

Article original

Urticaire chronique par allergie alimentaire au nickel

Chronic urticaria due to nickel food allergy

A. Stoltz, C. Sauvage, C. Lamblin, F. Bolard, B. Wallaert *

Unité de diagnostic et prévention des allergies alimentaires et médicamenteuses, service de pneumologie et immuno-allergologie, centre de soins de la mucoviscidose adulte, clinique des maladies respiratoires, hôpital Albert-Calmette, CHRU de Lille, boulevard du Professeur-Leclercq, 59037 Lille cedex, France

Reçu le 6 juin 2002 ; accepté le 12 février 2003

Résumé

L'allergie de contact au nickel est une affection fréquente, bien connue, à médiation lymphocytaire T. La notion de manifestations systémiques et en particulier d'urticaire, déclenchées par le nickel contenu dans l'alimentation, reste extrêmement débattue.

Objectifs. – Le but de notre travail était de démontrer par test de provocation orale (TPO) au nickel et efficacité du régime d'éviction, l'existence réelle d'urticaire chronique, déclenchée et pérennisée par le nickel contenu dans l'alimentation.

Patients et méthodes. – Nous avons étudié 21 patients présentant une urticaire chronique « idiopathique ». Le patch-test au sulfate de nickel était positif dans 100 % des cas. Un TPO au pidolate de nickel (avec une dose cumulée de 6,9 mg de nickel) vs placebo était réalisé.

Résultats. – Le TPO était positif chez 15 patients. Trois types de réactions ont été individualisés : une réaction immédiate, neuf réactions semi-retardées et cinq réactions retardées. Le régime d'éviction a été efficace pour 11 patients, avec dans neuf cas un arrêt complet du traitement médicamenteux. Quatre patientes portaient des prothèses dentaires métalliques dont l'ablation en association avec le régime d'éviction, a été nécessaire et efficace dans deux cas. Le TPO était négatif pour les six autres patientes. Deux d'entre elles présentaient des manifestations de type prurit cutané ou gêne laryngée, sans lésion d'urticaire dès la première dose de placebo.

Conclusion. – Nos résultats suggèrent d'évoquer l'hypothèse d'une allergie alimentaire au nickel en cas d'urticaire chronique qui ne fait pas sa preuve.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Allergic contact dermatitis due to nickel is a common and well-known disorder, mediated by T-lymphocytes. The existence of systemic manifestations, especially urticaria due to the nickel contained in food remains a matter of strong debate. The aim of the present study was to demonstrate by a positive placebo-controlled oral challenge test (PCOCT) followed by the disappearance of symptoms after a low nickel diet the existence of true urticaria triggered by nickel contained in food, resulting in chronic urticaria. We studied 21 patients suffering from chronic idiopathic urticaria; all of them had a positive nickel sulfate patch test. A PCOCT with oral nickel pidolate (cumulative dose, 6.9 mg nickel) was performed in each subject. Fifteen of the 21 patients had a positive PCOCT. We observed three different types of response: one immediate response, nine intermediate responses and five delayed responses. A low nickel diet was effective in 11 patients, and drug treatment was stopped completely in nine of them. In addition, removal of a metallic dental prosthesis plus a nickel-avoidance diet in four cases led to a successful result in two of them. The PCOCT was negative in the six other patients; cutaneous itching or laryngeal discomfort without urticaria occurred after the first dose of placebo in two of them. Given these results, we recommend that a diagnosis of nickel-induced food allergy be considered in patients with chronic urticaria if the etiology remains unknown.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie alimentaire ; Nickel ; Test de provocation oral au nickel vs placebo ; Régime pauvre en nickel ; Urticaire chronique

Keywords : Chronic urticaria; Nickel; Food allergy; Placebo-controlled oral challenge test; Low nickel diet

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : bwallaert@nordnet.fr (B. Wallaert).

1. Introduction

L'allergie de contact au nickel est une affection fréquente et bien connue à médiation lymphocytaire T. La notion de manifestations systémiques et en particulier d'urticaire, déclenchées par le nickel contenu dans l'alimentation, reste en revanche extrêmement débattue.

L'urticaire est une affection commune : 15 à 25 % des sujets présentent au moins une crise dans leur vie [1–5]. La chronicité — forme clinique définie arbitrairement lorsque la symptomatologie évolue de façon quotidienne ou presque, depuis au moins six semaines — concerne 10 à 25 % des sujets atteints d'urticaire [1,4] et le diagnostic d'urticaire chronique idiopathique est posé dans 30 à 80 % des cas [3,5–7]. L'urticaire chronique est le symptôme extra-digestif le plus fréquemment rencontré dans l'allergie alimentaire chez l'adulte [8].

Le but de ce travail était de démontrer par test de provocation orale (TPO) au nickel et efficacité du régime d'éviction la réalité d'urticaire chronique, déclenchée et pérennisée par le nickel contenu dans l'alimentation chez des patients présentant une urticaire chronique dite idiopathique et un eczéma de contact au nickel.

2. Patients et méthodes

2.1. Patients

La population étudiée comportait 21 patients — un homme et 20 femmes —, d'âge médian 33 ans (minimum 17 ans – maximum 66 ans), présentant une urticaire chronique dite idiopathique (dont l'étiologie n'était pas connue) et des antécédents d'eczéma de contact au nickel. Sept d'entre eux présentaient une poussée d'urticaire par mois, dix une poussée par semaine et quatre une poussée par jour et ce depuis plus de six mois. Huit de ces patients étaient atopiques (au moins un *prick-test* cutané positif aux pneumallergènes) ; quatre patients avaient des IgE totales élevées de façon isolée et les neuf autres ne présentaient pas de terrain atopique. Quatre patients portaient des prothèses dentaires métalliques. La moitié des sujets avait une alimentation riche ou enrichie secondairement en nickel (consommation régulière d'aliments riches en nickel, [Tableau 1](#)). Le *patch-test* au sulfate de nickel était positif dans 100 % des cas.

2.2. Méthodes

Nous avons réalisé chez ces 21 patients un test de provocation orale (TPO) au pidolate de nickel (avec une dose totale cumulée de 6,9 mg de nickel) vs placebo, selon le protocole suivant : utilisation de pidolate de nickel à la concentration de 16,5 % de nickel et soluble dans l'eau à 20 °C ; le patient est à jeun, perfusé, allongé et a arrêté tout traitement antihistaminique ou corticoïde depuis une semaine. Des doses croissantes de pidolate de nickel vs placebo (dilués dans un verre

Tableau 1

Exemples de concentration de nickel dans certains aliments. D'après Brun R., réf [9]

Aliments /Boissons ^a	Taux de nickel (mg/kg)
Légumes/Fruits	
Pommes de Terre	0,1–0,2
Pois	0,35
Carottes	0,15–0,3
Choux	0,2
Oignons	0,15
Radis	0,1
Navets	0,2
Haricots	0,45
Tomates	0,2
Bettes	0,25
Fraises	0,75
Pommes	0,2
Rhubarbe	0,15
Cerises	0,25
Citrons	0,2
Céréales et dérivés	
Farine fleur	≤ 0,05
Farine blanche	0,25
Farine complète	0,5
Son	1,25
Riz blanc poli	0,1
Riz complet	1,25
Pain blanc	1,0
Pain mi-blanc	1,0
Pain complet	1,25
Pain seigle	1,5
Brioche	1,7
Produits laitiers	
Yaourt nature	≤ 0,05
Yaourt au citron	≤ 0,05
Yaourt aux fruits	≤ 0,05
Lait condensé	≤ 0,05
Lait en poudre	≤ 0,05
Boissons	
Vin Blanc Vaudois	≤ 0,05
Vin Rosé de Provence	≤ 0,05
Bourgogne rouge	≤ 0,05
Bordeaux St- Estèphe	≤ 0,05
Bordeaux St- Émilien	≤ 0,05
Bordeaux Margaux	≤ 0,05
Bière bouteille	≤ 0,05
Bière pression	≤ 0,05
Coca	≤ 0,05
Eau du robinet	≤ 0,05
Viandes/Poissons	
Boeuf	1,0
Veau	0,5
Porc	0,6
Saucisse	0,5
Filets de Perche	0,5
Filets de Carrelet	0,75
Truite	0,75
Conserves	
Confitures	
Framboise	0,4

Aliments /Boissons ^a	Taux de nickel (mg/kg)
Orange	0,1
Abricot	0,1
Cerise	0,3
Concentrés de tomate	1,5
Boîtes de conserves	
Ananas	0,2
Abricot	0,1
Petits pois n° 1	0,7
Petits pois n° 2	0,5
Haricots verts	0,5
Épinards	0,4

^a Aliments et boissons non cuits

d'eau), sont ingérées toutes les demi-heures (Tableau 2). La surveillance clinique (pouls, tension artérielle, débit expiratoire de pointe (DEP), aspect cutanéomuqueux) était effectuée en fonction de la symptomatologie.

En cas de positivité du TPO au nickel, un régime d'éviction du nickel était proposé en association avec des recommandations culinaires (batterie de cuisine en verre, grès, aluminium, bois ou émaillée, nécessité de jeter les premiers litres d'eau du robinet du matin, d'éviter les aliments en conserves métalliques, de ne pas cuisiner d'aliments acides dans des ustensiles en inox) et ce pendant un à deux mois [9,10]. L'intérêt et les buts de ce régime n'étaient pas d'éliminer totalement le nickel de l'alimentation, mais d'éviter les pics d'apport en nickel. Ces régimes pauvres en nickel ont fait l'objet de nombreuses études dans les dermatoses allergiques à ce métal et améliorent nettement les symptômes dans de nombreux cas [11–14].

3. Résultats

Le TPO était positif chez 15 patients dont 14 femmes et un homme, d'âge médian 36 ans (minimum 20 ans – maximum 66 ans). Vingt pour cent d'entre eux présentaient de l'urticaire une fois par jour en moyenne, 47 % évaluaient les poussées à une fois par semaine environ et 33 % plutôt à une fois par mois.

Trois types de réactions ont été individualisés parmi les patients :

- une réaction immédiate avec poussée d'urticaire survenue moins de deux heures après la fin du test ;
- neuf réactions semi-retardées avec poussée d'urticaire survenue plus de deux heures et moins de huit heures après la fin du test ;

Tableau 2
Progression des doses du test de provocation orale au nickel

	Pidolate de nickel (mg)	Nickel (mg)
Dose n° 1	1	0,15
Dose n° 2	4	0,6
Dose n° 3	16	2,4
Dose n° 4	25	3,75
Dose totale cumulée	46	6,9

- cinq réactions retardées avec poussée d'urticaire survenue plus de huit heures et jusqu'à 24 heures après la fin du test.

Il y avait autant de patients atopiques (40 %) que de patients non atopiques et 20 % des patients avaient des IgE totales élevées de façon isolée. Huit de ces 15 patients relaient une alimentation riche en nickel.

Le régime d'éviction a été efficace pour 11 patients sur 15, avec pour neuf d'entre eux un arrêt complet du traitement médicamenteux antihistaminique. Quatre patientes portaient des prothèses dentaires métalliques : l'ablation de ces prothèses, en association avec le régime d'éviction, a été nécessaire et efficace pour deux d'entre elles. Pour l'une des deux autres patientes, le régime d'éviction seul était suffisant ; pour la quatrième patiente, l'efficacité du régime d'éviction était moins nette ; la pertinence de l'ablation de la prothèse dentaire métallique reste à discuter.

Le TPO était négatif pour les six autres patientes, d'âge médian 27 ans, (minimum 17 ans – maximum 37 ans). Parmi elles, deux présentaient un terrain atopique, trois étaient non atopiques et la dernière avait une élévation isolée des IgE sériques totales. Trois de ces six patientes avaient un régime alimentaire riche en nickel.

Deux des six patientes ont présenté des manifestations de type prurit cutané ou gêne laryngée, sans lésions d'urticaire, sans aucune manifestation cutanée objective et avec des paramètres de surveillance (pouls, tension, DEP) parfaitement normaux et stables, dès la première dose de placebo.

4. Discussion

Le nickel est le quatrième métal le plus utilisé au monde. C'est un allergène puissant, ubiquitaire et un carcinogène prouvé. C'est également un oligo-élément essentiel pour l'organisme, dont les carences sont graves. La dose quotidienne de nickel ingéré se situe idéalement entre 100 et 300 µg/jour, mais peut varier de 100 à 800 µg selon les habitudes alimentaires [10,15].

La présence de nickel dans la nourriture est due à deux facteurs principaux : l'absorption par les plantes (dont certaines concentrent jusqu'à 1000 fois le taux retrouvé habituellement dans le sol) [9] et la contamination secondaire des aliments par l'utilisation d'ustensiles en acier inoxydable, pour leur préparation, cuisson, conservation, transformation [9,10] et ce d'autant plus que ces derniers sont plus acides [9]. Associée à la libération de nickel dans l'eau de boisson par les systèmes de robinetteries ou les bouilloires électriques, cette contamination secondaire pourrait accroître la dose quotidienne de nickel ingéré de 1 mg [9,10,14,16,17]. L'absorption digestive du nickel dissout dans l'eau peut-être jusqu'à 25 fois plus importante que celle du nickel présent dans les aliments [15,16].

La plupart des aliments contiennent moins de 0,5 mg de nickel par kilogramme de poids [15–17]. Les denrées les plus riches, c'est-à-dire celles comportant une concentration en nickel supérieure à 1 mg/kg, sont principalement le cacao (de

8 à 12,5 mg/kg de poids frais), le soja et ses dérivés, les légumineuses, les fruits secs [10], les farines — en fait, moins une farine est raffinée, plus elle contient de nickel et le même phénomène est observé pour le riz [9]. La viande et le poisson sont également relativement riches en nickel et ceci d'autant plus que l'âge des animaux augmente [9]. Les produits laitiers et les boissons sont plutôt pauvres en nickel. Les margarines contiennent des quantités de nickel élevées, puisque celui-ci est utilisé comme catalyseur dans l'hydrogénation commerciale [10].

La notion de manifestations systémiques et en particulier d'urticaire, par allergie au nickel apporté par l'alimentation est pourtant controversée et leur fréquence probablement sous-estimée : en effet, hormis les quelques cas rapportés dans la littérature [16,18,19], d'autres patients ont également présenté des poussées d'urticaire, après ingestion de nickel dans le cadre d'études incluant des TPO à ce métal [11,12,20–24].

Le TPO au nickel est effectué avec des doses totales de nickel relativement élevées, en général supérieures à 5 mg (6,9 mg de nickel dans notre étude). Il est rarement positif aux plus faibles doses et cette positivité augmente avec les doses croissantes de nickel [14,16]. Sa pertinence clinique — en cas de positivité — peut donc être discutée [16], mais ces doses élevées sont pourtant nécessaires puisque, ni la quantité exacte de nickel ingéré transporté jusqu'aux cellules cibles de la peau, ni les mécanismes de transport, ne sont connus. De même, l'absorption gastro-intestinale présente des variations inter- et intra-individuelles considérables [14].

Dans notre étude, les patients présentant une urticaire chronique ont tous bénéficié d'un TPO au nickel en simple insu et non pas en double insu vs placebo, ce qui ne permet pas de tirer des conclusions définitives. Toutefois, l'efficacité du régime d'éviction alimentaire reste un argument majeur en faveur du rôle du nickel dans la genèse de l'urticaire chronique.

La réalisation de TPO au nickel pose également un problème éthique. Le nickel présente une toxicité qui dépend des propriétés physicochimiques et de la concentration de chacun de ses composés et de la voie d'exposition. Il est considéré comme un carcinogène puissant (cancer primitif de l'ethmoïde et des sinus de la face et cancer bronchique primitif chez l'homme), principalement sous ses formes les moins solubles et de façon plus controversée sous formes solubles, dans le cadre d'expositions professionnelles et principalement par inhalation à des concentrations élevées [15,25]. Cependant, la co-exposition à d'autres agents cancérigènes est aussi à prendre en compte (arsenic, hydrocarbures aromatiques, aide sulfurique, tabac) et il n'existe pas de preuves chez l'homme ou par les expérimentations animales, de l'existence de cancers dus à une exposition orale ou cutanée au nickel [25]. En outre, le pidolate de nickel est couramment utilisé dans l'oligothérapie. Sa toxicité aiguë est évaluée — par voie orale sur le rat — avec une DL 50 à 525 mg/kg. La dose totale employée pour le TPO au nickel est de 46 mg de pidolate de nickel soit 6,9 mg de nickel, pour

chaque patient. Ces données nous confortent donc dans l'innocuité de ce test.

Enfin, des variations individuelles dans les réactions cutanées aux *patch-tests* existent [26]. De ce fait, il est important lors d'une histoire typique d'eczéma de contact au nickel avec un *patch-test* au nickel négatif, de tester à nouveau le patient, afin de pouvoir poser un diagnostic certain.

5. Conclusion

Il faut donc penser à l'allergie alimentaire au nickel devant une urticaire chronique non étiquetée et savoir la rechercher et la suspecter devant une symptomatologie d'eczéma de contact au nickel — confirmée par un *patch-test* au nickel positif —, des habitudes alimentaires favorisant des pics d'apports en nickel importants dans l'alimentation et l'existence de prothèses métalliques, en particulier dentaires, contenant du nickel. La preuve est apportée par un TPO au nickel positif. Ce TPO devrait idéalement être précédé d'un régime d'éviction du Nickel pendant trois semaines au moins, qui s'il est efficace, est suivi d'un TPO au nickel vs placebo [27,28]. Le traitement repose sur l'éviction du nickel de l'alimentation : recommandations culinaires, batterie de cuisine adaptée et régime d'éviction.

Références

- [1] Greaves Malcolm W. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995;332:1767–71.
- [2] Greaves Malcom W, Sabroe Ruth A. ABC of allergies: Allergy and the skin. I-Urticaria *BMJ, Clinical Review* 1998;316:1147–50.
- [3] Grosshans E, Lachapelle JM, Castelain PY. Allergies cutanées d'origine humorale. 3^e édition. In: Charpin J, Vervloet D, editors. *Allergologie*. Flammarion Éditions; 1992. p. 589–93.
- [4] Sharma Jasdeep K, Miller Rob. Chronic urticaria: Review of the Literature. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 1999;3:221–7.
- [5] Sibbald RG, Cheema Amarjit S, Lozinski A, Tarlo S. Chronic urticaria: evaluation of the role of physical, Immunologic, and Other Contributory Factors. *International Journal of Dermatology* 1991;30:381–6.
- [6] Armstrong Jack II L, Stafford Chester T. Chronic idiopathic urticaria: a satisfactory outcome. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology* 1999;83:95–8.
- [7] Sayag J, Signoret R, Rossat MD, Ferre G, Sayag M, Ramananbe A. GERU. Étude rétrospective de 400 cas d'urticaire. *Allergie et Immunologie* 1988;20:116–23.
- [8] Moneret-Vautrin DA. Allergies alimentaires et fausses allergies alimentaires. 3^e édition. In: Charpin J, Vervloet D, editors. *Allergologie*. Flammarion Éditions; 1992. p. 349–63.
- [9] Brun R. Nickel dans les aliments et eczéma de contact. *Dermatologica* 1979;159:365–70.
- [10] Schollhammer M, Guillet MH, Guillet G. Nickel et peau. *Ann Dermatol Venerol* 1994;121:338–45.
- [11] Antico A, Soana R. Chronic allergic-like dermatopathies in nickel-sensitive patients. Results of dietary restrictions and challenge with Nickel salts. *Allergy and Asthma Proc* 1999;20:235–42.
- [12] Kaaber K, Veien NK, Tjell JC. Low nickel diet in the treatment of patients with chronic nickel dermatitis. *Br J Dermatol* 1978;98:197–201.

- [13] Veien NK, Hattel T, Laurberg G. Low nickel diet: An open, prospective trial. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:1002–7.
- [14] Veien NK. Ingested food in systemic allergic contact dermatitis. *Clinics in Dermatology* 1997;15:547–55.
- [15] Barceloux Donald G. Nickel. *Clinical Toxicology* 1999;37:239–58.
- [16] Abeck D, Traenckner I, Steinkraus V, Vieluf D, Ring J. Chronic Urticaria due to nickel intake. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1993;73:438–9.
- [17] Nielsen Gitte D, Soderberg Ulla, Jorgensen Poul J, Douglas M, Templeton, Soren N, Rasmussen, Klaus E, Andersen, et al. Absorption and retention of nickel from drinking water in relation to food intake and nickel sensitivity. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1999;154:67–75.
- [18] Espana A, Alonso ML, Soria C, et al. Chronic urticaria after implantation of two nickel-containing dental prostheses in a nickel-allergic patient. *Contact Derm* 1989;21:204–5.
- [19] Fernandez-Redondo V, Gomez-Centeno P, Toribio J. Chronic urticaria from a dental bridge. *Contact Derm* 1998;38:178.
- [20] Boscolo P, Andreassi M, Sabbioni E, Reale M, Conti P, Amerio P, et al. Systemic effects of ingested nickel on the immune system of nickel sensitised women. *Life Sci* 1999;64:1485–91.
- [21] Christensen OB, Beckstead Jay H, Daniels Troy E, Maibach Howard I. Pathogenesis of orally Induced flare-up reactions at Old patch Sites in Nickel Allergy. *Acta Derm Venereol* 1985;65:298–304.
- [22] Gawkrödger DJ, Fell GS, Hunter JAA. Nickel dermatitis: the reaction to oral nickel challenge. *Br J Dermatol* 1986;115:33–8.
- [23] Veien NK, Svejgaard E, Menné T. In vitro lymphocyte transformation to nickel: a study of nickel-sensitive patients before and after epicutaneous and oral challenge with nickel. *Acta Dermatovener* 1979;59:447–51.
- [24] Veien-N K, Christiansen AH, Svejgaard E, Kaaber K. Antibodies against nickel-albumin in rabbits and man. *Contact Derm* 1979;5:378–82.
- [25] Nickel Producers Environmental Research Association (NiPERA). Available from: URL: http://www.nipera.org/effects_high_level.cfm.
- [26] Hindsen M, Bruze M, Christensen OB. Individual Variation in Nickel Patch Test Reactivity. *American Journal of Contact Dermatitis* 1999;10:62–7.
- [27] Ortolani C, Ispano M. Foods and chronic urticaria. *Clinical Reviews in Allergy* 1993;325–45.
- [28] Ortolani C, Vighi G. Mechanisms in adverse reactions to food. Definition of adverse reaction to food. *Allergy* 1995;50:47–51.