

Revue générale

Intolérances et allergies aux colorants et additifs Intolerance and allergy to colorants and additives

T. Bourrier

*Service de pédiatrie, unité de pneumologie et d'allergologie pédiatriques, CHU de Nice,
hôpital de l'Archet-II, 151, route de Saint-Antoine-de-Ginestière, BP 3079, 06003 Nice cedex 01, France*

Reçu le 20 octobre 2005 ; accepté le 19 novembre 2005

Résumé

L'intolérance aux colorants et additifs reste une réalité, bien étayée chez l'adulte, mais plus difficile à prouver chez l'enfant en raison de la lourdeur des explorations qu'il faudrait mettre en œuvre. L'incidence des effets adverses est certainement faible dans la population générale, entre 0,03 et 0,20 % pour de nombreux auteurs, mais pouvant aller jusqu'à 1 % pour d'autres. Elle est plus importante dans les populations sélectionnées, mais pas supérieure à 2 % chez l'enfant atopique. Les mécanismes physiopathologiques sont nombreux, dépendant de la nature des substances en cause. Un mécanisme IgE-dépendant est incriminé pour le carmin de cochenille (E 120), les carraghénanes (E 407), la gomme adragante (E 413), le lysosyme (E 1105), l'annato. Les données disponibles dans la littérature sont passées en revue pour les colorants, les conservateurs, les exhausteurs de goût, les antioxydants, les texturants, les enzymes, les édulcorants, les arômes. Le diagnostic est fondé sur un ensemble de preuves fournies par l'anamnèse, l'enquête alimentaire catégorielle, le test de provocation, les effets de l'éviction et de la réintroduction éventuelle.

© 2006 Publié par Elsevier SAS.

Abstract

Intolerance to food colorants and additives remains a reality, well-known in adults but difficult to prove in children because of the load of the examinations that must be done. The incidence of adverse effects is certainly low in the general population, between 0.03 and 0.2% according to many reports, although it may be as high as 1% according to other reports. It is higher depending on the population studied, being, for example, up to 2% in atopic children. There are many pathophysiological mechanisms, depending on the nature of the responsible substance. An IgE-dependant mechanism dependant is present in the case of the carmine in cochineal (E 120), carrageenan (E 407), guar gum (E 413), lysozyme (E 1105) and annatto. The published data on colorants, conservatives, taste screeners, antioxidants, texturants, enzymes, sweeteners, and aromas is reviewed. Diagnosis is based on evidence obtained from the clinical history, responses to questions dealing with eating habits, a provocation test, the effect of avoidance and on eventual reintroduction of the suspected substance.

© 2006 Publié par Elsevier SAS.

Mots clés : Additifs alimentaires ; Colorants ; Allergie ; Intolérance ; Enfant

Keywords: Food allergy; Food intolerance; Food additives; Coloring agents; Children

Depuis le sel de mer, premier conservateur chimique de la viande et du poisson dès l'Antiquité, les substances utilisées par l'homme pour protéger ou améliorer sa nourriture se sont multipliées avec, pour conséquence, un risque de réactions ad-
verses, y compris allergiques.

Que reste-il de la véritable paranoïa imputée aux effets ad-
verses des colorants et additifs dans les années 1980–1990,

véhiculée par la presse grand public et sublimée dans la circu-
laire dite « de Villejuif » avec leurs risques cancérigènes ? Peu
de choses en réalité, comme l'argumente la faible prévalence et
la relative rareté des articles consacrés au sujet (en particulier
chez l'enfant), si on la compare à l'explosion de ceux consac-
rés aux allergies alimentaires IgE-dépendantes. Une apprécia-
tion objective est rendue difficile par le nombre de substances
incriminables, la méconnaissance des mécanismes physiopa-
thologiques en cause, l'impression subjective des patients in-
terrogés avec un simple questionnaire donnant des chiffres de

Adresse e-mail : albertini.m@chu-nice.fr (T. Bourrier).

prévalence toujours supérieurs à ceux du test de provocation oral (TPO), souvent effectué « en ouvert » dans les anciennes publications.

L'utilisation des tests de provocation en double insu contre placebo (TPODACP) permet de confirmer une intolérance à un additif donné avec, dans les travaux récents, la démonstration de réactions adverses inhabituelles ou méconnues dans un contexte clinique donné ou, à l'inverse, d'innocenter d'autres substances incriminées à tort.

1. Définition et classification des additifs

D'après le comité FAO–OMS, un additif alimentaire est défini comme une substance dotée ou non d'une valeur nutritionnelle, ajoutée intentionnellement à un aliment dans un but technologique, sanitaire, organoleptique ou nutritionnel. Son emploi doit améliorer les qualités du produit fini sans présenter de danger pour la santé, aux doses utilisées [1]. Il peut être d'origine naturelle, minérale (sulfites, nitrite etc.), végétale (épaississants extraits de graines, d'algues etc.), animale (colorants comme le carmin de cochenille) ou artificielle : produits de transformation de substances naturelles (amidons transformés comme agents de texture etc.), de fermentation (enzymes, gommés xanthane ou gellane etc.), ou encore être un colorant de synthèse (érythrosine, indigotine). Un arôme donnera une odeur ou un goût particulier comme les édulcorants et les releveurs de goût, un colorant un aspect ou une couleur, les antioxydants et conservateurs antiseptiques une meilleure conservation, les épaississants, gélifiants, émulsifiants et agents de texture une meilleure présentation, les enzymes dénaturent certains micro-organismes [2].

En France, la première réglementation date d'un siècle : loi du 1^{er} août 1905 sur la répression des fraudes. Des textes législatifs européens y sont maintenant transposés (décret du 18/9/89 et arrêté du 2/10/97) et les additifs alimentaires sont soumis à une réglementation très stricte. Plus de 300 additifs sont autorisés en Europe, répertoriés dans 24 catégories fondées sur les fonctions exercées, d'après la directive cadre 89/107/CE du 21 décembre 1988. L'additif porte la mention « E » (pour « Europe »), suivie d'un numéro d'identification (par exemple E 120 pour le carmin de cochenille) [2]. Sa présence et la dose doivent être précisées sur l'emballage.

2. Épidémiologie de l'intolérance aux additifs

Les données épidémiologiques restent fragmentaires, même s'il existe de nombreuses études disponibles dans la littérature.

2.1. Incidence des effets adverses : sans doute faible dans la population générale

Le groupe de travail de la CEE sur les réactions adverses aux additifs retenait une fourchette de 0,03 et 0,15 % en Europe au début des années 1980 [3].

En 1987 au Royaume-Uni, d'après un questionnaire concernant 30 000 adultes et enfants (62 % de réponses), 7,5 % de réactions aux colorants sont rapportées. Sur 132 TPODACP aux colorants, conservateurs et antioxydants, il n'a été enregistré que trois réactions objectives. La prévalence corrigée est estimée entre 0,026 et 0,040 % [4].

En 1994, en Hollande, cette prévalence est arrêtée à 1,5 %. Sur 1483 questionnaires sur les 150 000 initiaux, 144 sujets ont été explorés : 12 TPODACP sur 19 sont positifs [5].

Tout récemment, en Allemagne, l'allergie alimentaire IgE et non IgE-dépendante a été estimée par questionnaire adressé à 13 300 habitants de tous âges de la ville de Berlin. Il y a eu 4093 réponses (30,8 %), 814 explorations individuelles avec TPODACP pour 23 additifs répartis en 13 gélules. Les auteurs donnent un taux de prévalence de 0,18 % pour l'intolérance aux additifs [6].

La prévalence est vraisemblablement inférieure à 1 % chez l'enfant. Une série pédiatrique au Danemark en 1993 a concerné des écoliers non sélectionnés âgés de 5 à 16 ans. Il s'agissait de 173 atopiques et de 73 sujets témoins. Par la pratique de TPO en ouvert avec de la limonade contenant un mélange d'additifs, il y a eu trois réactions objectives, soit une prévalence estimée entre 1 et 2 % [7].

Une étude hollandaise s'est intéressée à la prévalence de l'allergie alimentaire chez 4450 enfants d'âge scolaire qui devaient préciser (eux ou leur famille) sur seul questionnaire les aliments auxquels ils pensaient être allergiques et qui étaient exclus de leur alimentation. La prévalence de cette « autoallergie alimentaire » était de 7,2 % (315 enfants sur 4450). Les additifs arrivaient en première place (43 %) sur la liste des aliments exclus. Mais cette étude ne confirmait pas formellement le diagnostic évoqué en l'absence de TPO [8].

Une prévalence plus élevée apparaît dans la dernière analyse du Cercle d'investigations cliniques et biologiques en allergologie alimentaire (CICBAA) rapportée en 2002. Elle est de 4,25 % ce qui correspond à 47 observations dont 36 concernent des sujets de moins de 15 ans. En pédiatrie, dans cette casuistique, l'intolérance aux additifs représente ainsi 3,72 % des cas d'allergie alimentaire (septième position). Cette prévalence plus forte peut s'expliquer par des biais de recrutement et, sans doute, par un terrain atopique majoritairement présent [9].

Dans un rapport précédent du CICBAA datant de 1999 (39 réactions sur 703 observations, soit 5 % des cas), la répartition des additifs incriminés est la suivante : benzoates (22 cas), sulfites (dix cas), vanille (neuf cas), colorants (huit cas), nitrites (trois cas), baume du Pérou (deux cas), acide citrique (deux cas), acide ascorbique (un cas).

2.2. Études épidémiologiques dans les populations atopiques

L'atopie est un facteur de risque et l'intolérance aux additifs est plus fréquente au cours des urticaires chroniques,

de la dermatite atopique, de l'asthme et chez les patients atteints de rhinite. Plusieurs études sont disponibles dans des groupes sélectionnés, des séries d'adultes essentiellement, mais avec quelques références pédiatriques. Pour une analyse détaillée des études les plus anciennes, le lecteur pourra se référer à une revue antérieure [1].

Dans une étude pédiatrique danoise chez l'enfant atopique, 427 enfants âgés de 4 à 15 ans présentant asthme, eczéma, rhinite ou urticaire (sans réactions sévères) sont recrutés sur 12 mois. Trois cent soixante-dix-neuf enfants bénéficient d'un régime d'éviction dépourvu d'additifs pendant deux semaines (colorants, conservateurs, acide citrique, arômes). Trois cent trente-cinq subissent un TPO en ouvert avec un mélange d'additifs dissous dans de la limonade verte et rouge à deux concentrations. Il fut enregistré 23 réactions positives soit 7 %. Seize enfants acceptent un TPODACP, six réagissent, ce qui représente 2 % de l'effectif. Le risque est maximum pour les individus atteints de dermatite atopique [10].

Au cours de l'urticaire chronique, un tiers des patients atteints de cette affection (des adultes) réagissent aux additifs par une urticaire aiguë [11]. Dans une étude s'intéressant aux composants naturels aromatiques de la tomate, du vin blanc, d'herbes aromatiques et d'épices, la moitié des 33 patients répond lors d'un TPODACP à un mélange de 23 additifs [12]. En pédiatrie, parmi 16 enfants âgés de 3 à 17 ans recrutés pendant deux ans, 13 (soit 85 %) voient disparaître leurs symptômes cutanés après trois semaines de régime pauvre en « pseudoallergènes ». Dans un premier temps, tous bénéficient d'un TPO en ouvert avec un régime riche en « pseudoallergènes » ; 12 sur 13 (92 %) rechutent, six ont un TPODACP positif avec plusieurs additifs, cinq sur six (86 %) répondent positivement aux colorants–conservateurs–glutamate–saccharine. Bien que l'urticaire chronique soit plus rare chez l'enfant, les additifs peuvent, comme chez l'adulte, jouer un rôle, surtout les colorants et les conservateurs. Cependant, dans l'étude de Ehlers [13], les doses utilisées pour les TPO sont très élevées, beaucoup plus importantes que dans celle de Fuglsang [10]. En 2003, Moneret-Vautrin [14] a resitué la place des additifs dans les urticaires chroniques d'origine alimentaire en insistant sur l'impossibilité actuellement de statuer sur la fréquence réelle de l'intolérance aux additifs en pédiatrie.

Dans la dermatite atopique, 50 adultes âgés de 18 à 72 ans ont été évalués sur un score cutané et un dosage de la protéine cationique des éosinophiles (ECP). Après une phase I de quatre semaines sous régime normal, ils sont soumis en phase II pendant six semaines à un régime sans additifs : 41 y sont compliants ; 26 (63 %) sont améliorés par le régime avec une réduction de l'ECP chez 23. Quinze (37 %) sont non répondeurs. En phase III, 24 sur 26 subissent un TPO en ouvert sur deux jours avec un régime riche en additifs et « pseudoallergènes » ; 19 sur 24 voient leur eczéma se réactiver. Quinze auront un TPODACP aux additifs négatifs, six y réagiront [15].

Dans l'asthme, l'intolérance aux additifs est estimée entre 2 et 10 %. L'intolérance à l'aspirine était fréquente (44 %), mais la responsabilité des additifs n'était estimée qu'à 2 % dans l'étude ancienne de Weber [16].

Dans la rhinite, un travail récent insiste sur le rôle des benzoates. Chez 226 patients âgés de 12 à 60 ans, 30 jours de régime sans additifs améliorent 20 sujets (8,8 %) dont six (2,6 %) sont guéris de leurs symptômes. Après 15 jours de régime libre, riche en additifs, on réalise des TPODACP multiples aux additifs en étudiant les signes objectifs (éternuements et rhinorrhée, *peak flow* nasal) et les symptômes subjectifs (obstruction et prurit). Vingt TPO sont positifs sur des signes objectifs et subjectifs pour les benzoates (E 218), 45 TPO positifs sur des symptômes subjectifs sans NPFIR pour 19 benzoates [17]. En 2004, avant cette étude, mais seulement chez l'adulte, les auteurs retiennent après une bibliographie exhaustive (de 1965 à 2002) 13 articles « anecdotiques » sur la responsabilité des benzoates. Cinq cas de responsabilité des additifs dans la rhinite avaient été précédemment démontrés par Asero [18] sur huit additifs testés avec une méthodologie rigoureuse avec TPODACP et nouvelle provocation à distance : une femme de 37 ans ayant une intolérance au seul benzoate de sodium [18] ; trois adultes (deux hommes et une femme) ayant une intolérance au benzoate de sodium et deux intolérances au glutamate de sodium [19]. Chez une femme de 44 ans, il existait des intolérances multiples pour sulfites, glutamate de sodium, butylhydroxytoluène avec rhinite et urticaire chronique associés [20].

Reste-t-il une place de l'intolérance aux additifs dans les troubles du comportement ? Selon l'hypothèse de Feingold en 1970, la moitié des enfants hyperactifs étaient améliorés par un régime dépourvu de colorants, additifs et salicylés. Acceptation plus facile par les parents d'un facteur « extrinsèque », cette hypothèse, sans preuve objective, n'est pas retenue par les neuropédiatres : « *restricted diets are socially disruptive, expensive and, because of nutritional inadequacy, may be dangerous* » [21].

Au total, on peut retenir une prévalence de l'intolérance aux additifs inférieure à 1 % dans la population générale, au moins égale à 2 % chez l'enfant atopique. Leur responsabilité est démontrée dans les grands syndromes allergiques avec des preuves récentes dans la rhinite de l'adulte. Si l'éventail des signes cliniques est celui de l'allergie alimentaire au sens large (urticaire, angio-œdème, manifestations respiratoires), les manifestations d'intolérance aux additifs sont avant tout, cutanées à type d'urticaire aiguë ou d'entretien d'une urticaire chronique. Le rôle aggravant par ingestion a pu être démontré dans la dermatite atopique. Les manifestations respiratoires sont plus rares à type de rhinite, l'asthme étant fréquent pour les sulfites. Les manifestations sévères en dehors de l'asthme sont rares. Mais la méthodologie objective très lourde des TPODACP explique qu'il est impossible de prendre en compte tous les additifs. Une dizaine, au maximum, est en général testée.

3. Mécanismes physiopathologiques

Une autre difficulté concerne la méconnaissance habituelle du mécanisme physiopathologique [22]. On peut distinguer les quelques additifs où un phénomène IgE-dépendant est en cause, et où les investigations seront celles habituellement réalisées en allergologie alimentaire : c'est le cas par exemple du carmin de cochenille (E 120), des carraghénanes (E 407), de la gomme adragante (E 413), du lysosyme (E 1105).

Pour la plupart des autres additifs, le mécanisme est surtout celui d'une intolérance : tests cutanés et biologiques n'ont alors pas d'intérêt. Dans cette situation, de loin la plus fréquente, les termes utilisés sont nombreux : « idiosyncrasie », « intolérance », « hypersensibilité non allergique ». L'additif peut se comporter comme un haptène se liant à des protéines. Il peut aussi s'agir d'une augmentation de la perméabilité intestinale, d'une histaminolibération non spécifique, d'une inhibition de la cyclo-oxygénase par la voie de la lipo-oxygénase avec augmentation de la production de leucotriènes. Deux études récentes se sont intéressées à ce dernier mécanisme.

La première étude, portant sur la dermatite atopique de l'adulte avec intolérance aux additifs, fait appel à un régime oligoantigénique et à des TPODAC, avec mesure de la production de leucotriènes par les basophiles circulants. En présence d'additif isolé, à doses croissantes de 0,2 à 200 µg/ml, il n'y a pas d'augmentation des leucotriènes dans le groupe A (dix témoins non atopiques). Dans le groupe B (neuf patients améliorés par le régime, mais dont le TPO est négatif), on constate une augmentation des leucotriènes dans deux cas sur neuf. Dans le groupe C (neuf patients améliorés par régime avec un TPO positif), les leucotriènes sont augmentées dans sept cas sur neuf. La tartrazine (trois cas sur neuf), les nitrites (cinq cas sur neuf) et les benzoates (quatre cas sur neuf) sont les plus souvent en cause dans le groupe C [23].

L'autre étude argumente indirectement ce mécanisme en évaluant l'efficacité des antileucotriènes chez 51 adultes âgés de 15 à 71 ans présentant une urticaire chronique avec intolérance aux additifs et/ou à l'aspirine confirmée par TPODACP. Ils sont répartis en trois groupes de 17 patients traités par montelukast (10 mg), cétirizine (10 mg) ou placebo. En étudiant pendant un mois le pourcentage de jours sans symptôme et de nuits sans réveil, l'efficacité du montelukast et de la cétirizine est supérieure au placebo avec une efficacité plus importante de l'antileucotriène [24].

4. Additifs responsables

Parmi les 24 catégories d'additifs alimentaires, les manifestations les plus fréquentes chez l'enfant concernent les colorants, les sulfites, les benzoates et la vanille avec l'émergence de symptômes pour les arômes. Des cas souvent isolés sont rapportés pour d'autres substances, mais alors

surtout chez l'adulte. Beaucoup d'additifs semblent malgré tout inoffensifs.

4.1. Colorants

Les colorants apportent ou redonnent de la couleur aux aliments :

- en colorant la masse et la surface ;
- en colorant la surface ;
- par un usage spécifique (coloration de la croûte de fromage par exemple).

Ils s'échelonnent entre E 100 et E 180. Ils peuvent être d'origine naturelle ou artificielle. Ce sont des colorants minéraux (par exemple oxydes de fer E 172) jaunes, rouges ou noirs, des colorants d'origine végétale (par exemple rouge de betterave E 162, rouge ou bleu selon le pH). Les colorants de synthèse résultent de la reproduction industrielle de substances naturelles ou d'une création artificielle. En fonction de leur structure chimique, on les sépare en colorants azoïques (par exemple la tartrazine E 102) ou non azoïques (par exemple l'érythrosine E 127) [25].

Les colorants de synthèse sont surtout en cause en pédiatrie, particulièrement présents par la consommation par les petits de bonbons et friandises colorées. Les colorants « allergisants » se retrouvent entre E 100 et E 150. Ce sont très certainement les additifs dont on pourrait le plus facilement se passer, mais l'aspect visuel de la nourriture reste très important aux yeux des consommateurs.

Parmi les colorants, la tartrazine (E 102), en principe à présent interdite comme l'amarante (E 123), a perdu la place prédominante qu'on lui accordait, au profit de l'érythrosine (E 127) et du jaune orangé (E 110), suivis par le bleu patenté C (E 131) [26].

Les manifestations adverses sont avant tout, cutanées avec prédominance de l'urticaire.

4.1.1. Tartrazine (E 102)

C'est le *sunset yellow*, colorant de synthèse vis-à-vis duquel des symptômes d'urticaire ont été rapportés dès 1959 par Lockett. C'était le plus fréquent des colorants azoïques en cause dans les années 1980 avec une prévalence de 0,12 % pour Young dans la population générale [4]. La tartrazine était rendue responsable d'aggravation de la dermatite atopique de l'adulte [27], ce qui n'a pas été confirmé dans la dermatite atopique de l'enfant [28]. Dans une étude récente, la tartrazine est rarement responsable dans l'urticaire aiguë. Chez 102 adultes suspects d'intolérance, un seul individu est réactif sur les 102 testés par TPODACP (1 %). Les auteurs réfutent par ailleurs la classique intolérance croisée entre tartrazine et aspirine [29].

La démonstration de son rôle néfaste a entraîné son interdiction mais celle-ci est-elle appliquée par les fabricants ? Asero rapporte le cas d'un patient italien âgé de 19 ans, non atopique, qui de l'âge de quatre à huit ans, puis après l'âge

de 17 ans, présentait des angio-œdèmes récidivants de la verge et du scrotum après l'ingestion de thon en boîte à l'huile d'olive de diverses marques. Une allergie alimentaire au thon ayant été éliminée par TPO en ouvert, des TPO-DACP multiples aux additifs furent positifs uniquement pour la tartrazine à la dose de 10 mg. L'auteur conclut que la tartrazine est bien encore utilisée, mais non signalée [30].

Chez un médecin américain de 43 ans, une gastroentérite allergique à éosinophiles était causée par le *yellow #6* proche de la tartrazine *yellow #5*. Ce patient présentait des crises douloureuses abdominales récurrentes avec quatre hospitalisations. La preuve de la responsabilité du colorant est apportée par TPO en simple insu puis par TPO-DACP avec disparition de la symptomatologie sous régime [31].

4.1.2. Érythrosine (E 127)

Elle a été suspectée lors d'un traitement avec un antihistaminique par des auteurs allemands. Malheureusement, ce cas ancien n'était pas parfaitement documenté, et l'argument le plus marquant de la responsabilité de l'érythrosine par un mécanisme IgE-dépendant était représenté par la positivité du prick-test à E 127 alors qu'il était négatif chez dix témoins [32].

4.1.3. Annato

Ce colorant orange naturel extrait de la graine de l'arbuste *Bixa oranella* utilisé dans des fromages, des céréales et des boissons, a été mis en cause dans la survenue d'un choc anaphylactique chez un homme de 62 ans après absorption de céréales au lait. Le prick-test avec la solution pure d'annato était fortement positif [33].

4.1.4. Carmin de cochenille (E 120)

Carmine, acide carminique, c'est un colorant naturel extrait du corps de la cochenille femelle, *Dactylopius coccus costa*, parasite d'un cactus du Mexique. C'est Cortez qui, au temps de la conquête du Mexique sur les aztèques, découvrit (en même temps que la cacahuète) ce colorant dix fois plus puissant que le kermès alors utilisé en Europe. Après une éclipse momentanée par les colorants synthétiques au premier siècle, le carmin de cochenille est revenu en force en 1990. Des plantations de cactus aux îles Canaries et au Pérou sont dévolues à sa production. Il est utilisé en industrie alimentaire pour des jus de fruits, glaces, yaourts, sirops, alcools ; dans des produits cosmétiques tels le rouge à lèvres et les fards à paupières, voire pour le camouflage militaire ; pour des médicaments (vitamines, médicaments homéopathiques). On le retrouve aussi en imprimerie, teinturerie et dans les peintures [34].

Sa responsabilité comme allergène respiratoire est évoquée en 1979, en allergie alimentaire en 1994. Un mécanisme IgE-dépendant est rapporté dans plusieurs articles [35-38]. Il est aussi responsable d'urticaire de contact par l'application de cosmétiques. Une des premières descriptions vient de la médecine militaire, avec un fard de camouflage, mais malgré une histoire clinique très évocatrice, le

cas n'avait pas été documenté sur le plan immunoallergique [39]. Associé à une allergie alimentaire, il entraîne une allergie professionnelle chez une femme de 35 ans [40]. À notre connaissance, il n'y a pas eu encore de publication pédiatrique.

Les aliments en cause sont variés : yaourts aux fruits des bois en France [36], Campari Bitter® orange en Suisse pour le cas princeps de Kägi [35] et les quatre cas de Wüthrich [37] et, encore récemment, aux États-Unis : crabe, jus de fruits, bâtonnets de glace [38]. Les tests cutanés positifs et la mise en évidence d'IgE circulantes par CAP Pharmacia® étaient le mécanisme réaginique. Badwin utilise même, aux États-Unis, le test de Prausnitz-Küstner positif chez le mari d'une patiente ayant réagi en consommant un esquimau [34] ! Les tests de provocation (TPO-DACP en allergie alimentaire et test de provocation bronchique en allergie professionnelle) confortent le diagnostic. La dose réactogène est faible, estimée à 1,3 mg pour un yaourt [36]. Les protéines en cause sont des « résidus » de l'extrait du corps de la cochenille femelle, *Dactylopius coccus costa*. En immunoblot, plusieurs bandes protéiques de 22 à 38 kDa sont mises en évidence chez trois patientes américaines avec allergie alimentaire [38].

La voie de sensibilisation initiale serait plutôt cutanée ou respiratoire, une symptomatologie par ingestion pouvant survenir secondairement [41]. La fréquence de la sensibilisation chez des sujets exposés à la poussière de carmin de cochenille (10 sur 24 soit 41,6 %), qu'ils fassent partie du personnel administratif, travaillant au laboratoire ou directement au contact des additifs dans une usine de traitement de colorants naturels est en faveur d'un potentiel puissant comme allergène respiratoire [42].

4.1.5. Riz rouge

Il est utilisé depuis des siècles dans la cuisine traditionnelle du Sud-Est asiatique, particulièrement en Chine, d'où son nom de *chinese red*. C'est un colorant naturel de couleur rouge qui a par ailleurs des qualités de conservateur. Encore dénommé anka, angkakou ou beni-koji, il est extrait des ascomycètes *Monascus purpureus* et *ruber* par fermentation sur des grains de riz. Cela produit une palette de pigments jaunes, orange et rouges. C'est en Europe un additif alimentaire dans les charcuteries et dans certains produits végétariens qu'il colore en rouge, évitant ainsi l'utilisation de nitrites.

Deux cas cliniques sont rapportés dans la littérature. Un boucher allemand de 26 ans développa un choc anaphylactique en préparant des saucisses. Le diagnostic avec confirmation du mécanisme IgE-dépendant fut posé par test cutané natif avec de la poudre de riz rouge et une culture de *Monascus purpureus*, puis par un RAST Allergopharma® de classe 2 [43]. Le second cas concernait une ouvrière belge de 36 ans travaillant dans une usine de fabrication de produits alimentaires. Elle présentait rhinoconjonctivite et asthme par manipulation de « riz rouge chinois » en préparant chorizo et salami, les symptômes s'améliorant quand

elle était à un autre poste de travail. L'asthme professionnel fut confirmé par un test réaliste. Le mécanisme était IgE-dépendant comme pour le cas précédent : positivité des tests cutanés natifs avec la poudre de riz rouge, positivité de la culture de *Monascus ruber*, révélation d'IgE spécifiques contre trois protéines de poids moléculaire 85, 109 et 125 kDa [44].

En 2001, une revue générale américaine concluait à la rareté des manifestations d'intolérance pour la majorité des colorants naturels utilisés en industrie alimentaire en innocentant en particulier le safran, le curcumin, le bêta-carotène et les colorants extraits du raisin ou de sa peau. Le rôle du carmin de cochenille était même minimisé en insistant sur la sensibilisation initiale par contact ou voie inhalée professionnelle plutôt que par ingestion et sur les faibles quantités de ce colorant dans les aliments [41]. Dans l'étude réévaluant le rôle d'allergène professionnel du carmin de cochenille, les autres colorants naturels (curcumin, annato et chlorophylle) étaient négatifs chez tous les personnels testés [42].

4.2. Conservateurs

Utilisés pour protéger les aliments des altérations dues aux micro-organismes, ils peuvent avoir une spécificité (ou tout au moins une action prédominante) contre les bactéries, les levures ou les moisissures. Ils peuvent prolonger l'action protectrice des procédés physiques de conservation tels l'appertisation, le séchage, la congélation. Les conservateurs minéraux sont le plus souvent en cause avec les sulfites (E 220 à E 228) et les nitrates et nitrites (E 249 à E 252). Parmi les acides organiques, ce sont l'acide benzoïque et ses sels (E 210 à E 213) qui sont les plus à risque de réactions d'intolérance par rapport à l'acide sorbique et ses sels (E 201 à E 203), l'acide acétique (E 260), l'acide propionique et ses sels (E 280 à E 283), et l'acide lactique (E 270).

4.2.1. Sulfites (E 220 à E 228)

Ils gardent une place importante, mais ils sont plus rarement en cause en pédiatrie que chez l'adulte. Après une utilisation initiale de désinfection de l'habitat, ils étaient utilisés dès l'époque romaine pour conserver le vin. Présents naturellement dans certains aliments, la réglementation de leur ajout remonte à la fin du XIX^e siècle. Ce sont, dans la législation européenne, l'anhydride sulfureux (E 220), le sulfite de sodium (E 221), le bisulfite de sodium (E 222), le métabisulfite de sodium (E 223), le métabisulfite de potassium (E 224), le sulfite de calcium (E 226), le bisulfite de calcium (E 227) et le sulfite acide de potassium (E 228). Le dioxyde de soufre ou anhydride sulfureux SO₂ est la molécule principale, les sulfites inorganiques aboutissant à la libération de SO₂, quel que soit le composé ingéré.

La quantité maximale de SO₂ autorisée en France est exprimée en milligramme par kilogramme ou milligramme par litre. La consommation moyenne journalière y est estimée à

20 mg/j [45]. Le taux des sulfites est apprécié en ppm (part par million). Il est variable selon les aliments :

- contre la décoloration et le brunissement enzymatique des fruits frais (10 ppm), des légumes, des pommes de terre crues et des crevettes (100 ppm) ;
- contre la décoloration et le brunissement non enzymatique des fruits secs et des légumes déshydratés ;
- pour la conservation des vins par action antimicrobienne, à teneur maximale dans les champagnes.

Ils sont encore présents dans les vinaigres, le cidre, ainsi que pour la conservation des surgelés (beignets, pizzas) [46]. Ils sont interdits aux États-Unis par la Food and Drug Administration (FDA) depuis 1985 dans les fruits et légumes frais. Leur teneur est indiquée si elle dépasse 10 mg/kg depuis 1986. La limite autorisée dans les vins secs a été abaissée par le comité FAO–OMS, mais il n'y a pas d'obligation d'étiquetage pour les vins en Europe. À côté des vins, leur présence dans de nombreux autres aliments (sodas, surgelés) et des médicaments souvent sous forme injectable peut leur faire jouer un rôle chez l'enfant.

En 1973, le premier cas pédiatrique décrit aux États-Unis s'était manifesté par un bronchospasme à l'ouverture d'un sachet de fruits secs. En 1980, la description de réactions sévères chez l'adulte asthmatique a suivi, avec une fréquence estimée de 5 à 10 % chez l'asthmatique adulte, plus importante dans l'asthme corticodépendant, l'intolérance aux AINS montant à 20 % dans le syndrome de Fernand-Widal. En plus des manifestations bronchiques, urticaire et choc anaphylactique sont aussi possibles [46]. Parmi dix observations du CICBBA, huit concernaient des enfants avec une prédominance de réactions d'urticaire (sept fois), d'angio-œdème (six fois) et un seul cas de rhinoconjonctivite sans asthme [47].

Trois mécanismes physiopathologiques sont évoqués :

- mécanisme réflexe par inhalation de dioxyde de soufre avec bronchoconstriction par mécanisme cholinergique ou par ingestion avec stimulation des bêta-2-récepteurs digestifs à la bradykinine ;
- déficit en sulfite oxydase ;
- possible allergie immédiate IgE-médiée avec positivité des tests cutanés (anaphylaxie cutanée passive) et mise en évidence d'IgE spécifiques [46].

Les réactions sont fonction du type de mécanisme en cause, de l'aliment lui-même, du taux résiduel de sulfites (sulfite libre/lié), de la sensibilité du patient.

La démarche diagnostique, plus que la pratique de tests cutanés, et la recherche d'IgE reposent sur le test de provocation à doses croissantes de 1 à 200 mg avec le risque de faux négatifs des capsules opaques, de faux positifs en milieu acide (acide citrique et jus de citron). Les doses réactogènes pédiatriques s'échelonnent de 10 à 400 mg [47].

Le traitement repose sur l'éviction des sulfites alimentaires et médicamenteux, avec une lecture soigneuse de l'étiquetage [48]. En ce qui concerne les médicaments d'usage courant, le plus souvent injectables, mais aussi sirops et gélules, il faut consulter le dictionnaire Vidal® puisqu'on va les retrouver dans des anti-infectieux, des anesthésiques locaux et dentaires (tous ceux contenant de l'adrénaline), des amines vasopressives, des corticoïdes injectables (il faut préférer le Solumédrol®), des antalgiques, des antiémétiques. L'apport de vitamine B12 proposé dans les déficits en sulfite-oxydase entraîne une suppression du bronchospasme par 1,5 mg de cyanocobalamine chez cinq enfants [49].

4.2.2. Nitrites (E 249 à E 252)

Ajoutés contre la prolifération de *Clostridium botulinum* dans les salaisons et conserves de viande et dans les fromages hollandais, ils sont responsables de la couleur rose des aliments de charcuterie. Asero rapporte la présentation clinique inhabituelle chez une femme de 32 ans d'un prurit exacerbé par la chaleur, sans urticaire. Un mois de régime sans additifs entraîne la disparition des symptômes qui reprennent après quinze jours de régime libre. Des TPODACP multiples après reprise du régime sont effectués avec huit additifs avec une positivité pour le seul nitrite de sodium (E 250) [50]. Il décrit un an plus tard un cas comparable chez une femme de 40 ans [51]. Dans la bibliographie de ces deux articles [50,51], 11 cas antérieurs d'urticaire chronique sont imputés aux nitrites, faisant évoquer une facilitation de l'absorption d'histamine sur une muqueuse digestive fragilisée par l'additif. Faut-il inclure la recherche d'une intolérance aux nitrites dans le diagnostic du prurit *sine materia* ?

4.2.3. Benzoates (E 210 à E 213)

Ils retardent la croissance de nombreuses moisissures *Aspergillus* et *Saccharomyces* ainsi que de quelques bactéries. Présents à l'état naturel dans certains fruits, ils sont surtout ajoutés intentionnellement par l'industrie alimentaire : betterave, tomate, concombre, légumes en saumure ; raisin, myrtille, mûre, framboise ; crevette, poisson salé et en conserve. Mis en cause 22 fois sur 39 dans la statistique du CICBBA (1999), ils sont responsables d'urticaire chronique dans plusieurs études, y compris chez l'enfant (11 fois sur les 16 observations de la série de Pétrus et al. [52], mais par TPO en ouvert avec une dose unique de 250 mg de benzoate de sodium). Leur responsabilité dans la rhinite chronique de l'adulte a été récemment démontrée [17].

Le traitement repose sur l'éviction des benzoates par la lecture des étiquettes. De nombreux médicaments d'usage courant contiennent des dérivés de l'acide parahydroxybenzoïque : ce sont les parabens (E 214 à E 219) obtenus par la seule synthèse. Ils ne se retrouvent pas dans l'alimentation, mais sont très utilisés en industrie pharmaceutique, beaucoup plus souvent dans les formes sirops et suspensions que dans les formes

comprimés. Comme pour les sulfites, il faut consulter le dictionnaire Vidal® afin de les repérer.

4.3. Exhausteurs de goût

Ils renforcent le goût et/ou l'odeur des aliments. Ce sont les acides glutamiques et les glutamates (E 620 à E 625), l'acide guanyllique et ses sels (E 626 à E 629), l'acide inosinique et ses dérivés (E 630 à E 633), les ribonucléotides (E 634 à E 635), la glycine (E 640), l'acésulfame K (E 950).

4.3.1. Glutamate de sodium

C'est un des additifs les plus utilisés au monde. Sa consommation est plus importante en Asie (3 g/j) qu'en Europe (0,30 à 1 g/j). Un repas asiatique peut en contenir 5 g. Il est présent à l'état naturel dans des aliments végétaux (champignon, tomate) et animaux (bœuf, poulet, fromage). Il est ajouté dans des aliments en poudre, des sauces et reste très représenté dans la restauration asiatique.

Bien que reconnu comme « GRAS » (*generally recognized as safe*) pour la FDA avec une prévalence des effets adverses de moins de 1 %, il a été rendu responsable du « syndrome du restaurant chinois » par Kwock en 1968. Ce syndrome, rebaptisé « syndrome du restaurant » par Settipane en 1986, s'appelle depuis 1995 le « syndrome complexe des glutamates », d'après la définition de la Federation of American Societies for Experimental Biology (Faseb). Ce syndrome est en fait sans doute polyfactoriel, faisant intervenir d'autres substances et des mécanismes physiopathologiques variés. Les symptômes sont nombreux et polymorphes : flushs, céphalées, palpitations et douleurs thoraciques, troubles digestifs, paresthésies, malaise général et fatigue. Les cas rapportés sont anecdotiques, et il y a peu d'études contrôlées.

L'étude de Woods et al. [53] infirme la responsabilité du glutamate de sodium dans l'asthme. Douze adultes asthmatiques s'estimant intolérants subissent des TPODACP aux doses de 1 et 5 g ; il n'y a pas de positivité que ce soit en termes de paramètres fonctionnels respiratoires (DEP et VEMS, hyper-réactivité bronchique) ou pour les médiateurs inflammatoires circulants (ECP et tryptase).

Cependant, un article confirme leur responsabilité chez des adultes âgés de 18 à 60 ans pensant être intolérants trois heures après un repas contenant des glutamates. Par retour de questionnaire, sur 634 répondants, 110 sont éligibles, 61 participant finalement à l'étude. Au moins deux symptômes parmi une dizaine doivent être reproduits lors d'un TPODACP. Les 61 ont tout d'abord un TPODACP avec 5 g de glutamate de sodium (MSG) en dose unique : 22 (36,1 %) répondent au seul MSG, 15 (24,6 %) au seul placebo, 18 (29,5 %) à aucun des deux, six (9,8 %) aux deux. Dans une seconde phase, 36 des 37 répondants subissent des TPODACP à doses croissantes de 1,25 puis 2,5 et 5 g. S'il n'y a pas d'incidence de l'ordre de présentation des trois doses, la fréquence et la sévérité des symptômes augmentent avec la dose [54].

Le mécanisme physiopathologique reste inconnu, mais en tout cas non IgE-dépendant. Les antihistaminiques n'ont pas

d'intérêt thérapeutique. Un passage systémique est nécessaire. Le taux plasmatique du MSG dépend des conditions d'ingestion. L'arrivée de l'additif dans un estomac vide et à forte dose de 3 g au moins est nécessaire pour la Faseb. Les réactions sont subjectives, mais il n'y a pas de manifestations respiratoires et cutanées, pas de choc anaphylactique [54].

En 1998, un symposium international a été consacré aux glutamates : les communications sont reprises dans un numéro spécial du *Journal of Nutrition* [55].

4.4. Antioxydants

Ils prolongent la conservation des aliments en prévenant les altérations de l'oxydation : rancissement des graisses (acides gras insaturés), des produits riches en matières grasses animales ou végétales et brunissement des fruits et légumes frais par les polyphénols et colorants naturels sensibles à l'oxydation. On les utilise en industrie alimentaire, en industrie pharmaceutique et en cosmétologie. Certains antioxydants sont liposolubles : tocophérols (E 306 à E 309), acide butylhydroxyanisol (E 320), butylhydroxytoluène (E 321), agalates (E 310 à E 312). D'autres sont hydrosolubles pour les fruits : acide ascorbique (E 300 à E 304), acide érythorbique (E 315 à E 316).

4.4.1. Acide butylhydroxyanisol ou BHA (E 320) et acide butylhydroxytoluène ou BHT (E 321)

Ils ont été impliqués ponctuellement dans l'urticaire chronique, le plus souvent en association avec d'autres additifs, et isolément chez deux adultes de 32 et 42 ans chez qui, après une semaine de régime sans additifs, trois TPO successifs étaient positifs pour BHA + BHT [56]. Ils sont présents dans des friandises (chewing-gums, chocolats), la dose journalière étant estimée en 1970 aux États-Unis à 2 mg. Les doses susceptibles d'entraîner des symptômes varient entre 10 et 250 mg/j.

4.4.2. Gallate d'octyle (E 311)

Utilisé dans de nombreux aliments dont le beurre de cacahuète, et en cosmétologie, il était en cause chez une anglaise de 49 ans, atopique, souffrant de stomatite avec aphtose depuis dix ans, ayant eu à deux reprises des investigations gastroentérologiques négatives. Des patch-tests pour 62 substances n'étaient positifs que pour le seul octyl-gallate à quatre jours. Après la disparition des symptômes sous régime d'exclusion alimentaire, elle récidiva lors d'un test de provocation « sauvage » au cours d'un repas de Noël [57].

4.5. Texturants

Ils empêchent la liquéfaction d'une préparation : amidons modifiés fluidifiables gardant une consistance stable en présence d'acide, épaississants augmentant la viscosité d'un liquide, gélifiants solidifiant un liquide par la création d'un gel, stabilisants avec maintien de l'état physicochimique. Ils sont souvent issus d'une tradition culinaire centenaire comme le

marc de pomme utilisé au Moyen Âge, les carraghénanes, les gommages.

Ce sont à l'époque moderne les amidons modifiés (E 1404 à E 1451), les alginates (E 400 à E 405), l'agar-agar (E 406), les carraghénanes (E 407), la farine de caroube (E 410), la gomme guar (E 412), la gomme adragante (E 413), la gomme arabique (E 414), la gomme xanthane (E 415), la gomme gellane (E 418), les pectines (E 440), la cellulose et ses dérivés (E 460 à E 466).

4.5.1. Carraghénanes (E 407)

Ce sont des substances gélatineuses, polysaccharides hétérogènes extraites de lichens puis d'algues rouges : *Gigartina* et *Chondrus crispus*. Leurs propriétés épaississantes et gélifiantes sont anciennement connues : *irish moss* pour gélifier le lait dans le district de Carraghen en Irlande, gâteau de « goémon blanc » en Bretagne. Ils sont utilisés dans des desserts lactés, des pâtisseries, des sauces et produits carnés.

Une femme de 26 ans atopique présenta un choc rapide après lavement baryté pour « côlon irritable ». Une allergie au latex éliminée, le prick-test positif au produit du lavement baryté conduisit à réaliser des tests cutanés dissociés pour ses composants. Les tests cutanés et les dosages d'IgE spécifiques incriminaient uniquement les carraghénanes. Un régime d'éviction permit l'amélioration des symptômes digestifs chroniques qui avaient motivé le lavement baryté [58].

4.5.2. Gomme adragante (E 413)

Extraite de la sève de l'astragale, arbuste de la famille des légumineuses, c'est un épaississant et gélifiant (mayonnaise, fromage) ; elle est utilisée aussi dans certains médicaments (pansements dentaires). Responsable de plusieurs cas d'allergie alimentaire immédiate, elle a été la cause d'une « Big Mac Attack » (choc anaphylactique par ingestion d'un hamburger) [59].

4.5.3. Gomme arabique (E 414)

C'est un polysaccharide de haut poids moléculaire produit par des arbres du genre *Acacia*, *Acacia senegal* au Soudan en particulier. Intégrée dans les glaces, sorbets, puddings, bonbons etc., elle entre aussi dans la fabrication d'encre en imprimerie et dans l'industrie textile. Reconnue comme allergène professionnel dans l'asthme des imprimeurs (en lithographie) et chez les potiers, la gomme arabique a été mise en cause chez un homme de 50 ans souffrant d'asthme dans une fabrique de chocolat [60]. Un cas d'allergie alimentaire sévère a été décrit chez l'adulte par Moneret-Vautrin [61].

4.5.4. Propylèneglycol (E 405)

Il s'agit d'une substance très hydrophile épaississante ou gélifiante. En plus de l'alginate de propylèneglycol ou E 405 (pas plus de 2 mg/kg), il existe des alginates de sodium E 401, potassium E 402, ammonium E 403, calcium E 404.

Le propylèneglycol est intégré dans des médicaments, solvants et substances insolubles dans l'eau et en industrie alimentaire dans des laits et crèmes gélifiés, en pâtisserie et biscuiterie.

rie, dans les gommages à mâcher. Il n'y avait pas de démonstration de sensibilisation expérimentale chez l'adulte volontaire dans des études anciennes : Kligman (1966), Marzulli (1973). Si une sensibilisation cutanée est possible (facteur de risque chez l'atopique) avec révélation d'un exanthème par TPO avec des doses de 2 à 15 ml, globalement on peut considérer que cet additif est inoffensif : absence de réactions chez 78 patients à risque y compris chez trois enfants très grands consommateurs de cet additif [62].

4.6. Enzymes

Molécules aux effets technologiques très variables, elles sont indispensables dans la plupart des réactions chimiques par la dégradation des protéines. Produites industriellement, elles entrent dans la fabrication de nombreux aliments, mais sont considérées comme des « auxiliaires technologiques » qui ne sont plus présentes sous leur forme active dans le produit fini, à deux exceptions près : l'invertase (E 1103) et le lysozyme (E 1105), considérés comme des additifs à part entière. Si l'invertase employée en confiserie n'a pas été rapportée comme responsable de réactions d'intolérance, il en va autrement du lysozyme.

4.6.1. Lysozyme

Le lysozyme (Gal d4) est une protéine de 14 kDa du blanc d'œuf de poule représentant 3,5 % du total protéique. Il présente une grande homologie de séquence avec l'alphalactalbumine bovine mais sans épitopes communs. Présent dans des médicaments, c'est un additif alimentaire par ses propriétés enzymatiques bactéricides. En industrie fromagère, on l'utilise pour lutter contre la fermentation butyrique. Le *Clostridium tyrobutyricum*, germe tellurique est un contaminant du lait après que la vache l'ait ingéré dans les pâtures et rejeté dans ses bouses. Il dégrade l'acide lactique en acide butyrique, ce qui entraîne un mauvais goût et une fissuration de la croûte du fromage. En lysant la paroi polysaccharidique de ce micro-organisme, le lysozyme s'oppose à cet inconvénient. On le retrouve dans les fromages à pâte cuite pressée (sauf AOC : Beaufort, Comté), à pâte molle stabilisée jusqu'à 35 mg/100 g [63].

D'abord mis en cause en allergie médicamenteuse (deux décès après injection intramusculaire et sept cas de réactions allergiques après utilisation d'ovule vaginal), il a été reconnu comme allergène professionnel responsable d'asthme chez les ouvriers d'une usine de traitement des œufs. La question de son rôle en tant qu'allergène alimentaire s'est posée. La preuve de sa responsabilité a été apportée dans une population de 52 allergiques à l'œuf : 32 enfants âgés de moins de six ans, 18 âgés de 6 à 14 ans et deux adultes [63]. Tous avaient un TPO positif au blanc d'œuf cru, 18 d'entre eux (35 %) étaient sensibilisés au lysozyme (positivité d'un CAP RAST[®] Pharmacia[®]). Sept patients ont eu un test de provocation au lysozyme. Un TPO est positif à 3 mg, deux TPL sont positifs avec une solution à 1 mg/ml. Le cas d'un nourrisson de 19 mois avec dermatite atopique sans allergie aux protéines du lait de vache est détaillé par les auteurs. Le RAST au blanc d'œuf est fortement positif à 51,2 kU_A/l, le RAST lysozyme est à 8,

5 kU_A/l. Après une amélioration de la dermatite atopique sous régime sans œuf, cet enfant présenta un œdème facial et laryngé après consommation de gruyère [64].

Après une autorisation initiale le 22 mai 1981, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France a donné un avis favorable d'emploi du lysozyme en avril 1986. Par arrêté du 20 octobre 1997 publié au *Journal officiel* du 8 novembre 1997 transposant en droit français la directive 95/2/CE, sa présence doit être mentionnée par le fabricant sous la mention conservateur : lysozyme, ou conservateur E 1105.

4.7. Édulcorants

Ils donnent une saveur sucrée, sans favoriser les caries. Ce sont les polyols, sucres naturels ayant subi une transformation à partir d'amidon, de sirop de glucose ou de cellulose : sorbitol (E 420), mannitol (E 421), isomalt (E 953), maltitol (E 965), lactitol (E 966). Les édulcorants intenses ont une saveur sucrée 300 fois plus forte que celle du saccharose : aspartame (E 951), saccharine (E 954).

Le mannitol (E 421), extrait de mannanes, est un sucre isomère du sorbitol (E 420) très utilisé comme additif alimentaire et médicamenteux. Si les réactions d'allergie au mannitol sont surtout médicamenteuses, sans doute par la quantité importante apportée, un cas exceptionnel d'allergie alimentaire au mannitol « naturel » d'une grenade a été rapporté chez une femme de 32 ans. Après des tests cutanés positifs, le TPO au jus de grenade est positif avec une dose réactogène très faible, estimée à 1 mg. La confirmation d'une réaction réaginique, même s'il ne s'agit pas d'IgE dirigés contre des protéines, fait écrire aux auteurs qu'il faut se méfier de cet additif [65].

4.8. Arômes

Ils sont ajoutés aux aliments pour donner une odeur et/ou un goût, exception faite des goûts acides, salés ou sucrés. Ce sont des arômes naturels ou des arômes de synthèse répartis en six catégories. Leur identification est rarement précisée par le fabricant, tant sur le produit fini qu'après demande médicale en cas de réaction adverse suspectée [25]. Ils sont de plus en plus utilisés dans les aliments et les médicaments, particulièrement chez l'enfant [14].

4.8.1. Vanille et vanilline

Il s'agit d'arômes naturels (vanille extraite de *Vanillia planifolia*) et d'arômes de synthèse (vanilline, éthylvanilline, méthylvanilline). La vanilline à l'arôme identique est moins chère que l'extrait naturel. Le baume du Pérou contient 1,3 % de vanilline. Le rôle aggravant dans la dermatite atopique de l'enfant a été prouvé chez neuf enfants âgés de moins de cinq ans : neuf sur 11 ont un TPO positif [66]. Il s'agit le plus souvent d'une histaminolibération non spécifique, un mécanisme IgE-dépendant restant rare. La sensibilisation est recherchée par prick-test et patch-test. L'allergie est prouvée par la positivité d'un TPO en dose unique avec 50 mg de vanille, et 12,5 mg de vanilline. Le traitement ne repose que sur l'éviction alimen-

taire. Attention aux médicaments et cosmétiques qui contiennent du baume de Pérou.

4.8.2. Arôme banane

Il a été récemment incriminé chez une enfant espagnole de huit ans après traitement par un sirop antibiotique de pénicilline, le Penilivel[®] avec essence de banane. Un angio-œdème évoluant une heure après la première prise alors que deux injections précédentes par voie intramusculaire de Penilivel[®] (sans l'arôme) n'avaient provoqué aucune réaction. Cet enfant présentait aussi un syndrome d'allergie orale de Lessof pour divers légumes et fruits, dont la banane. L'allergie à la banane fut confirmée par le test cutané natif et la positivité de la recherche des IgE spécifiques à 1,25 kU_A/l. Un TPO avec le principe actif antibiotique isolé est négatif. Des immunoblots avec extrait de banane et essence de banane confirment la présence d'IgE spécifiques dans le sérum de l'enfant pour les deux blots. La conclusion des auteurs est de se méfier des arômes naturels ou artificiels de fruits (fraise, pêche, banane), souvent utilisés dans les sirops pédiatriques chez l'enfant atopique et encore plus s'il présente déjà une allergie alimentaire aux fruits [67].

Une autre observation concerne une enfant américaine âgée de trois ans et demi, sans antécédents d'atopie, qui développa une urticaire généralisée après l'ingestion de deux sachets de Farley's Fruit Snacks[®] puis, à une autre occasion, un choc anaphylactique après consommation de gommes artisanales dans un restaurant. Entre-temps, sur une période de six mois, elle avait présenté un érythème facial répété après ingestion de gommes. Si la gélatine et plusieurs vaccins furent positifs en tests cutanés (mais avec des RAST[®] négatifs), la gélatine fut innocentée par TPODACP. Des TPO en ouvert furent positifs pour plusieurs gommes : Haribo Gold Bear[®], Candy Nabisco Gummy Savers[®], Trolli Brite-Crawlers[®], non pour la Farley's Fruit Snacks[®]. Le seul point commun est la présence mentionnée de « natural and artificial flavors », mais il sera impossible d'obtenir des fabricants la composition exacte de ces arômes. La nécessité pour l'industrie de préciser tous les composants d'un aliment devrait s'imposer [68].

On pourrait évoquer un rôle potentiel d'autres substances rajoutées dans les aliments : les caséinates (agents de texture responsables chez l'allergique au lait de vache), la papaïne (agent clarifiant de la bière), l'alpha-amylase (responsable d'asthme professionnel chez le boulanger), la gélatine, les épices, etc. Toutefois, ces substances s'écartent de la définition stricte des additifs.

5. Démarche diagnostique

La démarche diagnostique repose sur un faisceau de preuves. Devant une histoire clinique évocatrice, particulièrement si elle est chronique avec symptomatologie cutanée, l'enquête catégorielle alimentaire établie sur une période d'une à deux semaines, avec l'aide d'un diététicien, est très utile [14]. La consommation d'un additif plus de trois fois par semaine est importante. Les prick-tests et la recherche d'IgE sériques spé-

cifiques ne sont utiles que pour les substances où un mécanisme IgE-dépendant est prouvé (cf. supra). Si l'amélioration des symptômes à l'issue d'un régime d'éviction est significative, la confirmation du diagnostic ne peut reposer que sur le TPO à des doses variables selon l'additif ou la classe d'additifs suspecté(s). Un additif donné a des particularités cliniques, diagnostiques et un régime d'éviction qui lui sont propres.

Le test de provocation est indispensable. Les additifs sont conditionnés en capsule opaque. Déjà soulignée antérieurement [69], l'hétérogénéité dans les techniques employées, tant pour les doses que pour les méthodes, reste encore vraie. Les doses utilisées ne sont pas standardisées, variables en fonction de l'additif, des auteurs et des pays.

Le plus souvent en dose unique, l'additif peut aussi être donné à doses croissantes. On peut utiliser un mélange d'additifs, pour les colorants par exemple (cinq colorants à 2 mg chacun) ou une substance isolée. Une dizaine d'additifs est en général testée : benzoate de sodium (E 211), métabisulfite de sodium (E 223), tartrazine (E 102), érythrosine (E 127), glutamate de sodium (E 621), nitrite de sodium (E 251), acide sorbique (E 200), acide butylhydroxyanisole (E 320) avec un placebo qui est du lactose ou du talc. Le double insu vs placebo est le plus démonstratif [22], mais reste lourd à mettre en œuvre. Certains auteurs, dont Asero, augmentent encore la sensibilité du test (mais aussi sa complexité pratique) en le répétant à plusieurs reprises à quelques jours d'intervalle [19]. Un protocole effectué à domicile pour limiter cette lourdeur avec des TPODACP sur 12 jours, utilisant trois préparations sous forme liquide, a été proposé par des auteurs anglais chez l'enfant pour les colorants artificiels de couleur jaune [70].

Les résultats de ces TPODACP minimisent toujours la réalité des intolérances aux additifs allégués par les patients. Pour l'enfant, on peut se référer en pratique à l'ouvrage de Rancé et Bidat [71] où sont détaillées les doses et la progression des principaux additifs.

6. Conclusion

En 1996, le titre d'une revue générale sur l'intolérance aux additifs évoquait la difficulté d'appréhender le sujet : « Intolérance aux additifs alimentaires chez l'enfant : mythe ou réalité ? » [1]. En 2004, que reste-t-il de l'allergie aux additifs alimentaires ? C'est très certainement une réalité, bien étayée chez l'adulte, mais plus difficile à prouver en pratique courante chez l'enfant en raison de la lourdeur des explorations à mettre en œuvre. La connaissance des mécanismes physiopathologiques reste encore très floue et, à l'exception de quelques substances particulières où la démarche diagnostique est calquée sur celle de l'exploration générale de l'allergie alimentaire, seuls les tests de provocation sont capables d'affirmer le diagnostic. La prévalence est faible chez l'adulte comme chez l'enfant par rapport à l'allergie alimentaire IgE-dépendante dont les cas sont quotidiens pour le « pédiatre-allergologue » et fréquents pour le « pédiatre-généraliste ». Si les additifs à mécanisme réaginique en cause chez l'adulte, colorants en particulier, ne sont pas apparus en pédiatrie, la question peut se poser

de savoir si les arômes sont le futur de cette partie de l'allergologie pédiatrique.

Malgré la tendance actuelle, dans les civilisations occidentales, du retour à la nature, pouvant déboucher au maximum sur « l'orthorexie nerveuse », nouveau trouble du comportement alimentaire décrit par les nutritionnistes, où la crainte de toute contamination des aliments (colorants et conservateurs compris) touche à la psychiatrie, les avantages qu'apporte en termes de protection anti-infectieuse la préservation des aliments par les additifs sont largement supérieurs aux réactions d'intolérance. Même la récente théorie hygiéniste ne justifie pas une alimentation sans ces substances, inoffensives en général et, pour la plupart des sujets, sans danger.

Références

- [1] Dutau G, Rancé F, Fejji S, Juchet A, Brémont F, Nouilhan P. Intolérance aux additifs alimentaires chez l'enfant : mythe ou réalité. *Rev Fr Allergol* 1996;36:129–42.
- [2] Dutau G. Additifs. In: Dutau G, editor. *Le dictionnaire des allergènes*. 3^e éd. Paris: Phase 5; 2002. p. 12–3.
- [3] Moneret-Vautrin DA, André C. Allergie et intolérance aux additifs. In: Moneret-Vautrin DA, André C, editors. *Immunopathologie de l'allergie alimentaire et fausses allergies alimentaires*. 1^{re} éd. Paris: Masson; 1983. p. 181–202.
- [4] Young E, Patel S, Stoneham M, Rona R, Wilkinson JD. The prevalence of reactions to food additives in a survey population. *J R Coll Physicians Lond* 1987;21:241–7.
- [5] Niestijl Jansen JJ, Kardinaal AFM, Huijbers G, Vlieg-Boerstra BJ, Martens BPM, Ockhuizen T. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:446–56.
- [6] Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, Ehlers I, Reimann S, Hantke T, et al. Prevalence of adverse reactions to food in Germany – a population study. *Allergy* 2004;59:338–45.
- [7] Fuglsang G. Prevalence of intolerance to food additives among Danish school children. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4:123–9.
- [8] Brugman E, Meulmeester JF, Spee-van der Wekke A, Beuker RJ, Radder JJ, Verloove-Vanhorick SP. Prevalence of self-reported food hypersensitivity among school children in the Netherlands. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:577–81.
- [9] Lemerdy P, Moneret-Vautrin DA, Rancé F, Kanny G, Parisot L. Prévalence des allergies alimentaires chez l'enfant et l'adulte. *Alim'inter* 2003; 8(1):5–9.
- [10] Fuglsang G, Madsen G, Halcken S, Jorgensen S, Ostergaard PA, Osterballe O. Adverse reactions to food additives in children with atopic symptoms. *Allergy* 1994;49:31–7.
- [11] Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigations of 330 patients. *Br J Dermatol* 1981;104:369–81.
- [12] Zuberbier T, Pfrommer C, Specht K, Vieths S, Bastl-Bormann R, Worm M, et al. Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:343–8.
- [13] Ehlers I, Niggemann B, Binder C, Zuberbier T. Role of nonallergic sensitivity reactions in children with chronic urticaria. *Allergy* 1998;53: 1074–7.
- [14] Moneret-Vautrin DA. Urticaires chroniques d'origine alimentaire. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130(Suppl 1):35–42.
- [15] Worm M, Ehlers I, Sterry W, Zuberbier T. Clinical relevance of food additives in adult patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2000;30:407–14.
- [16] Weber RW, Hoffman M, Raine DA, Nelson HS. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, nonazo dyes, and preservatives in a population of perennial asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:32–7.
- [17] Pacor ML, Di Lorenzo G, Martinelli N, Mansueto P, Rini GB, Corrocher R. Monosodium benzoate hypersensitivity in subject with persistent rhinitis. *Allergy* 2004;59:192–7.
- [18] Asero R. Food additives intolerance : a possible cause of persistent rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:937–8.
- [19] Asero R. Multiple intolerance to food additives. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:531–2.
- [20] Asero R. Persistent rhinitis induced by benzoate intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:197.
- [21] Warner JO. Food and behaviour. Allergy, intolerance or aversion. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4:112–6.
- [22] Wüthrich B. Adverses reactions to food additives. *Ann Allergy* 1993;71: 379–84.
- [23] Worm M, Vieth W, Ehlers I, Sterry W, Zuberbier T. Increased leukotriene production by food additives in patients with atopic dermatitis and proven food intolerance. *Clin Exp Allergy* 2001;31:265–73.
- [24] Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R. Efficacy of leukotrien receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1607–14.
- [25] Taylor SL, Dormedy ES. Flavorings and colorings. *Allergy* 1998;53 (Suppl 46):80–2.
- [26] Dutau G. Colorants. In: Dutau G, editor. *Le dictionnaire des allergènes*. 3^e éd. Paris: Phase 5; 2002. p. 61–2.
- [27] Van Bever HP, Docx M, Stevens WJ. Food and food additives in severe atopic dermatitis. *Allergy* 1989;4:588–94.
- [28] Devlin J, David TJ. Tartrazine in atopic eczema. *Arch Dis Child* 1992; 67:709–11.
- [29] Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini, Tursi A. Suspected tartrazine-induced acute urticaria-angioedema is only rarely reproducible by oral challenge. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1725–9.
- [30] Asero R. A strange case of « tuna allergy ». *Allergy* 1998;53:816–7.
- [31] Gross PA, Lance K, Whitlock RJ, Blume RS. Additive allergy: allergic gastroenteritis due to yellow dye #6. *Ann Intern Med* 1989;111:87–8.
- [32] Bergner T, Bernhard P, Ring J. Anaphylactoid reaction to the coloring agent erythrosine in an antiallergic drug. *ACI International* 1989;1:177–9.
- [33] Nish WA, Whisman BA, Goetz DW, Ramirez DA. Anaphylaxis to annatto dye; a case report. *Ann Allergy* 1991;66:129–31.
- [34] Badwin JL. Popsicle induced anaphylaxis due to carmine dye allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:415–9.
- [35] Kägi MK. Campari-Orange[®] anaphylaxis due to carmine allergy. *Lancet* 1994;344:60–1.
- [36] Beaudoin E. Food anaphylaxis following ingestion of carmine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:427–30.
- [37] Wüthrich B. Anaphylactic reactions to ingested carmine (E 120). *Allergy* 1997;52:1133–7.
- [38] Chung K. Identification of carmine allergens among three carmine allergy patients. *Allergy* 2001;56:73–7.
- [39] Park GR. Anaphylactic shock resulting from casualty stimulation. *J R Army Med Corps* 1981;127:85–6.
- [40] Asero S. Occupational asthma and food allergy due to carmine. *Allergy* 1998;53:897–901.
- [41] Lucas CD, Hallagan JB, Taylor SL. The role of natural color additives in food allergy. *Adv Food Nutr Res* 2001;43:195–216.
- [42] Tabar-Purroy AI, Alvarez-Puebla MJ, Acero-Sainz S, Garcia-Figueroa BE, Echechipia-Madoz S, Olaguibel-Rivera JM, et al. Carmine (E 120) induced occupational asthma revisited. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:415–9.
- [43] Vandenplas O, Caroyer JM, Binard-van Cangh F, Delwiche JP, Symoens F, Nolard N. Occupational asthma caused by a natural food colorant derived from *Monascus ruber*. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:103–9.
- [44] Wigger-Albert W, Bauer A, Hipler UC, Elsner P. Anaphylaxis due to *Monascus purpureus*-fermented rice (red yeast rice). *Allergy* 1999;54: 1241–2.
- [45] Blaise A, Cabanis JC, Kanny G, Moneret-Vautrin DA. Les sulfites en question. *Alim'inter* 1999;4(19):19–26.

- [46] Simon RA. Update on sulfite sensitivity. *Allergy* 1998;53(Suppl 46):78–9.
- [47] Rancé F. Intolérance aux sulfites. *Alim'inter* 1999;4(19):15–20.
- [48] Drouet M, Sabbah A, Desprez S, Favreau AM, Jouault C, Poupin C. Régime d'éviction des sulfites et métabisulfites. *Alim'inter* 1999;4(18):35–6.
- [49] Anibarro B, Caballero T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM. Asthma with sulfite intolerance in children. A blocking study with cyanocobalamin. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:103–9.
- [50] Asero R. Chronic generalized pruritus caused by nitrate intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1110–1.
- [51] Asero R. Nitrate intolerance. *Allergy* 2000;55:678–9.
- [52] Pétrus M, Bonaz S, Causse E, Micheau P, Rhabbour M, Netter JC, et al. Une étude clinico-immunologique de 16 cas d'intolérance aux benzoates de l'enfant. *Allerg Immunol* 1997;30:36–8.
- [53] Woods RK, Weiner JM, Thien F, Abramson M, Haydn Walters E. The effects of monosodium glutamate in adults with asthma who perceive themselves to be monosodium glutamate-intolerant. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:752–62.
- [54] Yang WH, Drouin MA, Herbert M, Mao Y, Karsh J. The monosodium glutamate symptom complex. Assessment in a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:762–71.
- [55] Stevenson DD. Monosodium glutamate and asthma. *J Nutr* 2000;130 (Suppl 4):1067s–1073s.
- [56] Goodmann DL, McDonnell JT, Nelson HS. Chronic urticaria exacerbated by the antioxidant food preservatives, butylated hydroxyanisole (BHA) and butylated hydroxytoluene (BHT). *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:570–5.
- [57] Pemberton M, Yeoman CM, Clark A, Craig GT, Franklin CD, Gawkrödger DJ. Allergy to octyl gallate causing stomatitis. *Br Dent J* 1993;175:106–8.
- [58] Tarlo SM, Dolovitch J, Listgarten C. Anaphylaxis to carrageenan: a pseudolatex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:933–6.
- [59] Dannof D, Lincon L, Thomson DMP. Big Mac attack. *N Engl J Med* 1978;298:1095–6.
- [60] Fötisch K. IgE antibodies specific for carbohydrates in a patient allergic to gum arabic (*Acacia senegal*). *Allergy* 1998;53:1043–51.
- [61] Moneret-Vautrin D, Kanny G, Faller JP, Levan D, Kohler C. Severe anaphylactic shock with heart arrest caused by coffee and gum arabic, potentialised by beta-blocking eye drops. *Rev Med Interne* 1993;14:107–11.
- [62] Moneret-Vautrin DA. Risque de sensibilisation et de réactivité clinique au propylène glycol. *Alim'inter* 1999;4(19):17–9.
- [63] Allergènes alimentaires. Lysozyme. *Alim'inter* 2001;6(1):17–8.
- [64] Frémont S, Kanny G, Nicolas JP, Moneret-Vautrin DA. Prevalence of lysozyme sensitization in a egg-allergic population. *Allergy* 2004;59:192–7.
- [65] Hedge V, Mahesh PA, Venkatesh YP. Anaphylaxis caused by mannitol in pomegranate (*Punica granatum*). *ACI International* 2002;14:37–9.
- [66] Kanny G, Hatahet R, Moneret-Vautrin DA. Allergy and intolerance to flavouring agents in atopic dermatitis in young children. *Allerg Immunol* 1994;26:204–10.
- [67] Matheu V, Zapatero L, Alcazar M, Martinez-Molero MI, Baeza ML. IgE-mediated reaction to a banana-flavored drug additive. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1202–3.
- [68] Scurlock AM, Althage KA, Christie L, Wesley-Burks A, Jones SM. Anaphylaxis after ingestion of gummy bears. *J Allergy Clin Immunol* 2002;10:936.
- [69] Dutau G. Tests de provocation aux colorants alimentaires et aux additifs en pathologie infantile. In: XIV^e journée parisienne d'immuno-allergologie infantile. Paris: Ifra; 1986. p. 51–5.
- [70] Wilson N, Scoot A. A double-blind assessment of additive intolerance in children using a 12-day challenge period at home. *Clin Exp Allergy* 1989;19:267–72.
- [71] Rancé F, Bidat E. Additifs. In: Rancé F, Bidat E, editors. *Allergie alimentaire chez l'enfant. Médecine et hygiène (Genève) et médecine et Enfance (Paris)*. 2000. p. 133–51.