades larvaires du développement d'*Anisakis*

- Sensibilisation aux Anisakidés

Chez des sujets présentant une urticaire induite par la consommation de poisson, la présence d'IgE anti-Anisakis a été retrouvée chez 100 % des patients au Japon (Kasuya, Hamano, and Izumi 1990) et en Espagne (Daschner *et al.* 1998). Des prévalences élevées d'IgE anti-Anisakis sont également rapportées chez des sujets atteints d'urticaire (associée ou non à la consommation de poisson) ou présentant des allergies alimentaires (pour revue : (Fréalles E 2016)). Chez ces sujets, lorsque les IgE anti-poisson sont recherchées, des prévalences plus faibles sont retrouvées (2 % contre 22 % pour les IgE anti-Anisakis en Espagne (Del Pozo *et al.* 1997), 4-10 % contre 29,8 % pour les IgE anti-Anisakis au Japon (Kimura, Takagi, and Gomi 1999)).

Ces données suggèrent que ces réactions allergiques pourraient être dues à des antigènes d'*Anisakis* plutôt qu'à des antigènes de la chair de poisson.

- Prévalence des allergies aux Anisakidés

Les manifestations allergiques liées aux Anisakidés ont initialement été décrites dans les années 1990, au Japon, où une prévalence de sensibilisation de 100 % a été rapportée chez des sujets présentant une urticaire induite par la consommation de poisson (Kasuya, Hamano, and Izumi 1990) et en Espagne, où une étude a établi le lien entre *Anisakis* et la survenue de chocs anaphylactiques (Audicana *et al.* 1995). Depuis ces premières descriptions, les manifestations allergiques constituent une préoccupation croissante dans de nombreux autres pays.

En France, une estimation de l'incidence des anisakidoses allergiques a été réalisée dans une étude des cas recueillis par les laboratoires de Parasitologie-Mycologie hospitalo-universitaires de France métropolitaine sur la période 2010-2014 (Dupouy-Camet *et al.* 2016) : 37 cas d'anisakidose, dont 18 cas d'anisakidose allergique, ont été répertoriés.

Par ailleurs, l'analyse des données du RAV sur la période 2010-2014 a permis d'identifier le signalement de six cas (cinq femmes et un homme), alors qu'aucun cas n'avait été signalé entre 2001 et 2008.

Au total, les allergies aux Anisakidés représentaient 1 % des anaphylaxies sévères dont la cause a été identifiée (Dupouy-Camet *et al.* 2016)

- Résultats de l'enquête sur les cas d'anisakidose allergique et les recommandations nutritionnelles

Au cours de cette d'expertise, les rapporteurs du CES Biorisk ont développé un questionnaire dans le but de recueillir des données descriptives sur les cas d'anisakidose allergique et non allergique suivis au cours des cinq dernières années par des médecins, allergologues, parasitologues, biologistes, dermatologues ou chercheurs français. Afin d'élargir le recueil d'informations et identifier les recommandations données dans des pays où les anisakidoses allergiques sont potentiellement plus détectées (Espagne et Japon *a priori*), il a été décidé d'étendre le sondage au niveau international. La version internationale des questionnaires comportait plus d'items que le sondage français pour collecter des données concernant les méthodes de détection/diagnostic utilisées par les médecins spécialistes et les recommandations faites dans les autres pays.

Les questionnaires (français et international) ont été proposés par internet à différents contacts et réseaux. Au total cinquante-quatre réponses ont été collectées (équivalents soit à une personne soit à une équipe/unité) dont quarante-trois réponses pour la France et onze réponses à l'international.

En France, parmi les vingt-sept répondants ayant déclaré prendre en charge des cas d'anisakidose, environ un tiers recommande l'éviction totale de poisson en cas d'anisakidose avec symptômes allergiques. La congélation et la cuisson constituent une autre option, préconisée dans 90 % des cas par les médecins répondants qui ne recommandent pas l'éviction, bien que l'efficacité de cette mesure soit restreinte puisque les allergènes ne sont pas tous détruits par les traitements thermiques. L'éviction des céphalopodes et/ou crustacés est citée par environ un tiers des répondants. A noter qu'aucun médecin ne recommande l'éviction totale du poisson pour les cas d'anisakidoses sans symptômes allergiques.

A l'étranger, le profil des réponses à ces questions est globalement similaire pour les huit répondants ayant déclaré prendre en charge des cas d'anisakidose allergique, en dehors de l'éviction des céphalopodes qui est recommandée plus fréquemment qu'en France (deux tiers des cas). La formation des patients à l'identification des larves d'Anisakidés, l'éviction d'espèces de poissons spécifiques (par exemple des petits poissons tels que les anchois) ou des parties proches de la cavité viscérale est, par contre, plus fréquemment recommandée qu'en France (50 % contre 7-19 %). Enfin, l'existence de recommandations d'experts est mentionnée par deux répondants d'origine espagnole, qui citent les « *Clinical guidelines of Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology* » et le « *Tratado de alergología SEAIC* ».

Au total, les résultats de cette enquête indiquent qu'en France, comme à l'étranger, l'éviction totale du poisson est recommandée dans un tiers des cas d'anisakidoses avec symptômes allergiques. Dans la quasi-totalité des autres cas, la congélation et la cuisson du poisson sont préconisées. Ces recommandations sont cohérentes avec le rôle majeur, dans les réactions allergiques, des antigènes sécrétés par les larves vivantes. Elles ne permettent cependant pas de s'affranchir complètement du risque allergique, en particulier du risque de réaction anaphylactique, dont la survenue a été décrite après consommation de poissons parasités cuits. L'éviction des crustacés est recommandée par un tiers des répondants en France et à l'étranger.

L'éviction des céphalopodes est moins citée par les répondants français qu'étrangers, de même que la formation des patients à l'identification des larves d'Anisakidés et l'éviction d'espèces de poissons spécifiques ou des parties proches de la cavité viscérale, mesures probablement moins connues en France que dans des pays comme l'Espagne ou l'Italie, où la fréquence des anisakidoses allergiques est plus élevée.

Aliments incriminés

Si la réglementation n'est pas correctement appliquée pour les produits à risque (contrôle visuel, congélation assainissante), ceux-ci peuvent être infestés de larves vivantes d'*Anisakis* et présenter un risque pour le consommateur (à ce jour, aucun traitement ne permet d'éliminer totalement le risque allergène). C'est le cas des :

- poissons crus (sushis, sashimis) insuffisamment congelés ;
- préparations à base de poissons et de crustacés ;
- crustacés ou mollusques insuffisamment cuits ;
- conserves artisanales de poissons.

La comparaison de l'effet de trois régimes alimentaires (éviction totale, consommation de poisson après congélation, consommation de poisson frais) chez des patients ayant présenté un épisode d'allergie à *Anisakis* montre une diminution de la fréquence de l'urticaire chez les patients ne consommant pas de poisson, mais également chez ceux consommant du poisson congelé (Trujillo *et al.* 2002).

Les parasites autres que les anisakidés

Parmi les vingt-quatre parasites (helminthes ou protozoaires) transmis par les aliments qui ont été répertoriés par l'Organisation mondiale de la santé (WHO/FAO 2014), certains peuvent être responsables de manifestations allergiques incluant urticaire, asthme, œdème ou choc anaphylactique.

Une synthèse des caractéristiques des parasitoses concernées est présentée dans le tableau 1 en Annexe 2. Les aliments responsables peuvent être d'origine animale (viande de porc ou de bœuf pour *Taenia* spp., la viande de porc, bœuf, cheval, etc. pour *Trichinella spiralis*, les poissons de mer ou d'eau douce pour *Diphyllobothrium latum*) ou végétale (plantes aquatiques où sont enkystées les métacercaires de douves, fruits et légumes contaminés pour *Echinococcus granulosus*, *Toxocara* spp., *Blastocystis* ou *Giardia*).

Pour le diagnostic des allergies liées à ces parasitoses, notamment en cas de lésions cutanées d'étiologie indéterminée, la réalisation d'un examen parasitologique des selles ou une sérologie peut être recommandée.

3.1.8. Risques spécifiques à la restauration hors foyer

Les accidents allergiques peuvent survenir en dehors du domicile. En 2016, 8 % des cas d'anaphylaxie répertoriés par le RAV ont eu lieu en milieu scolaire et 8 % au restaurant (hors restaurant d'entreprise). Le règlement n°1169/2011 relatif à l'information des consommateurs prévoit que la présence d'un allergène listé à l'Annexe II dans les denrées alimentaires non préemballées à la vente au consommateur final ou aux collectivités ou dans les denrées emballées sur le lieu de vente à la demande du consommateur ou celles préemballées en vue de leur vente immédiate fasse l'objet d'une mention obligatoire. Le décret n°2015-447¹² décrit les modalités selon lesquelles ces mentions doivent être communiquées au consommateur. Il indique que la présence d'allergènes listés à l'Annexe II dans ces denrées doit être indiquée sur la denrée elle-même ou à proximité de celle-ci. De même, dans les lieux où sont proposés des repas à consommer sur place (par exemple en restauration collective en milieu scolaire, hospitalier ou au sein d'entreprises), cette information doit être portée à la connaissance du consommateur, sous forme écrite. Cependant, les restaurateurs ont une connaissance insuffisante de l'allergie alimentaire et de la réglementation relative à l'étiquetage des allergènes alimentaires (Kanny *et al.* 2015). D'après une enquête de l'UFC-Que Choisir de 2016¹³, ce constat s'applique également aux artisans (traiteurs, boulangers, pâtisseries, ...).

Les difficultés rencontrées par les personnes allergiques sont majorées dans le cadre de voyages à l'étranger. En effet, le voyageur est confronté à des produits alimentaires inhabituels, aux étiquetages en langue étrangère et soumis à une réglementation spécifique (si le voyage a lieu en dehors de l'Union européenne). Par ailleurs, le voyageur est plus souvent amené à consommer des plats qu'il n'a pas lui-même préparés au restaurant ou suite à l'achat de plats à emporter. Ces difficultés amènent 14 % des sujets souffrant d'allergie alimentaire à ne pas voyager à l'étranger, et pour ceux qui voyagent, 46 % ont peur et 49 % sont anxieux (Dano *et al.* 2015).

Le voyage en avion peut comporter un risque pour les personnes souffrant d'allergies alimentaires : l'avion est un milieu clos et d'un volume relativement réduit. La cabine est pressurisée et ventilée. Il en résulte des mouvements de particules en suspension dans l'air d'un bout à l'autre de la cabine. Des allergènes alimentaires sont présents dans l'atmosphère partiellement recyclée, sur les mains des personnels et des passagers, sur les plateaux et tablettes, et peuvent contaminer le sol. Ainsi l'inhalation des allergènes alimentaires présents dans l'air peut entraîner des réactions allergiques chez certains sujets sensibles. De plus, en vol, le voyageur est souvent loin d'un centre hospitalier. Une enquête réalisée sur internet en 2009 aux Etats-Unis a recensé deux-cent-quatre-vingt-cinq réactions sur les lignes aériennes, majoritairement dues à l'arachide (64 %), aux fruits à coque (17 %) ou à leur association (5 %) (Greenhawt, McMorris, and Furlong 2009). Un fait important est que 49 % des réactions sont secondaires à l'inhalation. L'étude aborde avec précision le comportement des passagers. Lors du vol, 64 % ont averti préalablement le personnel de bord. Après l'accident, 20 % n'empruntaient plus les lignes aériennes, 26 % ne consommaient plus les aliments proposés, 24 % nettoyaient leur siège et la tablette. Les auteurs indiquent encore que lorsque le personnel avait été informé de l'allergie, cela n'avait pas entraîné de modifications du service des repas.

En 2015, le RAV a publié les résultats d'une enquête menée par les allergologues membres du réseau auprès de leurs patients souffrant d'allergie alimentaire et ayant pris l'avion depuis leur diagnostic (Beaumont *et al.* 2015). Cent-quatre-vingt-seize patients ont répondu. Douze patients ont présenté une réaction allergique durant un vol, soit 6 % des patients interrogés et moins de 1 % des vols effectués. Parmi les patients ayant signalé leur allergie, 53 % estiment que le

¹² Décret n°2015-447 du 17 avril 2015 relatif à l'information des consommateurs sur les allergènes et les denrées alimentaires non préemballées. Il prévoit de compléter le code de la consommation, notamment les articles R112-10, 11 et 12.

¹³ Etiquetage des allergènes sur les aliments non emballés : un an après la loi, les professionnels toujours allergiques à leurs obligations. UFC-QUE CHOISIR. Service des études. <http://www.quechoisir.org>

personnel de bord ne semble pas au courant du risque d'allergie alimentaire dans l'avion. Le personnel n'a été capable d'apporter une réponse précise concernant les allergènes présents dans les aliments que dans un tiers des cas. Seize patients ont été amenés à faire empêcher la distribution de biscuits apéritifs contenant de l'arachide, des fruits à coque ou du sésame et parmi eux, un patient s'est vu refuser cette demande. Seulement 23 % des patients ayant signalé leur allergie disent avoir eu droit à un repas spécial l'ayant prise en compte. Parmi les douze patients ayant fait une réaction en vol, il est intéressant de noter qu'il s'agissait d'une réaction inaugurale pour quatre d'entre eux.

Fort de cette enquête, le RAV suggère aux patients des mesures préventives rapportées dans la partie 3.3.

3.2. Evaluation du risque

Il n'existe pas de données suffisantes pour mener une évaluation du risque pour l'ensemble des allergènes alimentaires. En revanche, des données sont disponibles pour évaluer le risque de réaction allergique lié à la consommation de certains d'entre eux, notamment l'arachide.

3.2.1. Données d'étiquetage des allergènes alimentaires

En 2015, l'Observatoire de qualité des aliments (Oqali) a réalisé une étude portant sur l'étiquetage des allergènes. Cette étude correspond à un état des lieux descriptif des taux de présence dans les listes d'ingrédients et en étiquetage de précaution¹⁴ des quatorze catégories d'allergènes listés à l'Annexe II du règlement n°1169/2011. L'étude a considéré 17 309 produits répartis dans vingt-six secteurs suivis par l'Oqali entre 2008 et 2012 : les aliments infantiles de diversification, les apéritifs à croquer, les barres céréalières, les biscuits et gâteaux industriels, les boissons rafraichissantes sans alcool ; les bouillons et potages, les céréales pour le petit déjeuner, la charcuterie, les chocolats et produits chocolatés, les compotes, les confitures, les conserves de fruits ; les glaces et sorbets, les jus et nectars, les laits infantiles, les margarines, la panification croustillante et moelleuse, les pizzas surgelées, les plats cuisinés appertisés, les préparations pour dessert, les produits laitiers frais et assimilés, les produits traiteurs frais, les produits transformés à base de pomme de terre, les sauces chaudes, les sauces condimentaires et les sirops et boissons concentrées à diluer (Anses 2015).

Parmi les 17 309 produits étudiés, 73 % mentionnent au moins un des quatorze allergènes dont la présence doit être signalée au consommateur dans leur liste d'ingrédients et 39 % comportent un étiquetage de précaution. Les catégories d'allergènes les plus fréquemment retrouvées dans les listes d'ingrédients sont celles du lait (présent dans 53 % des produits), du gluten (41 %) et de l'œuf (22 %). Concernant l'étiquetage de précaution, les catégories d'allergènes les plus fréquemment retrouvées sont les fruits à coque (20 % des produits présentent un étiquetage de précaution relatif à la présence potentielle de traces de fruits à coque), l'œuf (14 %), l'arachide (13 %), le soja (12 %) et le lait (11 %). Certains secteurs comprennent une proportion importante d'étiquetage de précaution. Par exemple, 75 % des barres de céréales mentionnent les fruits à coque et 52 % des chocolats et produits chocolatés mentionnent le gluten.

Cette étude souligne le nombre élevé de produits transformés étiquetés comme contenant ou pouvant contenir des allergènes.

3.2.2. Exemple de l'arachide : l'étude Mirabel

Le projet Mirabel (ALIA-2011-2014) a été financé par l'Agence nationale de la recherche (Crépet *et al.* 2015). Il a été coordonné par l'Anses (Direction de l'évaluation des risques, Unité méthodologie et études) en partenariat avec l'Inra (UMR d'économie publique) et le RAV. Il comportait une étude médicale, une étude de comportement alimentaire et une étude des traces d'allergène dans le but d'acquies les données nécessaires pour mener une évaluation du risque complète. Le projet proposait également des développements méthodologiques en évaluation du risque et une analyse coût/bénéfice de différentes options de gestion, afin d'apporter des éléments de réponse à la question de l'utilité de la mise en place d'un nouvel étiquetage, mentionnant le niveau des traces d'allergène dans les produits. Il avait pour finalité d'aider à l'amélioration de la qualité de vie des personnes allergiques. L'arachide pouvant être présente sous forme de traces dans les produits pré-emballés a été considérée comme un cas d'étude. En effet, l'allergie à l'arachide concernerait

¹⁴ L'étiquetage de précaution est un étiquetage non réglementaire ajouté afin de signaler au consommateur une possible présence fortuite d'allergènes dans l'aliment, du fait par exemple d'une contamination entre chaînes de production. Ce type d'étiquetage utilise des mentions du type « produit fabriqué dans un atelier utilisant [un allergène particulier], « peut contenir des traces de [...] ».

selon une étude réalisée en 2005 de 189 000 à 472 000 personnes en France (Morisset *et al.* 2005) qui sont pour la majorité des enfants (Charles *et al.* 2004, Rancé, Grandmottet, and Grandjean 2005). De manière générale, la mention obligatoire des allergènes présents dans la liste des ingrédients des produits industriels facilite le suivi de régime d'éviction et réduit le risque d'accident allergique. Cependant, le risque de réaction allergique pourrait persister par la consommation de produits dans lesquels l'allergène serait présent de manière fortuite, du fait d'une contamination de la matière première ou lors de la fabrication. L'emballage de ces produits peut porter un étiquetage du type « peut contenir des traces » qui place la personne allergique face à un dilemme : se priver de la consommation de ces aliments potentiellement sans risque pour elle ou consommer ces produits avec un risque d'accident en cas de présence de l'allergène.

3.2.2.1. Méthode

Le projet Mirabel comportait quatre volets complémentaires et interactifs :

- 1. Comportements alimentaires et caractéristiques de l'allergie**, avec pour objectif de produire des données sur les habitudes alimentaires des personnes allergiques (fréquences et quantités) et leur propension à payer pour un produit portant un étiquetage < 2mg/100 g ou un produit garanti sans trace, au regard de la sévérité de leur allergie et de leur anxiété. Les personnes allergiques ont été recrutées lors de leur consultation chez un médecin allergologue. Le médecin complétait la partie médicale (antécédents, co-morbidité, seuils de réaction, symptômes, recommandations du médecin) et les patients la partie alimentaire. Les personnes avaient le choix entre compléter le questionnaire au format papier ou en ligne.
- 2. Présence fortuite et concentration en arachide**, avec pour objectif de produire des données sur le niveau des traces d'arachide dans neuf cents produits sélectionnés parmi ceux majoritairement consommés par les personnes allergiques enquêtées.
- 3. Estimation du risque de réaction allergique**, avec pour objectif d'intégrer les données récoltées dans un modèle probabiliste afin de quantifier l'exposition, le risque et de tester l'impact d'options de gestion en tenant compte des incertitudes.
- 4. Analyse coût / bénéfique de différentes options de gestion**, avec pour objectif d'évaluer les coûts et bénéfices de la mise en place d'un étiquetage comportant une limite sur le niveau des traces d'arachide réellement présent dans les produits.

3.2.2.2. Principaux résultats de l'étude Mirabel

Une base de données sur les personnes allergiques à l'arachide en France

Un total de 785 questionnaires médicaux et 443 questionnaires de comportements alimentaires ont été complétés et analysés, dessinant un échantillon composé à 86 % d'enfants de moins de 16 ans et 14 % d'adultes âgés entre 16 et 58 ans. Le sexe masculin représente 62 % des individus.

Caractéristiques médicales

L'allergie à l'arachide se manifeste dès le plus jeune âge (avant 3 ans dans 50 % des cas) (Deschildre *et al.* 2016). La fréquence des réactions sévères (30 %) ainsi que la coexistence de dermatites atopiques et d'asthme est élevée. Les filles/femmes réagissent à des doses plus faibles et la sévérité de leurs symptômes est plus importante que pour les garçons/hommes. Une analyse factorielle combinée à une classification hiérarchique a permis de classer les patients en trois sous-groupes (Just, Elegbede, Deschildre, Bousquet, Moneret-Vautrin, Crépet, *et al.* 2016) :

1. allergie sévère avec peu de facteurs de comorbidité (50 %) ;
2. allergies multiples avec allergie sévère à l'arachide (25 %) ;
3. allergie modérée (25 %).

Seuils réactogènes

Plusieurs scénarios de modélisation de la courbe dose-réponse construite à partir des seuils réactogènes obtenus à partir de tests de provocation orale (TPO) ont été étudiés : modèles de Cox, de Weibull, Log-logistique et Log-normale avec et sans facteurs prédictifs ainsi que plusieurs facteurs prédictifs (Elegbede *et al.* sous presse).

Les facteurs prédictifs associés au seuil réactogène sont en association avec le sexe, le taux d'Arah 2¹⁵, la taille de la réaction au prick-test et la combinaison des deux facteurs; sexe et taux d'Arah 2. Ainsi, l'association entre le taux d'Arah 2 et le seuil réactogène diffère entre les filles et les garçons. Les modèles produisant les résultats les plus proches des valeurs observées sont dans l'ordre décroissant le modèle de Cox, le modèle de Weibull avec facteur prédictif et le modèle de Weibull sans facteurs prédictif. Ainsi, la dose déclenchant une réaction chez 1 % des patients est estimée à 0,26 mg de protéines d'arachide avec le modèle de Cox avec un intervalle de confiance de [0,03 ; 2,24]. A partir d'une combinaison de seize publications, l'équipe de Taylor l'avait estimée à 0,2 mg de protéines d'arachide (Taylor *et al.* 2014).

Recommandations des médecins sur le régime alimentaire

Les médecins allergologues participant au projet Mirabel ont conseillé trois types de régimes différents : l'éviction stricte (aucune trace), l'éviction lâche (traces autorisées) et l'absence d'éviction. Aucune association n'a été observée entre le type de régime recommandé et la sévérité des réactions allergiques antérieures ou la présence d'un asthme (Deschildre *et al.* 2016). Toutefois, l'éviction stricte était plus souvent proposée en cas de seuil réactogène bas au test de provocation orale. Elle était aussi associée à une plus grande anxiété du patient ou de ses parents.

Traces d'arachide dans les produits préemballés

Huit catégories de produits ont été analysées selon un plan d'analyse représentatif des produits et des marques les plus consommés par les personnes allergiques interrogées (Zagon *et al.* 2015) (Elegbede *et al.* 2015). Ces catégories sont les céréales de petit déjeuner, les barres de céréales, le pain et les produits de panification, les pizzas, les crèmes dessert, les biscuits et les pâtisseries, d'autres produits chocolatés, les glaces et les sorbets.

Sur les neuf cents produits analysés, neuf (1 %) contiennent des traces dont six avec des quantités de protéines d'arachide inférieures à 0,5 mg/100 g, deux produits avec des quantités entre 0,8 et 1 mg/100 g et un produit avec une quantité comprise entre 1 mg/100 g et 2 mg/100 g. Deux de ces neuf produits ne comportaient pas d'étiquetage de précaution « peut contenir ». Sur ces neuf produits présentant des traces, on comptait sept produits apéritifs, un chocolat raisin noisette et une pâte d'amande. Parmi les produits comportant un étiquetage de précaution, 95 % ne contenaient pas de traces d'arachide.

Comportements alimentaires et propension à payer pour des produits plus « sains »

L'inquiétude des parents est associée négativement à la consommation des dix catégories de produits étudiées et à leur fréquence de consommation (Papadopoulos *et al.* 2018). De même, le fait de cumuler une allergie à l'arachide et une allergie aux fruits à coque est associé négativement avec la consommation. En revanche, les recommandations du médecin n'influencent pas la consommation des personnes allergiques.

Par ailleurs, les patients se déclarent prêts à acheter des produits à des prix plus élevés si ceux-ci présentent une limite sur le niveau des traces d'arachide ou s'ils sont garantis sans arachide.

¹⁵ taux IgE spécifique vis-à-vis d'un allergène majeur de l'arachide, Arah 2

Estimation du risque de réaction allergique

Quel est le risque de réaction parmi la population allergique de l'étude Mirabel ?

Pour ce qui concerne les catégories de produits préemballés dans lesquels aucune trace d'arachide n'a été détectée, le risque de réaction allergique est considéré comme nul.

Pour ce qui concerne les produits apéritifs, les tablettes de chocolat et les pâtes à tartiner, dans lesquels des traces ont été détectées, le calcul du risque se fait de manière probabiliste afin de tenir compte de l'incertitude et de la variabilité des teneurs en arachide des produits et des seuils réactogènes. Les principaux modèles de courbe dose-réponse (modèles de Cox, de Weibull avec et sans facteurs prédictifs) ont été utilisés et leurs résultats ont été comparés.

Dans la population de l'étude Mirabel,

- le risque moyen de réaction allergique par occasion de consommation de tablettes de chocolat et pâtes à tartiner varie entre $2,1 \cdot 10^{-6}$ et $1,0 \cdot 10^{-4}$ selon le modèle utilisé et la prise en compte ou non de facteurs prédictifs. Plus de 97,5 % des personnes allergiques à l'arachide consommant des tablettes de chocolat et des pâtes à tartiner ont un risque nul. De plus, tous les intervalles de crédibilité contiennent la valeur nulle. Ainsi, le risque n'est pas significativement différent de zéro et peut donc être considéré comme négligeable ;
- le risque moyen de réaction allergique par consommation de produits apéritifs varie entre $1,3 \cdot 10^{-4}$ et $2,3 \cdot 10^{-3}$ selon le modèle utilisé et la prise en compte ou non de facteurs prédictifs. Pour ces estimateurs, le risque moyen est significativement non nul mais plus de 50 % des personnes allergiques consommant des produits apéritifs ont un risque nul.

Il est à noter que ces valeurs estiment le risque de réaction mais ne constituent pas un indicateur du niveau de gravité de la réaction.

L'utilisation de seuils réactogènes individuels impacte-t-elle l'estimation du risque ?

Pour étudier l'impact de la prise en compte du lien entre le seuil réactogène et la consommation, ont été comparés le risque estimé pour les consommateurs de tablettes de chocolat et pâtes à tartiner (N = 85) ou de produits apéritifs (N = 89), pour lesquels un TPO a été réalisé et donc utilisé, d'une part, et celui obtenu en modélisant la courbe dose-réponse à l'aide des trois modèles, d'autre part. Le risque moyen de réaction allergique par occasion de consommation de tablettes de chocolat et pâtes à tartiner varie de $1,6 \cdot 10^{-6}$ à $9 \cdot 10^{-5}$ entre les trois modèles et s'élève à $2,4 \cdot 10^{-3}$ lorsqu'on utilise le seuil réactogène. Ainsi, le risque estimé avec les modèles est plus faible que le risque obtenu en utilisant le seuil réactogène de l'individu. Les mêmes résultats sont obtenus pour les produits apéritifs. Cela peut s'expliquer par le fait que les individus ayant subi un TPO et consommant des tablettes de chocolat et pâtes à tartiner ou des produits apéritifs ont un seuil réactogène plus faible que ceux à partir desquels les courbes dose-réponse ont été ajustées. Il semble donc que modéliser le seuil réactogène peut entraîner une sous-estimation du risque de réaction allergique et qu'il est préférable d'utiliser des données individuelles de TPO. Cette modélisation est pourtant couramment pratiquée dans les évaluations de risque puisque les données individuelles de TPO sont en général manquantes.

Quel est le nombre de réactions allergiques attendues dans la population allergique en France après consommation d'un produit pouvant contenir des traces d'arachide ?

En considérant que, parmi les soixante-sept millions de Français, le pourcentage de sujets allergiques à l'arachide est de 0,75 % (Morisset *et al.* 2005) et que, parmi eux, il y ait respectivement 79 % et 77 % de consommateurs de tablettes de chocolat et pâtes à tartiner et des produits apéritifs selon l'étude Mirabel, en utilisant un risque moyen, le nombre de réactions allergiques sur l'ensemble des occasions de consommation varie entre 0 et 167 pour la consommation de tablettes de chocolat et pâtes à tartiner et entre 15 et 2118 pour celle de produits apéritifs. Cela en considérant que les résultats obtenus pour les patients de l'étude Mirabel sont extrapolables à l'ensemble des personnes allergiques vivant en France.

En conclusion, le risque de réaction allergique à l'arachide suite à la consommation de tablettes de chocolat et de pâtes à tartiner dans lesquels l'arachide ne figure pas comme ingrédient n'est pas significativement différent de zéro. Pour les produits apéritifs le risque est faible mais non nul et avec des intervalles de crédibilité/confiance larges. Ces résultats sont vraisemblablement sous-estimés en raison du recours à la modélisation, à défaut de pouvoir s'appuyer sur des données individuelles. L'obtention de données individuelles de consommation et de seuil réactogène permettrait d'affiner l'estimation du risque. A noter que ces résultats illustrent le risque de réaction toute sévérité confondue (de la démangeaison au choc anaphylactique).

3.2.2.3. Conclusion du projet Mirabel

L'étude Mirabel est la première étude menée en France sur l'évaluation du risque de réaction allergique par la voie alimentaire. Cette étude a apporté des données sur les doses réactogènes, notamment les plus faibles, ainsi que sur les caractéristiques spécifiques de l'allergie à l'arachide en France. Grâce aux résultats sur la consommation et la contamination, l'étude a permis d'apporter de nouveaux éléments relatifs à l'étiquetage de précaution de l'arachide. Elle a enfin illustré en conditions réelles le profil de consommation et le retentissement (anxiété) sur les patients allergiques ou leur famille.

Enfin, cette étude a permis de développer un modèle intégratif pouvant être utilisé pour évaluer différents scénarios possibles de gestion du risque. Les recommandations et options de gestion issues de l'étude ont été intégrées dans la partie suivante.

3.3. Points de communication/recommandations

Dans cette dernière partie, le CES « Nutrition humaine » s'est efforcé de distinguer les messages et recommandations en fonction des cibles ou des acteurs de la communication.

3.3.1. Éléments de communication destinés aux médecins concernant les allergies alimentaires à l'arachide, aux Anisakidés ou à l'alpha-gal

- L'analyse des questionnaires réalisés auprès des médecins dans le cadre de l'étude Mirabel, ainsi que ceux réalisés pour étudier l'allergie aux Anisakidés, montrent une grande disparité de recommandations délivrées par les médecins ayant participé aux études au sujet des évictions alimentaires nécessaires pour prévenir la réaction allergique de patients présentant une allergie à l'arachide ou aux Anisakidés. Une harmonisation des pratiques d'éviction semble nécessaire, grâce par exemple à l'élaboration d'un guide de bonnes pratiques à l'usage des médecins.

- L'étude Mirabel montre que, à de rares exceptions près, les sujets allergiques à l'arachide peuvent consommer des produits dont l'étiquetage stipule qu'il peut contenir des traces (étiquetage de précaution). Le cas échéant, le test de provocation orale permet de préciser la dose réactogène, avec des conséquences possibles sur le degré d'éviction quand cette dose est extrêmement basse.

- Connaître la dose réactogène du patient permet un meilleur phénotypage de son allergie, comme le montre l'étude Mirabel pour l'arachide. Cependant, le nombre réduit de centres spécialisés rompus à la pratique de ces tests limite l'accès à cette connaissance. De nouveaux tests « courts », plus faciles à réaliser, ayant pour objectif de tester l'absence de réaction avec de petites doses ingérées ont été suggérés dès 2008 par Crevel et ses collaborateurs (Madsen *et al.* 2012) et appliqués pour l'arachide dans le cadre de l'étude multicentrique nationale et prospective MANOE (Maîtrise Allergène NutritiOn Enfant).

- La prise de cétuximab (utilisé dans le cadre de chimiothérapies) et l'administration de succédané plasmatique de type galactosique sont susceptibles d'entraîner une réaction allergique chez le patient présentant une allergie à l' α -gal et devraient être formellement contre-indiquées. Il est donc indispensable que le médecin interroge ses patients sur une éventuelle allergie à l' α -gal et réalise un dosage d'IgE spécifiques préalablement à l'administration de cétuximab en cas de suspicion d'allergie alimentaire à la viande de mammifères.

- Concernant les recommandations diététiques pour les patients allergiques aux Anisakidés, il convient que les médecins les sensibilisent à la reconnaissance des larves afin d'éviter la consommation de poisson parasité. Pour les cas très sévères, un régime strict avec éviction totale du poisson et des céphalopodes est préconisé. Dans ces cas, la consommation des poissons d'eau douce et des poissons issus de l'aquaculture, présumés non parasités, reste possible.

3.3.2. Éléments de communication destinés aux personnes présentant une allergie alimentaire

- **Allergie à l'arachide** : pour les sujets les plus sensibles (dont le seuil réactogène est bas), il convient de consulter un allergologue pour définir le degré d'éviction selon la dose réactogène et la stratégie à adopter. Pour la très grande majorité des autres sujets allergiques à l'arachide, il n'y a pas lieu de conseiller une éviction systématique des produits comportant un étiquetage de précaution vis-à-vis de l'arachide.

- **Allergie à l' α -gal** : il est indispensable que le sujet fasse connaître à son médecin son allergie en cas de chimiothérapie ou de pertes hémorragiques qui pourraient nécessiter une prise en charge par des succédanés plasmatiques de type galactosique.

- **En cas d'allergie aux moisissures présentes dans des aliments**, il est recommandé de nettoyer régulièrement les lieux de stockage (placards, réserves) des aliments et de conserver les aliments, en particulier les farines, dans des récipients hermétiques et au sec.

- **Allergie aux acariens présents dans des aliments** : il est recommandé de conserver les aliments, en particulier les farines, dans des récipients hermétiques et au congélateur

- **Allergie aux Anisakidés** : il est recommandé :

- de cuire à cœur (1 minute minimum à 60°C) ou de congeler (7 jours dans un congélateur domestique) le poisson avant de le consommer afin de limiter la production d'allergènes par la larve vivante ;
- d'éviter de consommer des petits poissons (tels que les anchois) ou d'éliminer avant la consommation la partie du filet en contact avec la cavité abdominale ;
- pour les cas très sévères, un régime strict avec éviction totale du poisson et des céphalopodes. La consommation des poissons d'eau douce et des poissons issus de l'aquaculture reste possible.

- En voyage :

Lors d'un voyage, un certain nombre de précautions s'avèrent nécessaires pour les personnes allergiques. En effet, la réglementation européenne imposant une information obligatoire du consommateur ne s'applique pas aux compagnies aériennes. Elle diffère selon les pays en dehors de l'Union européenne. A cela s'ajoute une difficulté supplémentaire liée aux langues : il est ainsi utile de connaître la traduction des noms des aliments à risque allergique dans la langue du pays visité. Une planche à emporter en voyage avec des images des aliments à éviter peut être utile pour se faire comprendre. Il est également conseillé de se munir d'une ordonnance précisant la nature des médicaments que le patient doit en permanence garder avec lui, et d'un protocole d'urgence précisant la gestion des symptômes rédigé en anglais ou dans la langue du pays. Un protocole de soin d'urgence imagé a été publié pour les enfants allergiques et utile à la fois pour les personnes ne maîtrisant pas le français ou en cas de voyage dans un pays non francophone (Wanin *et al.* 2018). En cas d'antécédent d'anaphylaxie ou de risque d'anaphylaxie, il est recommandé de porter sur soi une carte que la personne allergique peut se procurer auprès de son allergologue. Un modèle de carte est téléchargeable sur le site de l'association Asthme & Allergie¹⁶.

Les patients à haut risque de réaction anaphylactique doivent être conscients que les voyages en avion en eux-mêmes constituent une situation à risque du fait notamment de la dissémination des allergènes dans un milieu confiné et du risque de réaction par inhalation d'allergènes alimentaires, en particulier pour les sujets allergiques à l'arachide et aux fruits à coque. Le RAV a émis des recommandations pour limiter le risque de réactions allergiques lors des vols (Beaumont *et al.* 2015).

Un guide à destination des voyageurs présentant une allergie alimentaire pourrait ainsi être utile.

3.3.3. Eléments de communication destinés aux parents ou futurs parents de jeunes enfants à risque d'allergie

- Pour les femmes enceintes et en cas d'allaitement maternel, aucune éviction alimentaire n'est nécessaire, y compris en cas de terrain à risque d'allergie, c'est-à-dire dans le cas où un des parents du premier degré présente une allergie.

- Les préparations pour nourrissons et préparations de suite qualifiées d'hypoallergéniques et à base d'hydrolysats partiels de protéines de lait de vache ne sont pas adaptées à la prise en charge de l'allergie aux protéines de lait de vache.

- Les préparations pour nourrissons et préparations de suite à base de protéines végétales (riz) peuvent être utilisées dans la prise en charge de l'allergie aux protéines de lait de vache.

- Les préparations pour nourrissons et préparations de suite à base d'hydrolysats extensifs de protéines de lait de vache et les préparations à base d'acides aminés sont réservées à la prise

¹⁶ <https://asthme-allergies.org/actions/carte-dallergique-alimentaire/>

en charge de l'allergie aux protéines de lait de vache ou de formes complexes d'allergie alimentaire dans le cas des enfants qui ne sont ou ne peuvent pas être allaités exclusivement par leur mère.

- La diversification alimentaire ne doit débuter ni avant l'âge de 4 mois révolus, ni après l'âge de 6 mois révolus, que l'enfant soit à risque d'allergie alimentaire ou non. Une fois que la diversification a commencé, l'introduction des allergènes alimentaires majeurs tels que le lait de vache, l'œuf de poule et l'arachide ne doit pas être retardée. Dans l'étude LEAP, cette stratégie a permis de diminuer le risque d'allergie à l'arachide chez les enfants à haut risque (enfants présentant un eczéma sévère, une allergie à l'œuf ou les deux).

3.3.4. Eléments de réflexion à destination du décideur public

Améliorer le recueil des cas d'allergie alimentaire

Le RAV en place aujourd'hui est une association de loi de 1901, mettant en réseau environ 300 allergologues. Un système de vigilance d'Etat à l'instar des autres vigilances réglementées faciliterait un recueil plus exhaustif des cas d'anaphylaxie. La possibilité de déclarations de cas d'allergies alimentaires sans bilan étiologique allergologique, par tout professionnel de santé en ayant connaissance, voire par le patient lui-même comporte le risque de recueillir des observations de faible imputabilité étiologique. De ce fait, une méthode d'imputabilité en allergovigilance devrait accompagner la mise en place d'un système de vigilance d'Etat.

Améliorer l'identification et la prise en compte des allergènes émergents

Les données disponibles à ce jour soulignent l'émergence d'autres allergènes que ceux listés dans l'Annexe II du règlement européen n°1169/2011, devant être portés à la connaissance du consommateur, tels que le sarrasin, le lait de chèvre et de brebis, le kiwi, le pignon de pin, l' α -gal, les lentilles et le pois, pour lesquels le risque anaphylactique se trouve supérieur à celui de certains allergènes listés dans l'Annexe II. Ainsi, la liste actuelle des allergènes décrite dans l'Annexe II n'apparaît pas complètement adaptée en l'état à la prévention du risque allergique grave.

Le RAV a recensé des cas d'anaphylaxie consécutifs à l'ingestion de lait de chèvre ou de brebis chez des patients tolérant le lait de vache. Compte tenu du fait que les laits de brebis et de chèvre ne sont pas soumis à obligation d'information du consommateur, du fait qu'ils ne figurent pas dans la liste des allergènes de l'Annexe II, le risque de mélange entre laits impose, chez ces sujets, une éviction de tous les fromages au lait de vache. Intégrer les laits de brebis et de chèvre parmi à des allergènes listés à l'Annexe II permettrait aux sujets allergiques à ces laits de s'affranchir d'évictions contraignantes.

Le pignon de pin est un allergène fréquent (1,4 %) également non mentionné dans la liste de l'Annexe II, et susceptible d'être assimilé par le consommateur aux fruits à coque, qui eux, sont mentionnés dans la liste de l'Annexe II. A ce titre, il conviendrait de réfléchir à la pertinence d'ajouter le pignon de pin à la liste des fruits à coque de l'Annexe II.

Réduire le risque de réactions hors foyer

Une sensibilisation des professionnels des métiers de bouche (restaurateurs, traiteurs, boulangers) aux allergies alimentaires permettrait de faciliter la mise à disposition des informations nécessaires aux personnes allergiques pour suivre leur régime d'éviction sans restriction inutile, telle que prévue par le règlement européen n°1169/2011 et le décret n°2015-447.

Par ailleurs, en France, en 2015 et 2016, 10 et 20 % respectivement des cas d'anaphylaxie sévère d'origine alimentaire recensés par le RAV étaient des réactions sans antécédents. Au regard de ces chiffres, une réflexion sur la mise à disposition de stylos auto-injecteurs d'adrénaline dans les

lieux de restauration collective, y compris dans les écoles ainsi que la formation des personnels à leur utilisation, pourrait être lancée pour en appréhender la balance bénéfice risque.

Afin de réduire le risque de réactions anaphylactiques dans les transports aériens, des mesures préventives peuvent être utiles pour les professionnels du transport aérien en termes de :

- connaissance des allergènes présents dans les repas proposés ;
- formation du personnel sur l'allergie alimentaire et la gestion d'une réaction accidentelle.

Des réflexions pourraient également être menées avec les compagnies aériennes au sujet :

- de l'éviction des aliments à plus haut risque d'anaphylaxie sévère (arachide, fruits à coque ou poisson) : en effet, du fait du confinement et de la ventilation, la propagation des allergènes est facilitée dans l'avion, ce qui peut provoquer des réactions par inhalation ;
- du contenu en médicaments de la pharmacie de bord ;
- de la gestion des mineurs allergiques non accompagnés.

Limiter le risque de sensibilisation à l' α -gal

Dans la mesure où il a été établi que l'allergie à l' α -gal était secondaire à une sensibilisation après une morsure de tique, les mesures de prévention de morsure de tique et d'infection dans le cadre de la maladie de Lyme sont de nature à limiter également ce risque allergique.

Recommandations de recherche

L'étude Mirabel apporte des informations sur les seuils de réaction à l'arachide et les niveaux de contamination des aliments à cet allergène, nécessaires pour évaluer le risque. Toutefois, pour d'autres allergènes, ces données sont manquantes. Il apparaît donc nécessaire de promouvoir les recherches permettant :

- d'établir les relations doses-réponse pour les autres allergènes dont la présence doit être signalée au consommateur listés en Annexe II du règlement européen n°1169/2011 ;
- de quantifier ces allergènes dans les aliments, qu'il y ait ou non, un étiquetage de précaution ;
- d'établir les niveaux de consommation par les personnes allergiques des produits alimentaires pouvant contenir des traces, pour évaluer le risque de réaction allergique.

Afin de mieux adapter les conseils diététiques destinés aux personnes allergiques aux Anisakidés, il est recommandé de réaliser des études pour estimer le risque de réaction selon les différentes formes de l'antigène (parasites vivants, cuits ou congelés). Il est également recommandé de développer des antigènes pour la réalisation de tests cutanés et de tests de provocation orale aux Anisakidés.

3.4. Conclusion du CES « Nutrition humaine »

La mise à jour des données figurant dans le rapport sur les allergies alimentaires publié par l'Afssa en 2002 a permis de mettre en lumière des éléments nouveaux.

En ce qui concerne la prévalence, il apparaît que les données disponibles sont actuellement insuffisantes pour conclure quant à l'évolution de la prévalence des allergies alimentaires en France. En effet, aucun dispositif ne permet de suivre l'évolution de la prévalence des allergies alimentaires et les méthodes utilisées dans les études ne sont pas suffisamment reproductibles pour pouvoir comparer les études entre elles. S'agissant de l'incidence, seuls les cas d'anaphylaxie sévère sont recensés, de manière non exhaustive, par le RAV. L'évolution du nombre de cas recensés par le RAV ne montre pas d'augmentation évidente. Quelques pays enregistrent toutefois une augmentation de la fréquence des hospitalisations dues à des anaphylaxies alimentaires, sans toutefois que l'on puisse formellement attribuer cette augmentation à une hausse de l'incidence des anaphylaxies alimentaires plutôt qu'à une meilleure prise en charge hospitalière de celles-ci. Malheureusement, les hospitalisations et décès dus à des anaphylaxies alimentaires ne sont pas systématiquement répertoriés actuellement en France.

Les signalements reçus par le RAV ont permis d'identifier des allergènes émergents : il s'agit du sarrasin, du lait des petits ruminants (chèvre et brebis), du kiwi, du pignon de pin, de la viande de mammifère (dans le cas de l'allergie à l' α -gal), du pois et des lentilles. Pour ces allergènes, le risque anaphylactique se trouve supérieur à celui de certains allergènes de mention obligatoire au titre de l'Annexe II du règlement européen n°1169/2011. Ainsi, la liste des allergènes de l'Annexe II devrait être mise à jour pour permettre de prévenir le risque allergique grave d'origine alimentaire.

Par ailleurs, des facteurs aggravants ont pu être identifiés dans 50 % des cas d'anaphylaxie sévères signalés au RAV chez l'adulte, notamment l'alcool et l'effort physique.

Parmi les facteurs de risques externes, outre le tabac et la pollution chimique, les pratiques alimentaires précoces (relatives à l'allaitement et à la diversification alimentaire) ont fait l'objet de nombreux débats. Les sociétés savantes s'accordent à présent pour ne pas recommander de régime d'éviction pour la femme enceinte et la femme allaitante car il ne permet pas de réduire le risque d'une éventuelle allergie alimentaire chez l'enfant de parents allergiques. Elles conviennent également que la diversification alimentaire ne doit débuter ni avant l'âge de 4 mois révolus, ni après l'âge de 6 mois révolus, que l'enfant soit à risque d'allergie alimentaire ou non. Enfin, une fois que la diversification a commencé, il ne faut pas retarder l'introduction des allergènes alimentaires majeurs tels que le lait de vache, l'œuf de poule et l'arachide.

Ce travail a également identifié que la restauration hors foyer, et lors de déplacement à l'étranger constitue un risque particulier pour les sujets allergiques. Le CES « Nutrition humaine » trouverait utile l'existence d'un guide pratique à destination des sujets atteints d'allergie alimentaire souhaitant voyager à l'étranger ou prendre l'avion.

Enfin, l'étude Mirabel a permis d'estimer, chez les sujets allergiques à l'arachide, le risque de réaction consécutif à la consommation d'un aliment susceptible de contenir des traces d'arachide. Ces estimations ont abouti à des recommandations à destination des médecins et des personnes présentant une allergie d'origine alimentaire. Le CES « Nutrition humaine » estime nécessaire que des approches similaires soient mises en œuvre pour les autres allergènes majeurs.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les recommandations des CES « Nutrition humaine » et Biorisk et les conclusions du CES « Nutrition humaine ».

Le présent avis traite des allergies alimentaires IgE dépendantes. Les intolérances alimentaires ne sont pas abordées dans ce document.

L'Anses souligne que les données disponibles actuellement ne permettent pas, malgré les éléments nouveaux apportés par rapport à l'avis Afssa de 2002, de conclure sur l'évolution de la prévalence des allergies alimentaires et, plus généralement, d'évaluer les risques liés à l'ensemble de ces allergies. En effet, les données d'incidence des réactions notamment graves, liées à des allergènes alimentaires, sont insuffisantes. Aussi, l'Anses recommande aux pouvoirs publics d'identifier les leviers permettant d'améliorer significativement l'identification et la caractérisation des allergènes, l'évaluation de l'incidence ou de la prévalence des allergies afin d'orienter les efforts en études et recherches pour une meilleure prise en compte de ce sujet de santé publique.

L'identification des allergènes émergents constitue une préoccupation sanitaire afin de prévenir l'apparition de nouvelles réactions allergiques. A cet égard, le dispositif préconisé plus haut permettrait de proposer une actualisation régulière de la liste des allergènes alimentaires devant être portés à la connaissance du consommateur. En effet, les conclusions du CES « Nutrition humaine » mettent en évidence, avec les limites du dispositif actuel, que certains aliments non soumis à l'obligation d'information sur leur présence occasionnent des anaphylaxies en nombre de cas signalés comparables voire supérieures à certains produits soumis à obligation d'information (par exemple le sarrasin et les laits de chèvre et de brebis).

Au-delà de la détection des cas de réactions allergiques liées aux aliments et en l'absence de recommandations officielles relatives aux allergies alimentaires, il apparaît pertinent de mettre en place un guide de bonnes pratiques destiné aux médecins afin d'améliorer la prise en charge et le suivi des personnes allergiques.

Enfin, l'Anses rappelle l'importance de la mise à disposition aux consommateurs allergiques d'une information adaptée, y compris en restauration collective ou commerciale, comme cela est prévu à l'article R112-12 du code de la consommation. Dans ce contexte, il serait opportun de réaliser une évaluation de l'effectivité de la réglementation (ergonomie du dispositif, accessibilité de l'information, conséquences sur le comportement des consommateurs, pertinence des produits soumis à obligation d'information), notamment par rapport à la pratique d'un étiquetage de précaution.

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

Allergies alimentaires, anaphylaxie, arachide, α -gal, sarrasin, lait des petits ruminants, lait de chèvre, lait de brebis, kiwi, pignon de pin, pois et lentilles, Anisakidés, moisissure, acariens, estimation du risque

Food allergies, anaphylaxis, peanut, α -gal, buckwheat, milk of small ruminants, goat's milk, sheep's milk, kiwi, pine nut, peas and lentils, Anisakidae, mold, mites, risk assessment

BIBLIOGRAPHIE

- Adel-Patient, K. 2017. "Mécanisme d'induction de la tolérance orale aux antigènes alimentaires." In *Allergies alimentaires : Nouveaux concepts, affections actuelles, perspectives thérapeutiques*, edited by J. Just, A. Deschildre and E. Beaudouin, 25-35. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson.
- Afssa. 2002. Allergies alimentaires : Etat des lieux et propositions d'orientations.
- Airola, K, L Petman, and S Mäkinen-Kiljunen. 2006. "Clustered sensitivity to fungi: anaphylactic reactions caused by ingestive allergy to yeasts." *Ann Allergy Asthma Immunol* 97:294-297.
- Allen, K. J., J. J. Koplin, A. L. Ponsonby, L. C. Gurrin, M. Wake, P. Vuillermin, P. Martin, M. Matheson, A. Lowe, M. Robinson, D. Tey, N. J. Osborne, T. Dang, H. T. Tina Tan, L. Thiele, D. Anderson, H. Czech, J. Sanjeevan, G. Zurzolo, T. Dwyer, M. L. Tang, D. Hill, and S. C. Dharmage. 2013. "Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants." *J Allergy Clin Immunol* 131 (4):1109-16, 1116 e1-6. doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.017.
- Annesi-Maesano, I. 2017. "Génétique et épigénétique des réactions allergiques aux aliments." In *Allergies alimentaires : Nouveaux concepts, affections actuelles, perspectives thérapeutiques*, edited by J. Just, A. Deschildre and E. Beaudouin, 15-23. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson.
- Anses. 2011. Saisine 2010-SA-0242 relative au risque de toxidermie induit par la consommation de lutéine et de zéaxanthine dans les compléments alimentaires. Maisons-Alfort: Anses.
- Anses. 2014. Saisine 2011-SA-0151 relative à l'état des connaissances sur l'impact sanitaire lié à l'exposition de la population générale aux pollens présents dans l'air ambiant. Maisons-Alfort: Anses.
- Anses. 2015. Etude des allergènes dans les produits transformés disponibles sur le marché français entre 2008 et 2012. .
- Anses. 2017a. Étude individuelle nationale des consommations alimentaires 3 (INCA 3).
- Anses. 2017b. Saisine 2014-SA-0096 relative aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la spiruline. Maisons-Alfort: Anses.
- Anses. 2017c. Saisine 2016-SA-0262 relative à un cas de toxidermie photo-induite après la prise du complément alimentaire Biobutyric. Maisons-Alfort: Anses.
- Anses. 2018a. Saisine 2017-SA-0215 relative à trois cas d'allergie à des compléments alimentaires contenant des pollens ou des produits de la ruche. Maisons-Alfort: Anses.
- Anses. 2018b. Saisine 2018-SA-0013 relative à un cas d'allergie au complément alimentaire Nutrilin Maisons-Alfort: Anses.

- Audicana, M.T, L Fernández de Corres, D Muñoz, E Fernández, J.A Navarro, and M.D del Pozo. 1995. "Recurrent anaphylaxis caused by *Anisakis simplex* parasitizing fish." *J Allergy Clin Immunol* 96:558-560.
- Audicana, M.T, and M.W Kennedy. 2008. "Anisakis simplex: from obscure infectious worm to inducer of immune hypersensitivity." *Clin Microbiol Rev* 21:360-379.
- Bansal, R.A, S Tadros, and A.S Bansal. 2017. "Beer, Cider, and Wine Allergy." *Case Reports Immunol* 10.1155/2017/7958924. Epub 2017
- Baur, X, and A.B Czuppon. 1995. "Allergic reaction after eating alpha-amylase (Asp o 2)-containing bread. A case report." *Allergy* 50:85-87.
- Beaumont, P., J. M. Renaudin, P. Dumond, M. Drouet, and D. A. Moneret-Vautrin. 2015. "Sécurité aérienne pour les allergiques alimentaires : données actuelles et recommandations." *Revue Française d'Allergologie* 55 (7):463-469. doi: 10.1016/j.reval.2015.08.004.
- Bol-Schoenmakers, M., S. Braber, P. Akbari, P. de Graaff, M. van Roest, L. Kruijssen, J. J. Smit, B. C. A. M. van Esch, P. V. Jeurink, J. Garssen, J. Fink-Gremmels, and R. H. H. Pieters. 2016. "The mycotoxin deoxynivalenol facilitates allergic sensitization to whey in mice." *Mucosal Immunology* 9:1477. doi: 10.1038/mi.2016.13
<https://www.nature.com/articles/mi201613#supplementary-information>.
- Boyle, R. J., D. Ierodiakonou, T. Khan, J. Chivinge, Z. Robinson, N. Geoghegan, K. Jarrold, T. Afxentiou, T. Reeves, S. Cunha, M. Trivella, V. Garcia-Larsen, and J. Leonardi-Bee. 2016. "Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis." *BMJ* 352:i974. doi: 10.1136/bmj.i974.
- Brown, A. F., D. McKinnon, and K. Chu. 2001. "Emergency department anaphylaxis: A review of 142 patients in a single year." *J Allergy Clin Immunol* 108 (5):861-6. doi: 10.1067/mai.2001.119028.
- Charles, A., D. Sabouraud, F. Lavaud, F. Lebargy, and J. Motte. 2004. "Early food allergy in infants from 6 to 18 month old: A study of 69 cases." *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 44 (4):382-388. doi: 10.1016/j.allerg.2004.03.006.
- Chung, C. H., B. Mirakhor, E. Chan, Q. T. Le, J. Berlin, M. Morse, B. A. Murphy, S. M. Satinover, J. Hosen, D. Mauro, R. J. Slebos, Q. Zhou, D. Gold, T. Hatley, D. J. Hicklin, and T. A. Platts-Mills. 2008. "Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose." *N Engl J Med* 358 (11):1109-17. doi: 10.1056/NEJMoa074943.
- Commins, S. P., and T. A. Platts-Mills. 2013. "Delayed anaphylaxis to red meat in patients with IgE specific for galactose alpha-1,3-galactose (alpha-gal)." *Curr Allergy Asthma Rep* 13 (1):72-7. doi: 10.1007/s11882-012-0315-y.
- Cousin, M., S. Verdun, M. Seynave, A. C. Vilain, A. Lansiaux, A. Decoster, and C. Sauvage. 2017. "Phenotypical characterization of peanut allergic children with differences in cross-allergy to tree nuts and other legumes." *Pediatr Allergy Immunol* 28 (3):245-250. doi: 10.1111/pai.12698.
- Crépet, Amélie, Alexandra Papadopoulou, C. F. Elegbede, C. Loynet, Sarra Ait-Dahmane, G. Millet, O. Bruyères, X. Van der Brempt, S. Marette, and D.A. Moneret-Vautrin. 2015. "MIRABEL: an integrated project for risk and cost/benefit analysis of peanut allergy." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 71 (2):178-183. doi: 10.1016/j.yrtph.2014.12.006.
- Dano, D., M. Michel, C. Astier, P. Couratier, N. Steenbeek, Sarr P-Y., M. Bonnefoy, M. Boulangé, and G. Kanny. 2015. "Impact of Food Allergies on the Allergic Person's Travel Decision, Trip Organization and Stay Abroad." *Global Journal of Allergy* 1 (2):40-43. doi: 10.17352/2455-8141.000009.
- Daschner, GÓmez Alonso, Caballero, Barranco, D. E. Parga Suarez, and Serrano LÓpez. 1998. "Gastric anisakiasis: an underestimated cause of acute urticaria and angio-oedema?" *British Journal of Dermatology* 139 (5):822-828. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02507.x.
- Davisse-Paturet, C., C. Raheison, K. Adel-Patient, M. A. Charles, and B. de Lauzon-Guillain. 2017. "Alimentation lactée dans la 1ère année de vie et incidence des allergies jusqu'à 2 ans dans l'étude Elfe." Journées Francophones de Nutrition, Nantes.

- Del Pozo, M.D., M Audicana, J.M Diez, D Munoz, I.J Ansotegui, E Fernández, M García, M Etxenagusia, I Moneo, and L Fernández de Corres. 1997. "Anisakis simplex, a relevant etiologic factor in acute urticaria." *Allergy* 52:576-579.
- Deschildre, Antoine, Chabi Fabrice Elegbede, Jocelyne Just, Olivier Bruyère, Xavier Van der Brempt, Alexandra Papadopoulos, Etienne Beaudouin, Jean-Marie Renaudin, Amélie Crépet, and Denise-Anne Moneret-Vautrin. 2016. "Peanut allergic patients in the MIRABEL survey: comorbidities and specificities of eliciting dose in real-life." *Clinical and experimental allergy* 4:610-620.
- Du Toit, G., P. H. Sayre, G. Roberts, M. L. Sever, K. Lawson, H. T. Bahnson, H. A. Brough, A. F. Santos, K. M. Harris, S. Radulovic, M. Basting, V. Turcanu, M. Plaut, G. Lack, and Leap-On Study Team Immune Tolerance Network. 2016. "Effect of Avoidance on Peanut Allergy after Early Peanut Consumption." *N Engl J Med* 374 (15):1435-43. doi: 10.1056/NEJMoa1514209.
- Dupouy-Camet, Jean, Naila Touabet-Azouzi, Émilie Fréalle, Dieter Van Cauteren, Hélène Yera, and Anne Moneret-Vautrin. 2016. "INCIDENCE DE L'ANISAKIDOSE EN FRANCE. ENQUÊTE RÉTROSPECTIVE 2010-2014." *Bull Epidemiol Hebd* 5-6:6.
- Efsa. 2010. "Scientific Opinion on risk assessment of parasites in fishery products." *EFSA Journal* 8 (4):1543. doi: 10.2903/j.efsa.2010.1543.
- Efsa. 2014. "Scientific opinion on the evaluation of allergenic foods and food ingredients for labelling purposes." *EFSA Journal* 12 (11):286.
- Elegbede, C. F., A. Deschildre, A. Papadopoulos, J. Just, D. Moneret-Vautrin, and A. Crépet. sous presse. "Gender, prick test size and rAra h 2 sIgE level are predictive factors to determine eliciting dose in patients with peanut allergy: evidence from the Mirabel survey." *Clin Exp Allergy*.
- Elegbede, C. F., Alexandra Papadopoulos, Julie Gauvreau, and Amélie Crépet. 2015. "A Bayesian network to optimise sample size for food allergen monitoring." *Food control* 47 (0):212-220. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodcont.2014.06.039>.
- Fernández de Corres, L, M Audicana, M.D Del Pozo, D Muñoz, E Fernández, J.A Navarro, M García, and J Díez. 1996. "Anisakis simplex induces not only anisakiasis: report on 28 cases of allergy caused by this nematode." *J Investig Allergol Clin Immunol* 6:315-319.
- Fewtrell, M., J. Bronsky, C. Campoy, M. Domellof, N. Embleton, N. Fidler Mis, I. Hojsak, J. M. Hulst, F. Indrio, A. Lapillonne, and C. Molgaard. 2017. "Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 64 (1):119-132. doi: 10.1097/MPG.0000000000001454.
- Fiocchi, A, G.P Mirri, I Santini, L Bernardo, F Ottoboni, and E Riva. 1997. "Exercise-induced anaphylaxis after food contaminant ingestion in double-blinded, placebo-controlled, food-exercise challenge." *J Allergy Clin Immunol* 100:424-425.
- Fleischer, D. M., S. Sicherer, M. Greenhawt, D. Campbell, E. Chan, A. Muraro, S. Halken, Y. Katz, M. Ebisawa, L. Eichenfield, H. Sampson, Leap Study Team, G. Lack, G. Du Toit, G. Roberts, H. Bahnson, M. Feeney, J. Hourihane, J. Spergel, M. Young, A. As'aad, K. Allen, S. Prescott, S. Kapur, H. Saito, I. Agache, C. A. Akdis, H. Arshad, K. Beyer, A. Dubois, P. Eigenmann, M. Fernandez-Rivas, K. Grimshaw, K. Hoffman-Sommergruber, A. Host, S. Lau, L. O'Mahony, C. Mills, N. Papadopoulos, C. Venter, N. Agmon-Levin, A. Kessel, R. Antaya, B. Drolet, and L. Rosenwasser. 2015. "Consensus communication on early peanut introduction and the prevention of peanut allergy in high-risk infants." *Allergy* 70 (10):1193-5. doi: 10.1111/all.12687.
- Fréalle E, Gay M, Touabet N, Seesao Y, Dutoit E, Yera H, Certad G, Dupouy-Camet J, Viscogliosi E, Aliouat-Denis CM. 2016. "L'anisakidose, une helminthose aux manifestations allergiques fréquentes." *Feuillets de la biologie* 328:11.
- Gell, P.G.H., and R.R.A. Coombs. 1963. *The classification of allergic reactions underlying disease*. Edited by R.R.A. and Gell Coombs, P.G.H., *Clinical Aspects of Immunology*. Blackwell Science.

- Grabenhenrich, L. B., S. Dolle, A. Moneret-Vautrin, A. Kohli, L. Lange, T. Spindler, F. Rueff, K. Nemat, I. Maris, E. Roumpedaki, K. Scherer, H. Ott, T. Reese, T. Mustakov, R. Lang, M. Fernandez-Rivas, M. L. Kowalski, M. B. Bilo, J. O. Hourihane, N. G. Papadopoulos, K. Beyer, A. Muraro, and M. Worm. 2016. "Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry." *J Allergy Clin Immunol* 137 (4):1128-1137 e1. doi: 10.1016/j.jaci.2015.11.015.
- Greenhawt, M. J., M. S. McMorris, and T. J. Furlong. 2009. "Self-reported allergic reactions to peanut and tree nuts occurring on commercial airlines." *J Allergy Clin Immunol* 124 (3):598-9. doi: 10.1016/j.jaci.2009.06.039.
- Guilloux, L., and S. Ricard-Blum. 2017. "Réactivité croisée *in silico*, *invitro*, *in vivo*." In *Allergies alimentaires : Nouveaux concepts, affections actuelles, perspectives thérapeutiques*, edited by J. Just, A. Deschildre and E. Beaudouin, 97-102. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson.
- Hawkins, R. B., H. L. Frischtak, I. L. Kron, and R. K. Ghanta. 2016. "Premature Bioprosthetic Aortic Valve Degeneration Associated with Allergy to Galactose-Alpha-1,3-Galactose." *J Card Surg* 31 (7):446-8. doi: 10.1111/jocs.12764.
- Hoarau, C. 2017. "Données immunologiques récentes sur les interactions entre le microbiote et les réponses allergiques." In *Allergies alimentaires : Nouveaux concepts, affections actuelles, perspectives thérapeutiques*, edited by J. Just, A. Deschildre and E. Beaudouin, 15-23. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson.
- Hong, X., K. Hao, C. Ladd-Acosta, K. D. Hansen, H. J. Tsai, X. Liu, X. Xu, T. A. Thornton, D. Caruso, C. A. Keet, Y. Sun, G. Wang, W. Luo, R. Kumar, R. Fuleihan, A. M. Singh, J. S. Kim, R. E. Story, R. S. Gupta, P. Gao, Z. Chen, S. O. Walker, T. R. Bartell, T. H. Beaty, M. D. Fallin, R. Schleimer, P. G. Holt, K. C. Nadeau, R. A. Wood, J. A. Pongratic, D. E. Weeks, and X. Wang. 2015. "Genome-wide association study identifies peanut allergy-specific loci and evidence of epigenetic mediation in US children." *Nat Commun* 6:6304. doi: 10.1038/ncomms7304.
- Ierodiakonou, D., V. Garcia-Larsen, A. Logan, A. Groome, S. Cunha, J. Chivinge, Z. Robinson, N. Geoghegan, K. Jarrold, T. Reeves, N. Tagiyeva-Milne, U. Nurmatov, M. Trivella, J. Leonardi-Bee, and R. J. Boyle. 2016. "Timing of Allergenic Food Introduction to the Infant Diet and Risk of Allergic or Autoimmune Disease: A Systematic Review and Meta-analysis." *JAMA* 316 (11):1181-1192. doi: 10.1001/jama.2016.12623.
- Jacquet, S., and C. Richard. 2017. "Anaphylaxie semi-tardive à l'alpha-galactose." In *Allergies alimentaires : Nouveaux concepts, affections actuelles, perspectives thérapeutiques*, edited by J. Just, A. Deschildre and E. Beaudouin, 167-173. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson.
- Johansson, S. G., J. O. Hourihane, J. Bousquet, C. Brujnzeel-Koomen, S. Dreborg, T. Haahtela, M. L. Kowalski, N. Mygind, J. Ring, P. van Cauwenberge, M. van Hage-Hamsten, B. Wuthrich, and EAACI nomenclature task force. 2001. "A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force." *Allergy* 56 (9):813-24.
- Just, J., and A. Deschildre. 2017. "Vers le phénotypage des allergies alimentaires." In *Allergies alimentaires : Nouveaux concepts, affections actuelles, perspectives thérapeutiques*, edited by J. Just, A. Deschildre and E. Beaudouin, 123-133. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson.
- Just, J., A. Deschildre, and E. Beaudouin. 2017. *Allergies alimentaires: Nouveaux concepts, affections actuelles, perspectives thérapeutiques*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson.
- Just, J., C. F. Elegbede, A. Deschildre, J. Bousquet, D. A. Moneret-Vautrin, A. Crepet, and group Mirabel study. 2016. "Three peanut-allergic/sensitized phenotypes with gender difference." *Clin Exp Allergy* 46 (12):1596-1604. doi: 10.1111/cea.12791.
- Just, Jocelyne, Chabi Fabrice Elegbede, Antoine Deschildre, Jean Bousquet, Denise-Anne Moneret-Vautrin, Amélie Crépet, and Mirabel study-group. 2016. "Two severe peanut-allergy phenotypes with gender difference: Evidence from the MIRABEL survey." *Clinical and Experimental Allergy* 46:1596-1604.

- Kanny, G, and D.A Moneret-Vautrin. 1996. "alpha-Amylase contained in bread can induce food allergy." *J Allergy Clin Immunol* 95:132-133.
- Kanny, G. 2001. "Food allergy." *Allerg Immunol (Paris)* 33 (9):351-6.
- Kanny, G., D. Dano, J. L. Danan, C. Astier, and S. Lefevre. 2015. "Information des consommateurs allergiques et étiquetage : actualités." *Revue Francaise d'Allergologie* 55 (7):483-491. doi: 10.1016/j.reval.2015.09.011.
- Kanny, G., D. A. Moneret-Vautrin, J. Flabbee, E. Beaudouin, M. Morisset, and F. Thevenin. 2001. "Population study of food allergy in France." *J Allergy Clin Immunol* 108 (1):133-40. doi: 10.1067/mai.2001.116427.
- Kasuya, S, H Hamano, and S Izumi. 1990. "Mackerel-induced urticaria and *Anisakis*." *Lancet* 335:665.
- Khayath, N., and F. de Blay. 2017. "Epidémiologie des allergies alimentaires." In *Allergies alimentaires : Nouveaux concepts, affections actuelles, perspectives thérapeutiques*, edited by J. Just, A. Deschildre and E. Beaudouin, 3-11. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson.
- Kimura, S., Y. Takagi, and K. Gomi. 1999. "IgE response to *Anisakis* compared to seafood." *Allergy* 54 (11):1225-1226. doi: 10.1034/j.1398-9995.1999.00329.x.
- Lara, S, M Sobrevía, B Bartolomé, L Marqués, E Alcoceba, J Almacellas, and J.P Marín. 2015. "Description of Sunflower Seed-Fungus Syndrome." *J Investig Allergol Clin Immunol* 25:449-451.
- Liu, X., S. Zhang, H. J. Tsai, X. Hong, B. Wang, Y. Fang, X. Liu, J. A. Pongracic, and X. Wang. 2009. "Genetic and environmental contributions to allergen sensitization in a Chinese twin study." *Clin Exp Allergy* 39 (7):991-8. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03228.x.
- Madsen, C. B., S. Hattersley, K. J. Allen, K. Beyer, C. H. Chan, S. B. Godefroy, R. Hodgson, E. N. Mills, A. Munoz-Furlong, S. Schnadt, R. Ward, M. Wickman, and R. Crevel. 2012. "Can we define a tolerable level of risk in food allergy? Report from a EuroPrevall/UK Food Standards Agency workshop." *Clin Exp Allergy* 42 (1):30-7. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03868.x.
- Martino, D. J., R. Saffery, K. J. Allen, and S. L. Prescott. 2016. "Epigenetic modifications: mechanisms of disease and biomarkers of food allergy." *Curr Opin Immunol* 42:9-15. doi: 10.1016/j.coi.2016.05.005.
- Moneret-Vautrin, D. A. 2014. "Programmation fétale de l'allergie alimentaire : génétique et épigénétique." *Revue Francaise d'Allergologie* 54 (7):505-512. doi: 10.1016/j.reval.2014.07.002.
- Moreno-Ancillo, Á, C. Domínguez-Noche, A. C. Gil-Adrados, and P. M. Cosmes. 2004. "Bread eating induced oral angioedema due to α -amylase allergy." *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 14 (4):346-347.
- Morisset, M., D. A. Moneret-Vautrin, G. Kanny, and Network Allergo-Vigilance. 2005. "Prevalence of peanut sensitization in a population of 4,737 subjects--an Allergo-Vigilance Network enquiry carried out in 2002." *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 37 (2):54-7.
- Mullins, R. J., H. James, T. A. Platts-Mills, and S. Commins. 2012. "Relationship between red meat allergy and sensitization to gelatin and galactose-alpha-1,3-galactose." *J Allergy Clin Immunol* 129 (5):1334-1342 e1. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.038.
- Muraro, A., S. Halken, S. H. Arshad, K. Beyer, A. E. Dubois, G. Du Toit, P. A. Eigenmann, K. E. Grimshaw, A. Hoest, G. Lack, L. O'Mahony, N. G. Papadopoulos, S. Panesar, S. Prescott, G. Roberts, D. de Silva, C. Venter, V. Verhasselt, A. C. Akdis, A. Sheikh, Eaaci Food Allergy, and Group Anaphylaxis Guidelines. 2014. "EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy." *Allergy* 69 (5):590-601. doi: 10.1111/all.12398.
- Muraro, A., G. Roberts, A. Clark, P. A. Eigenmann, S. Halken, G. Lack, A. Moneret-Vautrin, B. Niggemann, F. Rance, and Eaaci Task Force on Anaphylaxis in Children. 2007. "The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology." *Allergy* 62 (8):857-71. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01421.x.

- Nocerino, R., L. Leone, L. Cosenza, and R. Berni Canani. 2015. "Increasing rate of hospitalizations for food-induced anaphylaxis in Italian children: An analysis of the Italian Ministry of Health database." *J Allergy Clin Immunol* 135 (3):833-5 e3. doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.1912.
- Nowak-Wegrzyn, A., M. Chehade, M. E. Groetch, J. M. Spergel, R. A. Wood, K. Allen, D. Atkins, S. Bahna, A. V. Barad, C. Berin, T. Brown Whitehorn, A. W. Burks, J. C. Caubet, A. Cianferoni, M. Conte, C. Davis, A. Fiocchi, K. Grimshaw, R. Gupta, B. Hofmeister, J. B. Hwang, Y. Katz, G. N. Konstantinou, S. A. Leonard, J. Lightdale, S. McGhee, S. Mehr, S. M. Sopo, G. Monti, A. Muraro, S. K. Noel, I. Nomura, S. Noone, H. A. Sampson, F. Schultz, S. H. Sicherer, C. C. Thompson, P. J. Turner, C. Venter, A. A. Westcott-Chavez, and M. Greenhawt. 2017. "International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology." *J Allergy Clin Immunol* 139 (4):1111-1126 e4. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.966.
- Pajno, G.B., G. Passalacqua, C. Salpietro, D. Vita, L. Caminiti, and G. Barberio. 2005. "Looking for immunotolerance: a case of allergy to baker's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*)." *Eur Ann Allergy Clin Immunol*:271-272.
- Panesar, S. S., S. Javad, D. de Silva, B. I. Nwaru, L. Hickstein, A. Muraro, G. Roberts, M. Worm, M. B. Bilo, V. Cardona, A. E. Dubois, A. Dunn Galvin, P. Eigenmann, M. Fernandez-Rivas, S. Halken, G. Lack, B. Niggemann, A. F. Santos, B. J. Vlieg-Boerstra, Z. Q. Zolkipli, A. Sheikh, Eaaci Food Allergy, and Group Anaphylaxis. 2013. "The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review." *Allergy* 68 (11):1353-61. doi: 10.1111/all.12272.
- Papadopoulos, A., F.C. Elegbede, Sarra Ait-Dahmane, C. Deschildre Dubuisson, A., and A. Crépet. 2018. "Tree nut allergy and anxiety related factors modulate food consumption behaviour in peanut-allergic patients: Results of the MIRABEL survey." *Regul Toxicol Pharmacol* 99:191-199.
- Penard-Morand, C., C. Raheison, C. Kopferschmitt, D. Caillaud, F. Lavaud, D. Charpin, J. Bousquet, and I. Annesi-Maesano. 2005. "Prevalence of food allergy and its relationship to asthma and allergic rhinitis in schoolchildren." *Allergy* 60 (9):1165-71. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00860.x.
- Peters, R. L., K. J. Allen, S. C. Dharmage, C. J. Lodge, J. J. Koplin, A. L. Ponsonby, M. Wake, A. J. Lowe, M. L. Tang, M. C. Matheson, L. C. Gurrin, and study HealthNuts. 2015. "Differential factors associated with challenge-proven food allergy phenotypes in a population cohort of infants: a latent class analysis." *Clin Exp Allergy* 45 (5):953-63. doi: 10.1111/cea.12478.
- Popescu, F-D. 2015. "Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens." *World Journal of Methodology* 5 (2):31-50. doi: 10.5662/wjm.v5.i2.31.
- Pouessel, G., F. Chagnon, C. Trochu, J. Labreuche, S. Lejeune, M. Recher, A. Deschildre, S. Leteurtre, and the French Group for Pediatric Intensive Care and Emergencies (GFRUP). 2018. "Anaphylaxis admissions to pediatric intensive care units in France." *Allergy* (sous presse).
- Pouessel, G., and A. Deschildre. 2017. "Particularités pédiatriques de l'anaphylaxie alimentaire." In *Allergies alimentaires : Nouveaux concepts, affections actuelles, perspectives thérapeutiques*, edited by J. Just, A. Deschildre and E. Beaudouin, 15-23. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson.
- Pouessel, G., S. Lejeune, M. P. Dupond, A. Renard, C. Fallot, and A. Deschildre. 2017. "Individual healthcare plan for allergic children at school: lessons from a 2015-2016 school year survey." *Pediatr Allergy Immunol*. doi: 10.1111/pai.12795.
- Pouessel, G., J. M. Renaudin, and A. Deschildre. 2017. "Anaphylaxie alimentaire létale : analyse des données françaises." *Revue Française d'Allergologie* 57 (7):475-480. doi: 10.1016/j.reval.2017.08.005.

- Rancé, F., X. Grandmottet, and H. Grandjean. 2005. "Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France." *Clin Exp Allergy* 35 (2):167-72. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02162.x.
- Renaudin, J. M., P. Beaumont, D. Sabouraud, P. Dumond, V. Liabeuf, S. Tscheiller, and M. Drouet. 2017. "Anaphylaxie alimentaire sévère : données recueillies par le Réseau d'Allergo-Vigilance® (2002–2017) et allergènes émergents." *Revue Française d'Allergologie* 57 (7):e3-e7. doi: 10.1016/j.reval.2017.10.005.
- Ring, J., and K. Messmer. 1977. "Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes." *Lancet* 1 (8009):466-9.
- Rudders, S. A., S. A. Arias, and C. A. Camargo, Jr. 2014. "Trends in hospitalizations for food-induced anaphylaxis in US children, 2000-2009." *J Allergy Clin Immunol* 134 (4):960-2 e3. doi: 10.1016/j.jaci.2014.06.018.
- Sampson, H. A., S. Aceves, S. A. Bock, J. James, S. Jones, D. Lang, K. Nadeau, A. Nowak-Wegrzyn, J. Oppenheimer, T. T. Perry, C. Randolph, S. H. Sicherer, R. A. Simon, B. P. Vickery, R. Wood, Parameters Joint Task Force on Practice, D. Bernstein, J. Blessing-Moore, D. Khan, D. Lang, R. Nicklas, J. Oppenheimer, J. Portnoy, C. Randolph, D. Schuller, S. Spector, S. A. Tilles, D. Wallace, Workgroup Practice Parameter, H. A. Sampson, S. Aceves, S. A. Bock, J. James, S. Jones, D. Lang, K. Nadeau, A. Nowak-Wegrzyn, J. Oppenheimer, T. T. Perry, C. Randolph, S. H. Sicherer, R. A. Simon, B. P. Vickery, and R. Wood. 2014. "Food allergy: a practice parameter update-2014." *J Allergy Clin Immunol* 134 (5):1016-25 e43. doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.013.
- Sánchez-Borges, Mario, Raúl Suárez Chacón, Arnaldo Capriles-Hulett, Fernán Caballero-Fonseca, and Enrique Fernández-Caldas. 2013. "Anaphylaxis from ingestion of mites: Pancake anaphylaxis." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 131 (1):31-35. doi: 10.1016/j.jaci.2012.09.026.
- Sander, I., M. Raulf-Heimsoth, V. Van Kampen, and X. Baur. 2000. "Is fungal α -amylase in bread an allergen?" *Clinical and Experimental Allergy* 30 (4):560-565. doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00746.x.
- Sastre, J, M Lluçh-Bernal, S Quirce, I Arrieta, C Lahoz, A Del Amo, E Fernández-Caldas, and F Marañón. 2000. "A double-blind, placebo-controlled oral challenge study with lyophilized larvae and antigen of the fish parasite, *Anisakis simplex*." *Allergy* 55:560-564.
- Saulyte, J., C. Regueira, A. Montes-Martinez, P. Khudyakov, and B. Takkouche. 2014. "Active or passive exposure to tobacco smoking and allergic rhinitis, allergic dermatitis, and food allergy in adults and children: a systematic review and meta-analysis." *PLoS Med* 11 (3):e1001611. doi: 10.1371/journal.pmed.1001611.
- Schutze, N., I. Lehmann, U. Bonisch, J. C. Simon, and T. Polte. 2010. "Exposure to mycotoxins increases the allergic immune response in a murine asthma model." *Am J Respir Crit Care Med* 181 (11):1188-99. doi: 10.1164/rccm.200909-1350OC.
- Sicherer, S. H., T. J. Furlong, H. H. Maes, R. J. Desnick, H. A. Sampson, and B. D. Gelb. 2000. "Genetics of peanut allergy: a twin study." *J Allergy Clin Immunol* 106 (1 Pt 1):53-6. doi: 10.1067/mai.2000.108105.
- Taylor, S. L., J. L. Baumert, A. G. Kruizinga, B. C. Remington, R. W. Crevel, S. Brooke-Taylor, K. J. Allen, Australia Allergen Bureau of, Zealand New, and G. Houben. 2014. "Establishment of Reference Doses for residues of allergenic foods: report of the VITAL Expert Panel." *Food Chem Toxicol* 63:9-17. doi: 10.1016/j.fct.2013.10.032.
- Trujillo, M^aJ, A. Rodríguez, M^aT Gracia Bara, V. Matheu, T. Herrero, M^a Rubio, Jm^a Zubeldia, and M^aL Baeza. 2002. "Dietary recommendations for patients allergic to *Anisakis simplex*." *Allergologia et Immunopathologia* 30 (6):311-314.
- Turck, D., C. Dupont, M. Vidailhet, A. Bocquet, A. Briend, J. P. Chouraqui, D. Darmaun, F. Feillet, M. L. Frelut, J. P. Girardet, R. Hankard, O. Goulet, D. Rieu, J. C. Roze, U. Simeoni, and pediatrie Comite de nutrition de la Societe francaise de. 2015. "[Complementary feeding: Evolving concepts and recommendations]." *Arch Pediatr* 22 (5):457-60. doi: 10.1016/j.arcped.2015.02.018.

- Turner, P. J., M. H. Gowland, V. Sharma, D. Ierodiakonou, N. Harper, T. Garcez, R. Pumphrey, and R. J. Boyle. 2015. "Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012." *J Allergy Clin Immunol* 135 (4):956-63 e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.021.
- Van Nunen, S. A., K. S. O'Connor, L. R. Clarke, R. X. Boyle, and S. L. Fernando. 2009. "An association between tick bite reactions and red meat allergy in humans." *Med J Aust* 190 (9):510-1.
- Vidacek, S., C. de las Heras, M. T. Solas, A. Mendizabal, A. I. Rodriguez-Mahillo, and M. Tejada. 2010. "Antigenicity and viability of Anisakis larvae infesting hake heated at different time-temperature conditions." *J Food Prot* 73 (1):62-8.
- Wanin, S., A. Deschildre, F. Villard-Turc, S. A. André-Gomez, C. Santos, L. Guilbaud, A. Bregeon, and J. Just. 2018. "Plan d'action imagé en cas d'anaphylaxie alimentaire chez l'enfant : un outil recommandé par le groupe de travail en allergie alimentaire (GTAA) de la SFA." *Revue Française d'Allergologie* 58 (5):393-396. doi: <https://doi.org/10.1016/j.reval.2018.04.006>.
- WHO/FAO. 2014. Multicriteria-based ranking for risk management of food-borne parasites: report of a Joint FAO/WHO expert meeting, 3-7 September 2012, FAO Headquarters. Rome: FAO, World Health Organization.
- Yu, J. E., A. Mallapaty, and R. L. Miller. 2018. "It's not just the food you eat: Environmental factors in the development of food allergies." *Environmental Research* 165:118-124. doi: 10.1016/j.envres.2018.03.028.
- Zagon, Jutta, Joerg Dittmer, Chabi Fabrice Elegbede, Alexandra Papadopoulos, Albert Braeuning, Amélie Crépet, and Alfonso Lampen. 2015. "Peanut traces in packaged food products consumed by allergic individuals: Results of the MIRABEL project." *Journal of Food Composition and Analysis* 44:196-204. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfca.2015.08.006>.

ANNEXE 1

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

RAPPORTEURS

- Rapporteurs au CES « Nutrition Humaine »

M. Antoine DESCHILDRE – PH (CHRU de Lille) – Spécialité : allergologie

Mme Martine DROUET – PH (CHU d'Anger) – Spécialité : allergologie

Mme Jocelyne JUST – PU-PH (APHP, Université Pierre et Marie Curie) – Spécialité : allergologie

M. Jean-Marie RENAUDIN – PH (Centre hospitalier Emilie Durkheim) – Spécialité : allergologie

M. Dominique TURCK – PU-PH (CHRU de Lille) – Spécialité : pédiatre

- Rapporteurs au CES « BIORISK »

Mme Emilie FREALLE – Pharmacienne, CHR Lille – Spécialité : Parasitologie, mycologie.

Mme Gisèle KANNY – Médecin, CHU Nancy – Spécialité : Immunologie clinique et allergologie.

M. Pierre ROUGE – Professeur Emérite, Université de Toulouse – Spécialité : Allergologie.

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

- CES « Nutrition Humaine » – 2015-2018

Président

M. François MARIOTTI – PR (AgroParisTech) – Spécialités : métabolisme des protéines, acides aminés, besoins et recommandations nutritionnels, métabolisme postprandial, risque cardio-métabolique.

Membres

Mme Catherine ATLAN – Médecin (Centre Hospitalier de Luxembourg) – Spécialités : endocrinologie, maladies métaboliques

Mme Catherine BENNETAU-PELISSERO – PR (Bordeaux Sciences Agro) – Spécialités : phytoestrogènes, isoflavones, perturbateurs endocriniens, santé osseuse

Mme Marie-Christine BOUTRON-RUAULT – DR (CESP Inserm) – Spécialités : épidémiologie nutritionnelle et des cancers, appareil digestif

M. Jean-Louis BRESSON – PU-PH (AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades, Centre d'Investigation Clinique 0901) – Spécialités : épidémiologie, immunologie, nutrition infantile, femmes enceintes et protéines

M. Olivier BRUYERE – PU (Université de Liège) – Spécialités : épidémiologie, santé publique, ostéoporose

Mme Blandine de LAUZON-GUILLAIN – CR (Inserm, CRESS, Villejuif) – Spécialités : épidémiologie, nutrition infantile, nutrition des femmes enceintes et allaitantes, santé publique

Mme Anne GALINIER – MCU-PH (Université Paul Sabatier - CHU de Toulouse) – Spécialités : métabolisme du tissu adipeux/obésité, physiopathologie

M. Jean-François HUNEAU – PR (AgroParisTech) – Spécialité : nutrition humaine

Mme Emmanuelle KESSE-GUYOT – DR (Inra, UMR Inserm U1153 / Inra U1125 / Cnam / Université Paris 13) – Spécialités : épidémiologie, nutrition et pathologies, nutrition et santé publique

Mme Corinne MALPUECH-BRUGERE – MCU (Université d'Auvergne) – Spécialités : nutrition des pathologies, métabolisme des macro- et micronutriments

Mme Catherine MICHEL – CR (Inra, UMR Inra / Université, Nantes) – Spécialités : nutrition infantile, microbiote intestinal, fermentations coliques, prébiotiques.

Mme Béatrice MORIO-LIONDORE – DR (Inra Lyon) – Spécialités : nutrition humaine, métabolisme énergétique

Mme Jara PEREZ-JIMENEZ – Chercheur contractuel (ICTAN – CSIC, Madrid) – Spécialités : micro-constituants, nutrition et pathologies, biodisponibilité

M. Sergio POLAKOF – CR (Inra de Clermont-Ferrand/Theix) – Spécialités : nutrition et pathologies, nutrition et santé publique, métabolisme énergétique

M. Jean-Marie RENAUDIN – PH (Centre hospitalier Emilie Durkheim) – Spécialité : allergologie

Mme Anne-Sophie ROUSSEAU – MCU (Université Nice Sophia Antipolis) – Spécialités : nutrition et activité physique, biodisponibilité, stress oxydant

M. Luc TAPPY – PU-PH (Université de Lausanne) – Spécialités : endocrinologie, métabolisme des glucides

M. Stéphane WALRAND – DR (Inra de Clermont-Ferrand/Theix) – Spécialités : physiopathologie, métabolisme protéique et acides aminés

- CES « Evaluation des risques biologiques des aliments » (BIORISK) – 2015-2018

Présidente

Mme Isabelle VILLENA – CHU Reims. Parasitologie, infectiologie

Membres

M. Jean-Christophe AUGUSTIN – Ecole nationale vétérinaire d'Alfort. Modélisation, appréciation quantitative des risques, microbiologie des aliments

Mme Anne BRISABOIS – Anses, Laboratoire de sécurité des aliments. Microbiologie des aliments, écologie microbienne, méthodes analytiques

M. Olivier CERF – Professeur émérite. Ecole nationale vétérinaire d'Alfort. Evaluation des risques microbiologiques, microbiologie des aliments

M. Frédéric CARLIN – INRA. Microbiologie des aliments, filière fruits et légumes, technologie de décontamination

M. Pierre COLIN – Professeur émérite. Université de Bretagne Occidentale. Hygiène et microbiologie des aliments (viandes et produits carnés – volailles)

M. Philippe DANTIGNY – AgroSup Dijon. Mycologie, procédés de décontamination, écologie microbienne

Mme Florence DUBOIS-BRISSONNET – AgroParisTech. Microbiologie des aliments, mécanismes d'adaptation au stress, biofilms, hygiène des surfaces et des procédés

M. Michel FEDERIGHI- ONIRIS, Nantes - Hygiène et microbiologie des aliments (viandes et produits carnés), procédés de décontamination

M. Benoit FOLIGNE – Faculté de pharmacie de Lille. Microbiote intestinal, interaction écosystème alimentaire/microbiote

Mme Florence FORGET-RICHARD – INRA. Mycotoxines, champignons filamenteux, biochimie, filières céréales

M. Philippe FRAVALO – Université de Montréal. Hygiène et microbiologie des aliments (viandes et produits carnés)

M. Pascal GARRY – Ifremer, Nantes. Hygiène et microbiologie des aliments (viandes et produits carnés, coquillages)

M. Michel GAUTIER – Agrocampus Ouest. Microbiologie des aliments, biologie moléculaire, génie génétique

M. Laurent GUILLIER – Anses, Laboratoire de sécurité des aliments. Modélisation, appréciation quantitative des risques, microbiologie des aliments

Mme Nathalie JOURDAN-DA SILVA – Santé publique France. Epidémiologie des maladies entériques et zoonoses

M. Alexandre LECLERCQ – Institut Pasteur. Microbiologie des aliments (*Listeria monocytogenes*, *Yersinia* entéropathogènes), méthodes phénotypiques et moléculaires

M. Simon LE HELLO – Institut Pasteur. *Salmonella*, épidémiologie, méthodes phénotypiques et moléculaires

M. Eric OSWALD – CHU Toulouse. Infectiologie clinique, écologie Microbienne, *E. coli*

Mme Nicole PAVIO – Anses, Laboratoire de santé animale de Maisons-Alfort. Virologie

Mme Sabine SCHORR-GALINDO – Université Montpellier 2. Mycologie, écologie microbienne

Mme Muriel THOMAS – INRA. Microbiote intestinal, probiotiques

PARTICIPATION ANSES

La coordination scientifique du projet a été assurée par l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition de la Direction de l'évaluation des risques (DER), sous la direction de Mme Irène MARGARITIS – PU détachée (Université Nice Sophia-Antipolis).

Coordination scientifique

Mme Diane CUZZUCOLI – Chargée de projets scientifiques et techniques – Unité d'évaluation des risques liés aux aliments – Direction de l'évaluation des risques – Anses

Mme Anne MORISE – Chargée de projets scientifiques et techniques – Unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Direction de l'évaluation des risques – Anses

Contribution scientifique

Mme Nathalie ARNICH – Adjoint au chef d'unité – Unité d'évaluation des risques liés aux aliments – Direction de l'évaluation des risques – Anses

Mme Amélie CREPET – Chef de projets scientifiques – Unité méthodologie et études – Direction de l'évaluation des risques – Anses

M. Aymeric DOPTER – Adjoint au chef d'unité – Unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Direction de l'évaluation des risques – Anses

Secrétariat administratif

Mme Angélique LAURENT – Direction de l'Evaluation des Risques – Anses

Mme Catherine FRANÇOIS – Direction de l'Evaluation des Risques – Anses

Mme Virginie SADE – Direction de l'Evaluation des Risques – Anses

ANNEXE 2

Tableau 1. Parasitoses alimentaires associées à des manifestations allergiques

Aliments	Parasites	Répartition géographique	Manifestations cliniques (hors allergie)	Manifestations allergiques
Viande (porc, bœuf)	<i>Taenia saginata</i> , <i>Taenia solium</i>	Cosmopolite	Troubles digestifs (nausées, douleurs abdominales, troubles du transit et de l'appétit), neurologiques (troubles du sommeil...), vasculaires (palpitations...), respiratoires (dyspnée...)	Atteintes cutanées (urticaire, prurit), respiratoires (manifestations asthmatiques)
Viande (sanglier, porc, cheval,...)	<i>Trichinella spiralis</i>	Cosmopolite	Diarrhée toxi-infectieuse, fièvre, œdèmes (face), myalgies, troubles cardiaques (myocardite) ou neurologiques (encéphalite)	Choc allergique possible
Poisson de mer ou d'eau douce	<i>Diphyllobothrium latum</i>	Cosmopolite	Troubles digestifs (nausées, douleurs abdominales, diarrhées, troubles de l'appétit), anémie macrocytaire mégaloblastique	Réactions allergiques rares
Plantes aquatiques (cresson,...)	Douve du foie (<i>Fasciola hepatica</i>)	Cosmopolite	Hépatomégalie modérée, douloureuse, fébrile, obstruction biliaire à la phase d'état	Atteintes cutanées (urticaire, prurit), respiratoires (syndrome de Loeffler), cardiaques, neurologiques, de nature immuno-allergique
	Douve de l'intestin (<i>Fasciolopsis buski</i>)	Asie du Sud-Est	Diarrhée liquide	Réactions allergiques possibles (œdèmes)
Nourriture contaminée (fruits, légumes)	<i>Echinococcus granulosus</i> responsable de l'hydatidose	Cosmopolite	Asymptomatique ou signes cliniques en fonction de la localisation du kyste (le plus souvent hépatique ou pulmonaire)	Urticaire, choc anaphylactique si rupture du kyste
	<i>Toxocarasp.</i> responsable de la toxocarose	Cosmopolite	Asthénie, fièvre, douleurs abdominales, atteintes oculaires	Dyspnée asthmatiforme, urticaire
	<i>Blastocystis</i>	Cosmopolite	Troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements)	Atteintes cutanées (urticaire)
	<i>Giardia intestinalis</i>	Cosmopolite	Troubles digestifs (diarrhées, douleurs abdominales, ballonnements, nausées)	Atteintes cutanées (urticaire)