

Intolérance aux additifs alimentaires chez l'enfant : mythe ou réalité ?

G. DUTAU, F. RANCÉ, S. FEJJI, A. JUCHET, F. BRÉMONT, P. NOUILHAN

RÉSUMÉ

Bien qu'elles ne soient pas fréquentes, les intolérances aux additifs ne sont pas des affections mythiques. Dans la population générale leur prévalence se situe aux alentours de 1 p. cent, et même moins pour certains auteurs. En revanche, les réactions adverses aux additifs sont plus fréquentes dans les populations d'atopiques. Les colorants artificiels et naturels, les sulfites, le nitrite de sodium, les benzoates et l'acide benzoïque, certains arômes et des gomme végétales ont été incriminés avec des preuves suffisantes. La description de maladies professionnelles avec les colorants (rouge de cochenille, certains colorants artificiels, l'annato, la gomme guar, etc.) est l'une des preuves les plus probantes pour confirmer la réalité de ces réactions adverses.

SUMMARY

Intolerance to food additives in children: myth or reality?

Although uncommon, intolerance to food additives is not a mythical disease. It has a prevalence in the general population of about 1 per cent, or even lower for certain authors. In contrast, adverse reactions to additives are more frequent in atopic populations. Artificial and natural colorants, sulphites, sodium nitrite, benzoates and benzoic acid, certain flavourings and vegetable gums have been incriminated with sufficient evidence. The description of occupational diseases related to colourants (cochineal red, certain artificial colourants, annato, guar gum, etc.) is one of the most convincing elements in favour of the reality of these adverse reactions.

Le libellé de la question, « *Intolérance aux additifs alimentaires. Mythe ou réalité* » donnerait à penser que celui ou ceux qui l'ont posée ne sont pas intimement convaincus de la véracité de tous les faits, cliniques ou biologiques, rapportés depuis les premières publications qui concernaient surtout les colorants et principalement la tartrazine [1, 3], ou bien qu'ils se font les interprètes des doutes qu'éprouvent les pédiatres ou les allergologues à ce sujet. De fait, l'expérience pra-

tique que l'on peut avoir de ces situations et la lecture de la littérature récente peuvent alimenter ces doutes : un tri doit être fait entre les symptômes réellement dus (ou favorisés) par l'ingestion d'additifs et les troubles subjectifs qui leur sont trop souvent imputés. À preuve, le travail de K.P. Dawson et coll. [4] qui, sur la base de 100 questionnaires remplis par les familles d'enfants asthmatiques, constatent que 46 p. cent des parents modifient l'alimentation de leur enfant, pensant

Unité des Maladies Respiratoires et Allergiques de l'Enfant et de l'Adolescent, Hôpital Purpan, pl. du Docteur-Baylac, 31059 TOULOUSE Cedex.

Présenté à la 23^e Journée Parisienne d'Immuno-Allergologie Infantile, 18 novembre 1995.

Tirés à part : Dr G. Dutau (même adresse).

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** (2), 129-142.

améliorer leur asthme. Il s'agit presque toujours d'une éviction des produits lactés, des œufs ou des additifs, décidée au sein de la famille ou sous l'influence des médias. En fait, avant de stigmatiser globalement les additifs, il faut bien se rendre compte que cette terminologie regroupe un très grand nombre de substances ayant seulement en commun une large définition : ce sont des « substances chimiques (soit non nutritives, soit nutritives, soit fabriquées par synthèse, soit isolées par extraction) dont l'apport dans l'aliment ne peut et ne doit être qu'exceptionnel sous l'emprise de nécessité et sous réserve d'une autorisation administrative, prise sur avis des Hautes Assemblées d'Hygiène et de Médecine » [5].

DÉFINITION ET CLASSIFICATION DES ADDITIFS

Selon Newberne et Conner [6], il existe 1 500 à 3 000 additifs alimentaires et auxiliaires de fabrication. Les additifs sont répertoriés sur des listes tenues à jour par les pays ou communautés de pays, CEE pour l'Europe, FDA pour les États-Unis. Dans ce dernier pays, si l'expérience clinique pour les additifs les plus anciens et les examens toxicologiques pour les nouvelles substances ont prouvé leur innocuité, ces substances sont placées sur une liste dite « GRAS » pour « Generally Recognized As Safe » [7, 8]. Peu d'ouvrages spécialisés mis à jour périodiquement donnent des informations sur la composition des aliments et sur les dispositions législatives [9]. Mais, dans tous les pays, les études portent beaucoup plus sur les risques oncogéniques et mutagéniques que sur les effets secondaires allergiques, de sorte qu'un additif déjà placé sur ces listes peut se révéler avoir des effets adverses immunologiques ou non-immunologiques.

D.A. Moneret-Vautrin et G. Kanny [10] donnent la liste des additifs directs et des auxiliaires de fabrication qui doivent être intégrés dans cette revue. Parmi les premiers, les plus courants : sont les colorants, les conservateurs, les antioxydants, les stabilisants, les gélifiants, les agents liants et épaississants, les arômes, les releveurs de goût et les édulcorants. Les levures et les enzymes sont venues s'ajouter à cette liste. R.C. Weber [11] fournit une liste assez comparable où apparaissent les principales substances considérées actuellement comme ayant des effets adverses reconnus dans le domaine allergologique (tableau I). Pour les auxiliaires de fabrication, il existe plusieurs possibilités [10] qui rendent compte de l'évolution des technologies dans l'industrie alimentaire : contamination par des solvants lors de l'extraction, résines, agents d'épluchage, etc. De plus, la pres-

TABLEAU I. – Les différentes classes d'additifs alimentaires (d'après R.W. Weber, 11)

Classes d'additifs	Principaux additifs en cause
Conservateurs (antimicrobiens)	Benzoate de sodium Acide hydroxybenzoïque Parabens Acide sorbique et sorbates
Antioxydants	Bisulfites Métabisulfites Butyl-hydroxy-toluène (BHT) Butyl-hydroxy-anisole (BHA) Tocophérols Gallates
Colorants	
Azoïques	Tartrazine (E 102, FD&C 5) Jaune orangé S (Sunset Yellow, FD&C 6)
Non azoïques	Érythrosine (E 127, FD&C red 3)
Chlorophylles	Indigotine (E 132, FD&C blue 2)
Émulsifiants et stabilisants	Acide éthylène diamine tétraacétique (EDTA) Gomme arabique
Gélatines	Gomme adragante Alginate
Arômes et édulcorants	Vanille Saccharine Aspartam Glutamate de sodium
Contaminants	Toxines Amines biogènes

sion médiatique et la mode expliquent l'augmentation de la consommation de certaines substances, en particulier les arômes [10], qui doivent être placés sous surveillance.

L'étude de la composition des médicaments à plusieurs années d'intervalle témoigne de certaines évolutions dans l'utilisation des additifs et des colorants. Ainsi, la comparaison entre deux enquêtes effectuées à partir du Vidal par D.A. Moneret-Vautrin en 1978 [5] et par notre groupe en 1984 [12] montre que le nombre de médicaments contenant de la tartrazine (E102) avait chuté de 470 à 39, alors que le nombre de ceux qui contenaient de l'érythrosine (E127) est passé de 177 à 240 [5, 12]. Une étude récente faite au Royaume-Uni [13] sur 2 204 médicaments révèle la présence de 419 différents additifs et confirme les observations faites en France : parmi ces additifs, 52 sont des colorants et des conservateurs ; la tartrazine est passée au quatrième rang des colorants médicamenteux, tandis que les première et seconde places sont occupées par l'érythrosine et le jaune orangé S (Sunset Yellow ou E110). Il faut également citer l'étude de Kumar et coll. [14] qui, sur 102 solutions ou sirops d'utilisation courante dénombrent 52 édulcorants (glucose, fructose,

sorbitol, mais aussi cerise, citron et vanille), 21 colorants différents (red dye n° 40 et jaune orangé S) et 8 conservateurs (benzoate de sodium, méthylparaben). Dans le même temps, plusieurs études montrent que la consommation d'eau plate est démodée (72,5 % des enfants préscolaires et 50 % des écoliers n'en boivent jamais), remplacés par les « *softs drinks* » ou autres « *squashes* » [15]. Les effets de ces boissons à base de fruits concentrés ou simplement aromatisés, en général reconstituées avec de l'eau, sont des douleurs abdominales, de la diarrhée, des troubles de l'appétit, voire une hypotrophie connues sous le vocable de « *Squash drinking syndrome* » [16] ; leurs effets adverses sensibilisants ou autres n'ont pas encore été étudiés (tableau I).

DES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES INCERTAINES

La prévalence des réactions adverses aux additifs est mal connue, mais il est probable qu'elle est surestimée. Pour D.A. Moneret-Vautrin et C. André [17] elle se situerait entre 0,03 et 0,15 p. cent dans la population européenne, tous âges confondus. En fait, il convient de distinguer les véritables études épidémiologiques portant sur la population générale et celles qui sont effectuées dans les populations de patients atopiques plus ou moins sélectionnées.

Études épidémiologiques de la population générale

E. Young et coll. [18] ont mené une large enquête qui avait pour objectif d'estimer la prévalence de l'intolérance aux additifs perçue par la population en se basant sur des questionnaires adressés à 30 000 personnes représentant 10 p. cent des habitants de la région de Wycombe (Royaume-Uni). Dans un second temps, ces résultats furent comparés à ceux des tests de provocation effectués chez des volontaires ayant répondu positivement au questionnaire. Le taux de réponses global fut de 62 p. cent, parmi lesquels 7,5 p. cent des personnes déclaraient avoir des symptômes indésirables après l'ingestion de colorants. Un entretien fut accepté par 53 p. cent des répondants et il apparut que 10 p. cent avaient mal interprété leurs symptômes. Finalement, 132 personnes acceptèrent de subir des tests de provocation par voie orale avec un mélange d'additifs contenus dans des capsules opaques, contre placebo, et seules 3 personnes eurent des réactions objectives. Dans 2 cas il s'agissait de l'annato, un colorant jaune extrait des graines d'un arbre, *Bixa*

orellana, et dans le troisième d'un colorant azoïque et d'un antioxydant chez le même sujet. Il en résulte finalement un taux de prévalence très faible, compris entre 0,026 et 0,040 p. cent [18]. On notera que dans la même population (Wycombe) et avec la même technique, ce groupe a étudié la prévalence de l'allergie alimentaire documentée par des tests de provocation positifs : elle est de 1,4 à 1,8 p. cent, par conséquent beaucoup plus élevée que celle des additifs [19]. L'une des objections principales que l'on peut faire au travail de Young et coll. est qu'il est loin d'être exhaustif eu égard à la multiplicité des additifs pouvant avoir des effets adverses.

Des résultats différents ont été obtenus par J.J. Niestijl Janssen et coll. [20] dans la population hollandaise. L'objectif de l'étude était d'apprécier la prévalence des réactions adverses aux aliments (sans distinguer intolérance et allergie), à l'aide d'un protocole comparable : questionnaires adressés à 1 483 personnes tirées au sort sur 150 000 figurant sur les registres de 5 municipalités de la région d'Utrecht, puis tests de provocation en double aveugle chez les personnes volontaires ayant répondu positivement au questionnaire. Douze sujets sur 1 483 eurent un test de provocation positif soit 0,8 p. cent de la population mais, en faisant intervenir plusieurs éléments de pondération, les calculs statistiques permettent d'estimer à 2,4 p. cent la prévalence des réactions adverses aux aliments [20]. Il est à noter que sur les 12 tests de provocation positifs, 4 au moins le sont aux additifs (sulfites, menthol, vanilline + acide benzoïque, tartrazine) ce qui permettrait d'estimer autour de 1,5 p. cent la prévalence de l'intolérance aux additifs.

Études épidémiologiques dans les populations atopiques

En revanche, il existe de très nombreuses études épidémiologiques effectuées dans des groupes sélectionnés de patients atopiques souffrant d'asthme, d'urticaire, de rhinite ou d'eczéma, symptômes associés ou non à une intolérance à l'aspirine. Ces études sont soit ponctuelles, faites en général sur de petits effectifs, soit beaucoup plus larges multicentriques ou non.

Études ponctuelles

– *Urticaire chronique*. L'étude la plus ancienne est celle de Juhlin [21] : elle estime entre 30 et 50 p. cent le nombre des patients qui réagissent à un ou plusieurs additifs alimentaires. Plus récemment, dans une étude d'ensemble portant sur 226 enfants âgés de moins de 14 ans, Volonakis et coll. [22] impliquent les additifs alimentaires dans

2,6 p. cent des cas, après les facteurs physiques (6,2 %), infectieux (4,4 %) et alimentaires (4 %), mais devant les pneumallergènes (2,2 %) et les médicaments (1,8 %). Des chiffres beaucoup plus importants sont rapportés par Supramanian et coll. [23] : dans leur population d'enfants atteints d'urticaire et/ou d'angiodème 42 p. cent ont des tests de provocation oraux en double aveugle positifs aux additifs.

– *Eczéma atopique*. Parmi les nombreuses études qui tentent d'évaluer le rôle des additifs et surtout celui des colorants alimentaires au cours de l'eczéma atopique sévère du nourrisson et de l'enfant, on peut citer celles de Van Bever [24] et de Devlin et David [25].

• Van Bever et coll. [24] ont effectué des tests de provocation oraux en double aveugle chez 25 enfants âgés en moyenne de 3 ans et demi et souffrant de dermatite atopique sévère depuis l'âge de 6 mois et demi. Ils furent testés avec l'œuf, le lait, le soja, le blé et plusieurs additifs (tartrazine, benzoate de sodium, glutamate de sodium, métabisulfite de sodium, acide acétyl salicylique et tyramine). Les tests de provocation étaient effectués après deux semaines de régime élémentaire afin d'améliorer leurs symptômes et de faire disparaître les lésions d'eczéma actif. Sur les 6 enfants testés avec des additifs, le nombre de réponses positives fut de 4 pour l'acide acétyl salicylique, de 3 pour le benzoate de sodium, 2 pour la tartrazine, le glutamate et les métabisulfites, et de 1 pour la tyramine. Aucun résultat positif ne fut noté pour le placebo.

• En revanche, dans un autre travail très documenté de Devlin et David [25], basé sur la réalisation de trois TPODA à la tartrazine contre placebo sur une période de 6 semaines, un seul patient sur 12 pourrait avoir une intolérance à ce colorant ! Les auteurs n'excluent pas que d'autres additifs puissent être en cause mais, pour le savoir, en utilisant la technique qu'ils proposent, ils auraient dû hospitaliser les enfants pendant 60 semaines supplémentaires...

– *Asthme*. Au cours de l'asthme, les estimations sont très disparates selon les publications et les additifs considérés. Pour Weber [26], l'ingestion de colorants ou d'additifs entraîne une bronchoconstriction chez 2 p. cent des asthmatiques. Un asthme aux sulfites existe chez 5 à 10 p. cent des asthmatiques [27, 28]. Par ailleurs, 4 à 6 p. cent des patients atteints d'asthme à l'aspirine auraient également une intolérance à la tartrazine [28]. Chez l'enfant, les résultats sont très variables : si pour Rachelefsky et coll. [29] 28 p. cent des enfants asthmatiques ont une réponse positive aux tests oraux à l'aspirine, ce pourcentage est très faible (1 %) pour Vedanthan et coll. [30].

Études multicentriques ou plus larges

Une étude multicentrique de Fuglsang et coll. [31] a été conduite en deux phases successives. Tout d'abord, 472 enfants atopiques vus consécutivement pour asthme, dermatite atopique, rhinite allergique et/ou urticaire ont bénéficié d'un test de provocation « ouvert » après 2 semaines d'éviction des additifs qui devaient être ultérieurement testés. Un breuvage permettait de dissoudre les additifs (colorants, conservateurs, acide citrique et arômes) utilisés à deux doses, faible et forte (10 fois supérieure). Sur les 335 patients qui terminèrent l'étude, le test « ouvert » fut positif chez 23 d'entre eux, soit 7 %. Dans un second temps, 16 de ces 23 patients furent soumis à un test en double aveugle : 6 eurent une réaction positive, ce qui réduit à 2 p. cent l'incidence de l'intolérance aux additifs testés dans cette population pédiatrique. Les auteurs indiquent que le risque le plus élevé fut observé au cours de l'eczéma [31].

Le même auteur avait effectué un travail un peu antérieur [32] chez des enfants sélectionnés comme atopiques à partir des réponses à 4 274 questionnaires adressés aux familles de la municipalité de Viborg (Danemark). Le test de provocation « ouvert » est positif chez 17 sur 173 enfants atopiques (soit 9,8 %) et négatif chez les 98 témoins. Les symptômes furent une exacerbation d'eczéma chez 13 enfants, une urticaire aiguë chez 3, et des troubles gastro-intestinaux pour le dernier. Treize de ces 17 patients eurent ensuite un test de provocation en double aveugle : 6 réponses positives furent enregistrées, 5 pour les colorants de synthèse et 1 pour l'acide citrique. Au Danemark, la prévalence de l'intolérance aux additifs testés est donc estimée entre 1 et 2 p. cent chez les enfants atopiques [32].

Conclusions

La prévalence de l'intolérance aux additifs semble nettement inférieure à 1 p. cent dans la population générale. Elle est au moins égale à 2 p. cent chez les atopiques. Toutefois, ces estimations ne tiennent pas compte de tous les additifs disponibles ou récemment utilisés.

LES ADDITIFS RESPONSABLES DE SYMPTÔMES

Il est indispensable d'analyser les symptômes induits par la prise d'additifs ou d'auxiliaires de fabrication en fonction de chaque classe répertoriée. Les observations anciennes ne doivent pas

être minimisées car, si l'on observe une diminution de la fréquence des réactions adverses aux additifs incriminés, cette évolution peut être due à un changement d'additif sous la pression des cliniciens allergologues. Le cas de la tartrazine illustre bien cette évolution. Toutefois, on ne doit retenir que les cas suffisamment documentés.

Colorants

En plus de 20 ans, des preuves suffisantes ont été accumulées pour incriminer plusieurs colorants de synthèse ou naturels. Parmi les colorants azoïques et non azoïques, les plus fréquemment en cause sont (ou étaient) la tartrazine (E102), l'érythrosine (E127), le jaune orangé S (E110), le bleu patenté V (E131), l'amarante (E123). L'utilisation de l'amarante et la tartrazine étant interdite dans certains pays, on ne devrait plus les trouver dans les aliments, les boissons ou les médicaments. Il a été également décrit des réactions adverses aux colorants naturels, le rouge de cochenille (E120) ou acide carminique [33] et l'annato [18, 34].

Les symptômes sont cutanéomuqueux et respiratoires ; quelques cas de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes ont été décrits avec la tartrazine, le bleu patenté V, l'annato [5, 21, 35, 37]. Un cas d'anaphylaxie à l'annato a été rapporté chez un adulte qui avait consommé un produit diététique aux céréales qui était coloré : l'annato avait été probablement contaminé par les protéines allergisantes de la graine de *Bixa orellana* d'où est extrait ce colorant [34].

Le pourcentage des réactions croisées entre aspirine et tartrazine chez les patients ayant une intolérance à l'aspirine est controversé. Stevenson et coll. [36], ne recommandent pas une éviction de la tartrazine chez les patients ayant un asthme ou une urticaire, sensibles ou non à l'aspirine. Les deux caractéristiques trouvées par ces auteurs chez les patients qui ont des réactions adverses à ces deux additifs sont une plus grande instabilité de l'asthme et une plus grande dépendance du traitement de fond [36].

Il est possible que la fréquence de l'intolérance ait été surestimée au cours des années 80. On peut penser que les pédiatres n'adressent que très rarement les patients suspects et que le message « éviction des colorants » est maintenant passé dans le domaine public. Toutefois, l'intolérance aux colorants n'est pas un mythe comme en témoignent les cas observés en milieu professionnel [33, 38].

- En Espagne, une étude faite chez 9 employés d'une manufacture de rouge de cochenille [33], préparé à partir du corps séché des femelles de l'insecte *Dactylopius coccus* var. *Costa* montre que trois d'entre elles ont des troubles respiratoires au

travail, rhinite et/ou asthme, l'une ayant dû arrêter son activité pour asthme professionnel. Toutes trois ont des prick-tests positifs. Le test de provocation réaliste montre une réponse immédiate chez l'employée atteinte d'asthme professionnel ; cette patiente a des IgE spécifiques dirigées contre le rouge de cochenille et l'insecte *Dactylopius coccus*. L'allergène principal est une protéine de 10 à 30 kilodaltons [33].

- En Suède, une enquête comportant interrogatoire, prick-tests et patch-tests, dosage d'IgE sériques chez 1 142 employées d'une usine textile utilisant des colorants a montré que 10 des 162 ouvrières exposées (soit 6 %) avaient des symptômes respiratoires au travail [38]. Une allergie aux colorants fut détectée chez 5 d'entre elles ; elles étaient exposées aux colorants depuis un an ou davantage. Quatre avaient des IgE sériques spécifiques dirigées contre les colorants utilisés (Remazol® black B, marine blue GG, gold yellow RNI, brilliant orange FR, brilliant yellow 4GL). Cette étude devait également permettre de détecter 7 cas de dermatite atopique et 3 d'urticaire avec œdème de Quincke : dans un seul cas, le patch-test était positif à un colorant azoïque (Basic red 46) [38].

Les mécanismes des intolérances sont variés, action sur le métabolisme de l'acide arachidonique, stimulation de neurones activateurs dans le système nerveux central, comme, dans l'article référencé ci-dessus, hypersensibilité IgE-dépendante. Celle-ci a pu être montrée dans plusieurs cas pour la tartrazine, l'érythrosine, le jaune orangé S et les colorants azoïques déjà cités [5, 33, 38, 39].

Antioxydants

Dans cette catégorie d'additifs, le butylhydroxyanisole, le butylhydroxytoluène et les sulfites peuvent surtout être en cause.

Butylhydroxyanisole (BHA) et butylhydroxytoluène (BHT)

Le BHA (E 320) et le BHT (E 321) sont des antioxydants impliqués dans quelques cas d'urticaire chronique isolément ou en association avec d'autres additifs [3, 10, 40]. Ils sont également la cause de dermites de contact [41]. Après celui de D.A. Moneret-Vautrin et R. Razafimahefa [42], le travail de Goodman et coll. [43] apporte la preuve qu'ils sont capables d'exacerber une urticaire chronique chez deux adultes de 32 et 42 ans : après exclusion très stricte des additifs et colorants grâce à un régime élémentaire d'une semaine, ces patients furent testés en double aveugle avec BHA + BHT, BHA seul, tartrazine,

aspirine, benzoates, acétaminophène et placebo. Les TPODA furent très nettement positifs au bout de 1 à 6 heures pour BHA/BHT, trois fois chez le premier patient et deux fois chez le second ; le placebo était trois fois négatif chez chacun d'eux, ainsi que la tartrazine et les benzoates ; le patient n° 1 présentait une intolérance associée à l'aspirine et à l'acétaminophène [43].

Ces conservateurs sont présents dans de nombreux aliments, beaucoup de friandises (chewing-gums, chocolats), des produits cosmétiques et des médicaments pour éviter l'oxydation des acides gras insaturés [42, 43]. En 1970, aux États-Unis, on estimait à 2 mg la dose journalière de BHT consommée par personne, mais les quantités absorbées ont considérablement augmenté en raison de la multiplication des aliments industriels placés sous emballages. Les doses susceptibles d'entraîner des symptômes cutanés varient entre 10 et 250 mg (in [42]). L'incidence exacte des accidents qu'ils induisent n'est pas connue [43].

Sulfites

Depuis une dizaine d'années, les réactions adverses aux sulfites ont donné lieu à de nombreux travaux, mais les publications pédiatriques sont rares. L'anhydride sulfureux (E 220) et les sulfites (E 221 à 226) sont utilisés comme conservateurs alimentaires depuis très longtemps, en particulier par les Romains pour la conservation du vin [44]. Les sources de sulfites sont extrêmement nombreuses : aliments (crustacés, crevettes, poissons séchés, salades), boissons (vins, alcools, bière, sodas à l'orange), médicaments (certains corticoïdes, la plupart des aminosides, de nombreux sirops, gélules et des solutés à usage ORL) [45, 47]. En France, aucun bronchodilatateur ne contient de sulfite sauf le Dyspné-Inhal® [47].

Il ressort de l'analyse des principales revues de la littérature que la prévalence de l'intolérance aux sulfites est mal connue dans la population générale. Pour Bush et coll. [46] elle serait faible, mais Maria et coll. [47] font remarquer que, sur 250 réactions adverses, 6 décès seraient imputables à l'ingestion d'aliments contenant des sulfites. En revanche, la prévalence de cette intolérance est assez élevée chez les asthmatiques : 3 à 10 p. cent au cours de l'asthme extrinsèque, 20 p. cent au cours du syndrome de Fernand-Widal [46, 47].

À notre connaissance, il n'existe en asthmologie pédiatrique que trois publications mettant en cause les sulfites [48, 50] :

- Dans l'étude de Towns et coll. [48], 19 sur 29 enfants (soit 66 %) atteints d'asthme cortico-dépendant ont des tests de provocation positifs après ingestion de métabisulfites en solution

acide, alors qu'aucun patient ne réagit à l'additif contenu dans des capsules, ce qui est conforme à plusieurs publications de la littérature (in [46], in [47]).

- Sanz et coll. [49] ont également étudié des enfants atteints d'asthme cortico-dépendant : un seul sur 20 avait une anamnèse qui faisait suspecter une intolérance aux sulfites, mais les tests de provocation oraux étaient positifs 6 fois, soit dans 20 p. cent des cas. Dans notre Unité, nous avons observé 3 cas d'intolérance aux sulfites : l'un d'entre eux concernait une fille âgée de 15 ans atteinte de syndrome de Fernand-Widal qui développa un choc anaphylactique après pulvérisation d'un soluté nasal contenant des sulfites.

- L'équipe sud-africaine de Steinman et coll. [50] a testé 37 enfants asthmatiques qui recevaient un jus de pomme additionné de dioxyde de soufre et étaient comparés à 22 enfants asthmatiques n'absorbant que le jus de pomme. Dans le premier groupe, ils ont observé une baisse du VEMS de plus de 10 p. cent chez 16 patients (soit 43,2 %) alors qu'aucun enfant ne réagissait ainsi dans le groupe témoin ($p = 0,0016$). Une chute du VEMS de 20 p. cent (ou plus) était même enregistrée chez 8 enfants du premier groupe ($p = 0,039$). Dans cette étude, les filles sont plus sensibles à l'ingestion de SO₂ que les garçons. L'obstruction bronchique apparaît 5 à 30 minutes après le test de provocation. Dans la mesure où les doses utilisées sont de l'ordre de celles contenues dans les boissons que les enfants consomment fréquemment, ces auteurs recommandent l'éviction quasi systématique des sulfites chez l'enfant asthmatique [50].

Les mécanismes physiopathologiques font intervenir une stimulation des récepteurs bronchiques sensibles à l'irritation par l'anhydride sulfureux, un déficit en sulfite-oxydase, un blocage de la cyclo-oxygénase comme pour l'asthme à l'aspirine [51] empêchant la dégradation de l'acide arachidonique et/ou accélération de sa transformation en dérivés eicosanoïdes. Une sensibilisation IgE-dépendante a pu être démontrée, mais elle est rare [52].

Conservateurs

L'acide benzoïque (E 210) et les benzoates de sodium (E 211), de potassium (E 212) et de calcium (E 213) sont utilisés dans l'industrie alimentaire pour retarder la croissance de nombreux champignons (*Saccharomyces*, *Aspergillus*, *Penicillium*) et de quelques bactéries [44]. Ils sont également présents dans les boissons type soda : plusieurs observations faites au cours des années 80 incriminent les benzoates contenus dans les boissons gazeuses à l'orange [45], mais leur

nombre est réduit. Dans un travail portant sur 18 patients, Moneret-Vautrin et coll. [42] recherchent une intolérance à 9 conservateurs : sur les 165 tests effectués, un seul cas d'intolérance aux benzoates est observé, tandis que 23 tests sont positifs à d'autres conservateurs. Les symptômes de l'intolérance à l'acide benzoïque et aux benzoates sont surtout cutanés, plus accessoirement respiratoires ou digestifs. Un cas d'accident anaphylactoïde per-anesthésique a été décrit chez l'adulte [53]. Les mécanismes retenus sont ceux des pseudo-allergies alimentaires.

Nous avons pu colliger 14 observations d'intolérance aux benzoates documentées par un test de provocation oral en simple aveugle chez des enfants ayant une urticaire chronique [54] : il s'agissait de 7 garçons et 7 filles, âgés de 2 ans et 9 mois à 13 ans et demi, qui ont présenté des symptômes urticariens au cours du test de provocation. Le bilan d'urticaire montrait dans 7 cas un régime riche en histamine ou en aliments histamino-libérateurs, riche en colorants (2 cas), une allergie au sulfamethoxazole-triméthoprim (1 cas), une intolérance aux parabens (1 cas) et une allergie alimentaire vraie aux crustacés (1 cas). Ainsi, chez la plupart de nos patients, l'intolérance aux benzoates n'était pas isolée [54].

Dans cette classe d'additifs, les nitrites peuvent être responsables de migraines, de troubles gastro-intestinaux et surtout d'éruptions urticariennes [55]. L'acide sorbique contenu dans des salades peut entraîner une urticaire de contact péri-orale [56]. Pradalier et coll. [57] décrivent deux observations d'aphtose buccale récidivante par consommation fréquente d'aliments contenant de l'acide citrique : le test de provocation labial est positif et les lésions s'améliorent nettement ou disparaissent après éviction de l'acide citrique [57].

Arômes

Le rôle des arômes est probablement appelé à augmenter en Allergologie pédiatrique. Ce sont des substances destinées à être ajoutées aux denrées alimentaires pour leur donner une odeur, un goût, ou une odeur et un goût à l'exception des substances ayant un goût sucré, acide ou salé (décret du 11 avril 1991 issu de la Directive CEE n° 88/388) [9].

La CEE distingue les arômes en six catégories :

« 1. Les substances aromatisantes naturelles, chimiquement définies, sont obtenues par des procédés physiques (y compris la distillation et l'extraction au solvant), soit par des procédés enzymatiques ou microbiologiques, à partir d'une matière première d'origine végétale ou animale, prise en l'état ou ayant subi une transformation en vue de sa

consommation humaine. La vente au public de certaines huiles essentielles est réservée aux pharmaciens (par exemple : absinthe, armoise, cèdre, etc.) ;

2. Les substances aromatisantes identiques aux substances naturelles sont obtenues par synthèse chimique ou isolées par des procédés chimiques ;

3. Les substances aromatisantes artificielles sont des substances chimiquement définies, obtenues par synthèse chimique. Voisine de la précédente, cette catégorie comporte des substances dont la composition n'est pas fixe.

4. Les préparations aromatisantes sont des substances autres que les substances, obtenues dans les mêmes conditions que celles-ci : leur composition chimique peut ne pas être constante.

5. Les arômes de transformation sont obtenus par chauffage à 180°C pendant une période n'excédant pas 15 minutes d'un mélange d'ingrédients ayant ou non des propriétés aromatisantes.

6. L'arôme de fumée est un extrait de fumée utilisé dans les procédés traditionnels de fumaison des denrées alimentaires » (in [9]).

La dénomination « arôme renforcé » signifie que le produit résulte du mélange entre une préparation aromatisante et des substances aromatisantes identiques aux substances naturelles, mais qui ne sont pas identiques à la substance aromatisante naturelle.

Les arômes sont de plus en plus souvent utilisés dans l'alimentation mais leur identification est rarement indiquée de façon claire sur les emballages. Le travail récent de Kanny et coll. [58] met en cause certains arômes tels la vanille, la vanilline et le baume du Pérou (dans la composition duquel entrent l'acide benzoïque, des cinnamates, des essences de conifères et la vanille) au cours de l'eczéma atopique de l'enfant. En effet, 9 patients sur 11, âgés de moins de 5 ans, fort consommateurs de vanille et de vanilline ont eu un test de provocation oral positif à ces substances avec exacerbation de la dermatite atopique en 2 à 36 heures. Des éléments en faveur d'une sensibilisation IgE-dépendante ou de type semi-retardé étaient présents dans plusieurs cas pour la vanille, la vanilline ou ces deux arômes ; l'histamino-libération était positive dans un cas (vanille, vanilline), les prick-tests dans un autre et les patch-tests dans deux autres cas [58]. Dans notre Unité, nous avons pu également détecter deux cas de ce type au cours de l'année écoulée avec amélioration de la situation clinique après éviction [59].

Édulcorants

L'aspartame (L-aspartyl-L-phényl-alanine méthyl ester) est l'édulcorant le plus largement utilisé dans le monde depuis 1981 puisqu'il est pré-

sent dans plus de 5 000 produits. Des réactions adverses de type allergique ont été décrites, dont deux cas d'urticaire reproductibles au cours d'un TPODA [60], mais le nombre des réactions d'allergie alléguées est apparu suffisamment important pour justifier des enquêtes sur une grande échelle [61, 62].

– M.M. Garriga et coll. [61] ont colligé 61 cas de réactions adverses à l'aspartame pendant 36 mois, de juillet 1986 à février 1989 et ont pu finalement explorer 12 patients en simple et double aveugle avec des doses allant jusqu'à 2 grammes. Aucune réaction adverse n'a pu être reproduite.

– L'étude multicentrique de R. Gehe et coll. [62], en double aveugle contre placebo, n'a permis de recruter que 21 sujets qui ont été testés ensuite à doses progressives avec l'aspartame (de 50 à 600 mg) et aussi avec ses métabolites, aspartyl-phénylalanine dikétopipérazine et bêta-aspartame : 4 cas d'urticaire et/ou d'angio-œdème ont été détectés, 2 dans le groupe « aspartam » et 2 dans le groupe « placebo ». Il en résulte que les symptômes de type allergique après consommation d'aspartame ne sont guère reproductibles au cours des tests de provocation. Il n'en va pas de même pour la saccharine ou sulfimide benzoïque de sodium qui est sensibilisante (in [10]).

Releveurs de goût

Dans cette catégorie d'additifs, le principal agent en cause est le glutamate de sodium qui a été considéré comme responsable du « syndrome du restaurant chinois » [63, 64]. Également décrit, mais exceptionnellement, chez le jeune enfant [65], il se manifeste par des symptômes divers : paresthésies, sensation de chaleur et congestion cervico-faciale, céphalées, palpitations, hypertension, malaise général, douleurs épigastriques, vomissements, troubles de la conscience.

Des crises d'asthme parfois sévères ont été rapportées [63]. Pour évaluer le rôle éventuel des glutamates dans l'asthme, D.A. Moneret-Vautrin [66] a effectué une étude sur 30 patients, atteints d'asthme allergique (7 cas), d'asthme « intrinsèque » avec intolérance à l'aspirine (15 cas) et d'asthme intrinsèque avec intolérances associées à l'aspirine, à l'alcool ou aux additifs (8 cas) : deux patients atteints d'asthme intrinsèque ont eu un bronchospasme modéré 4 à 12 heures après l'ingestion de 2,5 grammes de glutamate contre placebo au cours d'un test ouvert.

Le glutamate monosodique a été longtemps considéré comme le principal responsable du « syndrome du restaurant chinois ». C'est l'un des additifs les plus largement utilisés au monde puisqu'il est présent dans de nombreux aliments végétaux (céréales, champignons, tomates) ou

d'origine animale en particulier les fromages fermentés. En Europe, la quantité moyenne consommée par jour est de 0,35 grammes, mais elle est beaucoup plus élevée dans les pays asiatiques (1 à 3 grammes). En fait, plusieurs auteurs ont insisté sur le rôle d'autres ingrédients contenus dans les plats consommés au restaurant chinois : tyramine, aliments riches en histamine ou histamino-libérateurs, alcools, sulfites, etc. De plus, les réactions adverses survenant en général dans les restaurants sont très polymorphes allant de l'allergie alimentaire vraie IgE-dépendante, pouvant mettre la vie en danger, aux intolérances aux colorants en passant par les intoxications alimentaires, de sorte que le terme générique de « syndromes du restaurant » proposé par G.A. Setticone paraît préférable [67, 69].

Les mécanismes du « syndrome du restaurant chinois » induits pas le glutamate de sodium sont probablement nombreux (in [10, 63]). Il peut perturber la neurotransmission non seulement au niveau des neurones glutaminergiques, mais aussi des neurones GABA-ergiques car l'acide glutamique est le précurseur de l'acide gamma-aminobutyrique. Un travail récent [70] fait intervenir le monoxyde d'azote (NO) : le glutamate endogène se fixe à un récepteur cellulaire puis, sous l'action d'une enzyme, la NO-synthase, il y a production de NO à partir de l'arginine. Vasodilatation et spasme du muscle lisse bronchique sont deux des principaux effets du NO et il est postulé que le glutamate exogène pourrait, comme le glutamate endogène, induire certains syndromes du restaurant et/ou des crises d'asthme [70]. Du fait de la transformation rapide des nitrites en NO, les mêmes auteurs pensent qu'il y aurait là une explication au syndrome du « hot-dog headache » [70]. Les explications plausibles de l'action délétère du glutamate monosodique sont nombreuses : en tant que précurseur de l'acétylcholine il pourrait à des fortes doses, supérieures à 8 grammes, en augmenter la synthèse, ce qui favoriserait l'apparition de crises d'asthme (in [10]).

Autres additifs

La complexité croissante des procédés de fabrication et de conservation alimentaires rend compte de nouvelles possibilités de réactions adverses ou d'allergie aux agents de texture, aux stabilisants et aux auxiliaires de fabrication. Bien que les observations décrites ne concernent à notre connaissance que les adultes, des cas semblables sont possibles chez les enfants.

Épaississants et gélifiants

Parmi les additifs de ce groupe figurent les pectines, l'agar-agar extrait d'algues marines dont les

algues rouges *Rhodopodiacees*, les carrhagénates, la gomme arabique extraite d'un acacia africain (*Acacia vereke*) et la gomme adragante obtenue à partir de la sève d'arbustes asiatiques du genre *Astragalus*. On a décrit des cas d'allergies aux gommes arabique et adragante à type d'angio-œdème et anaphylaxie à la gomme arabique (in [10, 44]).

La survenue de maladies professionnelles chez les travailleurs exposés démontre la réalité de leurs risques potentiels. Dans une manufacture de tapis, J.L. Malo et coll. [71] ont décrit des cas de rhinite et d'asthme après exposition à la gomme guar extraite de *Cyamopsis tetragonolobus* qui permet de fixer des colorants à des fibres végétales. Cette gomme est aussi présente dans de nombreux aliments et produits pharmaceutiques en raison de son aptitude à fixer les colorants et, de ce fait, il faut s'attendre à voir apparaître des cas individuels d'allergie alimentaire aux gommes végétales et aux produits similaires. Autre possibilité signalée par Cohen et coll. [72], celle d'un asthme professionnel induit par l'inhalation de poudre de pectine introduite dans les purées de fruits dans une manufacture de confitures.

Auxiliaires de fabrication

Au cours des différentes phases de leur préparation industrielle, les aliments peuvent être additionnés de substances destinées à améliorer leurs propriétés culinaires. À titre d'exemples, on peut citer les sensibilisations IgE-dépendantes vis-à-vis de l'alpha-amylase extraite d'*Aspergillus oryzae* (*Asp o 2*) additif des farines de blé et de riz [73], incomplètement dénaturée par la cuisson [74].

ÉLÉMENTS DU DIAGNOSTIC

Les critères du diagnostic sont surtout cliniques, basés sur l'étude de l'anamnèse et sur les tests de provocation. Il est également nécessaire de réunir une documentation aussi complète que possible sur les risques immunologiques ou autres des additifs actuels et à venir.

Anamnèse

L'interrogatoire précise les caractéristiques cliniques de la réaction adverse : le plus souvent il s'agit d'urticaires aiguës ou récidivantes, d'angio-œdèmes, de rhinites, d'asthme, plus rarement de chocs anaphylactoïdes. Les effets bénéfiques du régime de Feingold excluant de l'alimentation des

enfants hyperréactifs les conservateurs, les salicylates, les arômes artificiels et les colorants ont conduit à penser que les additifs pouvaient être la cause de ce syndrome multifactoriel. En fait, il n'existe aucun argument convaincant à l'appui de cette hypothèse. De fait, dans notre expérience clinique, nous n'avons jamais pu attribuer un syndrome d'hyperréactivité de l'enfant à une intolérance à un quelconque additif.

Dans leur revue très documentée Hannuksella et Haahtela recensent les additifs qui peuvent être impliqués au cours de tel ou tel symptôme [40]. Ainsi, devant une urticaire ou un angio-œdème il faut penser aux benzoates et à l'acide benzoïque, aux colorants azoïques, à l'annato, au jaune S, au BHT et au BHA, aux nitrites et aux nitrates, à l'éthanol, aux épices (cannelle, clou de girofle, poivre blanc...). Devant une urticaire de contact immunologique, il faut rechercher en priorité une sensibilisation à différentes épices (cannelle, moutarde, cardamome, coriandre), aux gommes végétales, aux carrhagénates... Face à des symptômes respiratoires, il convient de penser aux colorants azoïques, à l'aspirine, aux benzoates, aux sulfites, aux glutamates... et à d'autres substances incriminées dans les situations sus-indiquées car les recoupements sont fréquents (in [40]).

Enquête alimentaire catégorielle

Le relevé des aliments, boissons, médicaments consommés pendant une à deux semaines est décodé par le médecin avec l'aide d'une diététicienne. On analyse les informations présentes sur les étiquettes en sachant que les renseignements sont souvent incomplets, d'où l'intérêt d'entrer en contact avec le fabriquant lui-même. On se reportera aux ouvrages spécialisés [9]. L'idéal serait de pouvoir bénéficier de banques de données [75]. À l'issue de ce travail de décodage, il est possible de suspecter un additif ou une catégorie d'additifs. À défaut, on identifie une consommation excessive de certains additifs : on admet qu'un additif peut être suspecté s'il est consommé plus de deux fois par semaine [17]. Ces constatations guident alors la phase suivante, celle de l'exploration allergologique par les tests cutanés et les tests de provocation.

Exploration allergologique

La plupart des tests dont l'allergologue dispose ont été utilisés pour le diagnostic des réactions adverses aux colorants. Exception faite des tests cutanés pour les dermatoses de contact, les tests de provocation oraux et les effets des évictions ont la faveur des cliniciens.

Tests cutanés

De nombreuses techniques sont proposées en fonction de la situation clinique à analyser.

– *Les tests à lecture immédiate* (cuti-réactions, prick-tests) ont été proposés avec des fortunes diverses pour les colorants [33, 76]. G. Kanny et coll. [58] ont réalisé des prick-tests à la vanille et à la vanilline chez l'enfant eczémateux et ont enregistré des réactions positives. Dans une observation récente d'anaphylaxie aiguë au Compari-Orange® [77], les prick-tests au colorant utilisé (cochenille, acide carminique ou E 120) sont positifs à la dilution de 0,1 p. cent (colorant fourni par la firme) et à celle de 0,5 p. cent (Brial Allergen®, Allemagne). Dans cette observation, les auteurs pensent que la sensibilisation a été secondaire à l'application répétée de cosmétiques contenant E 120 (rouge à lèvres, mascara), mais ce colorant est aussi largement utilisé dans l'industrie alimentaire.

– *Les tests à lecture semi-retardée ou retardée* sont utiles en cas d'urticaires de contact. Hannuksella et Haahtela [40] proposent pour les urticaires de contact immédiates le test de contact simple ou le scratch-test à lecture immédiate (15 à 30 minutes) et différé (1 à 2 heures), et les patch-tests pour les autres dermatoses de contact. Lorsque le résultat d'un patch-test n'est pas probant, on peut répéter l'application de la substance à tester plusieurs jours de suite : un résultat positif se manifeste habituellement vers le second jour par des lésions d'eczéma dans la zone testée. À titre d'exemple, on peut citer le cas d'une pathologie voisine de celle des additifs, celui d'un garçon de 13 ans atteint d'une dermatite aiguë par contact direct d'un stylo feutre : il était sensibilisé au 2-hydroxy-5-ter-butyl benzyl alcool et au 2,6-bis (hydroxyméthyl)-4-ter-butylphénol présents dans une résine additionnée à l'encre du feutre marqueur [78].

Tests sublinguaux

Pour mémoire, il convient de signaler les tests sublinguaux proposés par Green [79] puis par Gounelle de Pontanel [76] pour détecter les intolérances aux colorants. Au cours de la seconde étude citée, non concluante, on utilisait 4 gouttes d'une solution à 2,5 p. 1 000 de trois colorants, tartrazine, érythrosine et jaune S [76]. Le travail de Martin Green [79] avait pour objectif d'étudier la valeur des tests sublinguaux pour le diagnostic des réactions adverses aux aliments et aux colorants : l'auteur préconisait des doses plus faibles (3 gouttes d'une solution à 1 p. 2 500 et à 1 p. 10 000). Sur un total de 8 348 tests sublinguaux effectués chez 506 patients, 368 (4,4 %) étaient positifs, 323 fois pour les aliments et seulement

TABLEAU II. – Doses utilisées au cours des tests de provocation par voie orale chez l'enfant et l'adulte
(se reporter aux principales références indiquées)

Code CEE	Appellation usuelle	Doses (mg)	Références
E 102	Tartrazine	5-25	[43, 80, 82, 83]
E 110	Jaune orangé S	5-20	[43, 80, 82]
E 123	Amaranthe	10	[80]
E 124	Rouge cochenille A	10	[80]
E 127	Érythrosine	10	[80]
E 131	Bleu patenté V	10	[80]
E 210	Acide benzoïque	10	[42]
E 211	Benzoate de sodium	10-250-500	[42, 43, 81, 83]
E 250	Nitrite de sodium	20	[42]
E 251	Nitrate de sodium	20	[42]
E 312	Gallate de dodécyle	10	[42]
E 320	BHT	10-250	[42, 43]
E 321	BHA	10-250	[42, 43]
E 220	Dioxyde de soufre (S02)	1-50	[83]
E 223	Métabisulfite de Na (K2S2O5)	1-200°	[43]
		25-100°	[48]
	Glutamate de Na	jusqu'à 2 500	[60]
	Vanille	50	[58]
	Vanilline	12,5	[58]

46 fois pour un des 9 colorants artificiels testés, soit dans 0,55 p. cent des cas [79]. En fait, les tests sublinguaux ont été abandonnés en raison de la pénétration trop rapide des allergènes par les veines sublinguales exposant à un risque aigu. Mais cet ancien travail montre que, comparativement à l'allergie alimentaire immédiate, la prévalence des réactions adverses aux colorants est d'environ 1 pour 10.

Tests de provocation par voie orale

L'analyse de la littérature disponible montre que les tests de provocation ne sont pas bien standardisés ; de plus, les techniques varient selon les additifs en cause [74]. Une étude exhaustive est donc impossible dans le cadre imparti ; toutefois, les fourchettes des doses utilisées pour les principaux additifs sont indiquées dans le tableau II [42, 43, 46, 48, 58, 66, 80, 82, 83].

La conduite des tests est variable selon les équipes. Si la préférence paraît aller aux tests en double aveugle contre placebo à l'aide de gélules opaques, en pratique pédiatrique quotidienne la technique du simple aveugle est licite, car il semble que l'effet placebo soit beaucoup moins important chez l'enfant que chez l'adulte.

Les additifs peuvent être placés séparément dans une gélule opaque ou mélangés dans une gélule ou dans une solution. Si le patient réagit positivement au mélange d'additifs, il est ensuite

possible de le tester séparément avec chaque additif en commençant par ceux que l'on soupçonne le plus. À titre d'exemple pour les colorants, nous avons utilisé une gélule dite « composée » contenant 5 colorants (E 102, E 110, E 124, E 127 et E 131) chacun à la dose de 10 mg [80]. Chez l'adulte, Dugué et coll. [81] emploient 9 additifs, 7 colorants à la dose de 1 à 10 mg, le benzoate de sodium (E 211) à la dose de 100 et 500 mg et le parahydroxybenzoate de sodium (E 215) à la dose de 50 et 250 mg. D'autres auteurs mélangent les additifs dans du jus de pomme [50] ou dans une limonade [18, 31]. Pour les sulfites, il est préférable d'utiliser l'additif en solution que dans une capsule [46, 48] (tableau II).

Les tests de provocation oraux sont habituellement effectués en hospitalisation de jour. Toutefois, certains les réalisent à domicile, mais l'objectivité peut laisser à désirer. Wilson et Scott [82] proposent, à domicile, une technique en 3 phases de 14 jours chacune précédée d'un régime dépourvu d'additifs qui est ensuite maintenu pendant l'essai. Pendant chaque période, le patient consomme à domicile une boisson d'aspect et de goût identiques pendant 12 jours, puis il vient à l'hôpital pendant deux jours pour décoder les symptômes éventuels. Pendant chacune des 3 périodes, il reçoit la boisson de façon randomisée, en double aveugle : il s'agit soit de la boisson de base (Lucozade® additionnée de bêta-carotène synthétique qui masque les différences), soit la boisson de base additionnée de tartrazine et de jaune orangé S à la dose de 8,5 mg pour 250 ml, soit la boisson de base additionnée de métabisulfite de sodium et de benzoate de sodium aux doses respectives de 12,5 et 55 mg pour 250 ml [82]. En cas de réponse positive, on procédait à un test de provocation en double aveugle pour l'additif suspecté. Dans cette étude, sur 19 enfants âgés de 2,2 à 13,5 ans soupçonnés d'avoir une intolérance aux additifs, 3 ont répondu positivement : l'un aux colorants (urticaire aiguë), le second aux sulfites et aux benzoates (comportement très anormal), le troisième voyant ses symptômes disparaître (asthme et douleurs abdominales récurrentes) sous placebo [82].

En définitive, ces résultats témoignent du fait que le nombre des intolérances alléguées aux additifs finalement confirmées par des épreuves strictes est relativement faible (3 sur 19 soit 16 %).

Durant une année, du 1^{er} août 1994 au 31 juillet 1995 nous avons colligé 12 observations d'intolérances aux additifs documentées par l'étude de l'anamnèse, l'enquête alimentaire catégorielle, les tests de provocation par voie orale en simple aveugle et les effets bénéfiques des évictions (tableau III). Les signes d'appel étaient une urticaire récidivante (6 cas), une dermatite atopique isolée (2 cas) ou associée à un asthme (2 cas), une

urticaire généralisée avec angio-œdème (1 cas) et des troubles gastriques à type de nausées et de vomissements (1 cas). Les additifs en cause étaient : le benzoate de sodium (6 fois), la vanille (4 fois), le métabisulfite de sodium (2 cas), l'acide sorbique (1 cas), un ou plusieurs des 5 colorants artificiels présents dans la gélule « composée » que nous testons. Dans le même temps, nous avons enregistré 131 observations d'allergies alimentaires IgE-dépendantes, ce qui porte à 1 pour 10 la proportion des intolérances aux colorants par rapport aux allergies alimentaires (tableau III).

Effets de l'éviction

Pour de nombreux auteurs, l'amélioration des symptômes ou leur disparition après les mesures d'éviction constituent une preuve supplémentaire (in [40], [84, 86]). Dans l'étude de Malanin et Kalimo, la positivité des prick-tests aux additifs est corrélée avec une réponse très satisfaisante (89 %) à l'éviction, tandis que celle-ci n'est efficace que chez 17 des 42 patients ayant des prick-tests négatifs soit dans 40 p. cent des cas ($p < 0,05$) [86]. Dans un cas de granulomatose oro-faciale attribuée au monoglutamate de sodium chez une fille de 15 ans, l'éviction a permis de faire disparaître la tuméfaction [87].

ASPECTS THÉRAPEUTIQUES

Une fois confirmée, les patients ayant une intolérance ou une allergie aux additifs doivent bénéficier de mesures d'éviction et, éventuellement d'un traitement médicamenteux.

Mesures d'éviction

L'éviction est de difficulté variable selon l'additif en cause et sa diffusion dans l'alimentation. Il convient de vérifier la composition des aliments qui figure sur les étiquettes des produits manufacturés et celle des médicaments. Cette vérification a des limites car ces indications sont souvent incomplètes où les informations sont difficiles à obtenir, par exemple au restaurant. Toutefois, il existe des ouvrages spécialisés qui permettent de constituer des listes de produits à risque pour tel ou tel additif [5, 9]. Envers les colorants artificiels et naturels, on peut réaliser une éviction limitée au(x) colorant(s) en cause, ou bien indiscriminée en se souvenant que ces additifs figurent à la

TABEAU III. – Intolérances aux additifs observés du 1^{er} août 1994 au 31 juillet 1995 (Unité de Pneumologie et d'Allergologie Pédiatrique, C.H.U. Purpan, Toulouse) : DA (dermatite atopique), A (asthme), AO (angio-œdème), Urticaire° (urticaire localisée), Urticaire (généralisée), MBS (métabisulfite de sodium). Cinq patients ont une ou plusieurs sensibilisations associées aux pneumallergènes. Les symptômes observés au cours des TPO positifs sont une urticaire généralisée (7 fois) ou localisée (6 fois), une accentuation de la DA (4 fois), un angio-œdème (3 fois) sur 14 tests positifs (sur 54 réalisés)

Obs. n°	Sexe	Âge (ans)	Signes d'appel	IgE (ul/ml)	Enquête catégorielle régime H/HL	Additif suspecté	TPO (dose)	TPO + (symptômes)	Allergie associée
1	F	3,5	DA	12	–	Vanille (21)	50	DA + urticaire°	Pollens
2	F	6,5	DA	11	++	MBS (34)	25	DA + urticaire° AO	–
3	M	4	DA + A	179	+	Vanille (17)	50	Urticaire	Acariens Pollens
4	M	3,5	Vomissements	14	++	Ac. sorbique	200	Urticaire	–
5	F	3	Urticaire récidivante	3	–	Benzoates	250	Urticaire° (thorax)	Bactrim°
6	F	3,5	Urticaire récidivante	162	++	Vanille (17) Benzoates	50	DA + urticaire° Urticaire	–
7	F	8	DA + A	9 270	+++	Vanille (31)	50	Urticaire (visage, thorax)	Acariens Pollens Chat
8	F	6	Urticaire + AO récidivants	4	++	Benzoates	250	Urticaire	–
9	M	9,5	Urticaire + AO récidivants	119	++	Benzoates	250	AO + DA	Acariens Pollens
10	M	4	Urticaire récidivante	5	+++	Benzoates	250	AO Urticaire° (visage)	–
11	F	7	Urticaire récidivante	2	+++	Colorants azoïques (24)	10	Urticaire° (visage)	–
12	F	8	Urticaire récidivante	33	++	MBS (21)	100	Urticaire	Acariens
						Benzoates	250	Urticaire	

nomenclature entre E 102 (tartrazine) et E 163 (anthocyanes). des travaux réguliers sur la composition des aliments pédiatriques méritent d'être encouragés [14, 88].

À notre connaissance, il n'existe pas d'étude permettant de préciser la durée de la période d'éviction. Cependant, le plus souvent, les patients perdent leur réactivité aux additifs comme en témoigne la négativation fréquente des tests de provocation [89, 90].

Traitements médicamenteux

Les médicaments utilisables sont le cromoglycate disodique par voie orale et les antihistaminiques. Chez les patients atteints d'urticaire, Ortolani et coll. [91] ont montré que 800 mg de cromoglycate protégeaient contre les effets de l'aspirine et de la tartrazine administrées au cours du test de provocation oral, mais ces résultats ne sont pas confirmés par d'autres [92]. Un autre travail fait état d'une protection vis-à-vis de l'intolérance aux sulfites [93]. En fait, il s'agit de traitements d'appoint et l'essentiel demeure l'éviction.

CONCLUSIONS

Les réactions adverses aux additifs, intolérances ou allergie, ne sont pas des mythes, même si le rôle des colorants et additifs dans le syndrome d'hyperactivité paraît en être un. Il existe maintenant des preuves suffisantes pour incriminer certains colorants artificiels et naturels, les sulfites, le nitrite de sodium, les benzoates et l'acide benzoïque, certains arômes, certaines gommes végétales. Même si la fréquence des réactions adverses reste faible dans la population générale, certains additifs ont été bannis : c'est le cas aux États-Unis pour les sulfites dans les légumes et les fruits frais et en Suède pour la tartrazine. Toutefois, comme M.H. Lessof vient de le souligner [94], il est indispensable de mieux standardiser les tests de diagnostic car chaque additif ou classe d'additif pose un problème particulier. Enfin, eu égard au faible nombre des réactions adverses, même si certaines peuvent être sévères, il est irréaliste de prôner une alimentation « naturelle » car se poseraient alors des problèmes de qualité et de conservation des aliments beaucoup plus fréquents et sérieux pour l'ensemble de la population.

RÉFÉRENCES

1. Lockey S.D. – Allergic reactions due to FD&C Yellow n° 5 tartrazine, an aniline dye used as a coloring and identifying agent in various steroids. *Ann. Allergy*, 1959, 17, 719-721.
2. Michaelsson G., Juhlin L. – Urticaria induced by preservatives and dye additives in food and drugs. *Br. J. Dermatol.*, 1973, 88, 525-538.
3. Juhlin L. – Recurrent urticaria: findings in 330 cases seen from 1974 to 1978. *Br. J. Dermatol.*, 1981, 104, 369-381.
4. Dawson K.P., Ford R.P., Mogridge N. – Childhood asthma: what do parents add or avoid in their children's diet? *N. Z. Med. J.*, 1990, 103, 239-240.
5. Moneret-Vautrin D.A., Aubert B. – Le risque de sensibilisation aux colorants alimentaires et pharmaceutiques. Paris, Masson et Cie Éd., 1978.
6. Newberne P.M., Conner M.W. – Food additives and contaminants. *Cancer*, 1986, 58, 1851-1862.
7. Lecos C. – Food preservatives: a fresh report. *FDA Consumer*, 1984, 4, 23-25.
8. Jukes T.H. – Food additives. *N. Engl. J. Med.*, 1979, 297, 427-430.
9. Dehove R.A., Soroste A. – Réglementation des produits. Qualité. Répression des fraudes. Paris, Lamys SA Éd., 1991 (3 tomes, avec mises à jour annuelles).
10. Moneret-Vautrin D.A., Kanny G. – Intolérance et immunotoxicité des additifs alimentaires. *Méd. Hyg.*, 1993, 51, 881-888.
11. Weber R.C. – Food additives and allergy. *Ann. Allergy*, 1993, 70, 183-192.
12. Denacarla M.C. – Les colorants pharmaceutiques. Réglementation et toxicité. Thèse Pharmacie n° 139, Université Paul-Sabatier, Toulouse, 1984.
13. Pollock I., Young E., Stoneham M. – Survey of colourings and preservatives in drugs. *Br. Med. J.*, 1989, 299, 649-651.
14. Kumar A., Rawlings R.D., Beaman D.C. – The mystery ingredients: sweeteners, flavorings, dyes, and preservatives in analgesic/antipyretic/decongestant, cough and cold, antidiarrheal, and liquid theophylline preparations. *Pediatrics*, 1993, 91, 927-933.
15. Petter L.M.N., Hourihane J.O.B., Rolles C.J. – Is water out of vogue? A survey of the drinking habits of the 2-7 year olds. *Arch. Dis. Child.*, 1995, 72, 137-140.
16. Hourihane J.O.B., Rolles C.J. – Morbidity from excessive intake of high energy fluids: the squash drinking syndrome. *Arch. Dis. Child.*, 1995, 72, 141-143.
17. Moneret-Vautrin D.A., André Cl. – Immunopathologie de l'allergie et des fausses allergies alimentaires. Masson et Cie. Éd., Paris, 1983.
18. Young E., Patel S., Stoneham M. et coll. – The prevalence of reaction to food additives in a survey population. *J. Roy. Coll. Phys. (London)*, 1987, 21, 241-247.
19. Young E., Stoneham M.D., Petrukevith A. et coll. – A population study of food intolerance. *Lancet*, 1994, 343, 1127-1130.
20. Niestijl Janssen J.J., Kardinaal A.F.M., Huijbers G. et coll. – Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 93, 446-456.
21. Juhlin L. – Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br. J. Dermatol.*, 1981, 104, 369-381.
22. Volonakis M., Katsarou-Katsari A., Stratigos J. – Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann. Allergy*, 1992, 69, 61-65.
23. Supramanian G., Warner J.O. – Artificial food additives intolerance in patients with angio-oedema and urticaria. *Lancet*, 1986, 2, 907-909.
24. Van Bever H.P., Docx M., Stevens W.J. – Food and food additives in severe atopic dermatitis. *Allergy*, 1989, 4, 588-594.
25. Devlin J., David T.J. – Tartrazine in atopic eczema. *Arch. Dis. Child.*, 1992, 67, 709-711.
26. Weber R.W., Hoffman M., Raine D.A. et coll. – Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo-dyes, non azo-dyes, and preservatives in a population of perennial asthmatics. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1979, 64, 32-37.
27. Bush R.K., Taylor S.L., Busse W.W. – A critical evaluation of clinical trials in reaction to sulfites. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, 78, 191-202.
28. Stevenson D.D., Simon R.A. – Sulfites and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 74, 469-474.
29. Rachelefsky G.S., Coulson A., Siegel S.C. et coll. – Aspirin intolerance in chronic childhood asthma detected by oral challenge. *Pediatrics*, 1975, 56, 443-449.
30. Vedanthan P.I., Menon M.M., Bell T.D. et coll. – Aspirin and tartrazine oral challenge: incidence of adverse response in chronic childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1977, 60, 8-13.
31. Fuglsang G., Madsen G., Halken S. et coll. – Adverse reactions to food additives in children with atopic symptoms. *Allergy*, 1994, 49, 31-37.
32. Fuglsang G., Madsen C., Saval P. et coll. – Prevalence of intolerance to food additives among Danish school children. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1993, 4, 123-129.
33. Quirce S., Cuevas M., Olaguibel J.M. et coll. – Occupational asthma and immunological responses induced by inhaled carmine among employees at a factory making natural dyes. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 93, 44-52.
34. Nish W.A., Whisman B.A., Goetz D.W. et coll. – Anaphylaxis to annatto dye: a case report. *Ann. Allergy*, 1999, 6, 129-131.
35. Freedman B.J. – Asthma induced by sulphur dioxide, benzoate and tartrazine in orange drinks. *Clin. Allergy*, 1977, 7, 407-415.
36. Stevenson D.D., Simon R.A., Lumry W.R. et coll. – Adverse reactions to tartrazine. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, 78, 182-191.
37. Bessot J.C., Dietemann-Molard A., Kieffer V. et coll. – Allergie au bleu patenté violet. À propos de six cas. *Rev. fr. Allergol.*, 1986, 26, 11-14.
38. Nilsson R. – Asthma, rhinitis, and dermatitis in workers exposed to reactive dyes. *Br. J. Ind. Med.*, 1993, 50, 65-70.
39. Vesely B., Bodmer R., Guérin B. et coll. – Manifestations cliniques à l'érythrosine. Étude du rôle des mécanismes d'hypersensibilité. *Rev. fr. Allergol.*, 1985, 25, 7-11.
40. Hannuksela M., Haahtela T. – Hypersensitivity reactions to food additives. *Allergy*, 1987, 42, 561-575.
41. Osmundssen P.E. – Contact urticaria from nickel and plastic additives (butylhydroxytoluene, oleylamide). *Contact Dermatitis*, 1980, 6, 452-454.
42. Moneret-Vautrin D.A., Razafimahefa R. – Le risque d'intolérance et de sensibilisation à certains additifs alimentaires. Étude faite sur neuf d'entre eux. *Méd. Hyg.*, 1979, 37, 2688-2695.
43. Goodman D.L., Mc Donnell J.T., Nelson H.S. et coll. – Chronic urticaria exacerbated by the antioxidant food preservatives, butylated hydroxyanisole (BHA) et butylated hydroxytoluene (BHT). *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 86, 570-575.
44. Breteau M., Rideau N., Bourin M. – Les additifs alimentaires. II-Conservateurs (antiseptiques, antioxydants). *Rev. Méd. Tours*, 1976, 12, 1161-1176.
45. Freedman B.J. – Asthma induced by sulphur dioxide, benzoate and tartrazine contained in orange drinks. *Clin. Allergy*, 1977, 7, 407-415.
46. Bush R.K., Taylor S.L., Busse W. – A critical evaluation of clinical trials in reaction to sulfites. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, 78, 191-202.
47. Maria Y., Vaillant P., Delorme N., Moneret-Vautrin D.A. – Les accidents graves liés aux métabisulfites. *Rev. Méd. Interne*, 1989, 10, 36-40.
48. Towns S.J., Mellis C.M. – Role of acetylsalicylic acid and sodium metabisulfite in chronic childhood asthma. *Pediatrics*, 1984, 73, 631-639.
49. Sanz J., Toirro M.I., Cerda J.C. et coll. – Intolerance to sodium metabisulfite in children with steroid-dependent asthma. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*, 1992, 2, 36-38.
50. Steinman H.A., Le Roux M., Potter P.C. – Sulphur dioxide sensitivity in South African asthmatic children. *South Afr. Med. J.*, 1993, 83, 387-390.
51. Sabbah A., Drouet M., Bonneau J.C. et coll. – Intolérance aux métabisulfites dans l'asthme induit par l'aspirine. *Allerg-Immunol.*, 1987, 8 (suppl.), 19-23.
52. Boxer M.B., Bush R.K., Harris K.E. et coll. – The laboratory evaluation of IgE antibody to metabisulfites in patients skin test positive to metabisulfites. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1988, 82, 622-626.

53. Moneret-Vautrin D.A., Moeller R., Mallingrey L., Laxenaire M.C. – Anaphylactoid reaction to general anesthesia: a case of intolerance to sodium benzoate. *Anaesth. Intens. Care*, 1982, 10, 156-157.
54. Fejji S., Rancé F., Juchet A. et coll. – L'intolérance aux benzoates chez l'enfant. À propos de 14 cas. *Ann. Pédiatr.* (Paris) (soumis pour publication).
55. Moneret-Vautrin D.A., Einhorn C., Tisserand J. – Le rôle du nitrite de sodium dans les urticaires histaminiques d'origine alimentaire. *Ann. Nutr. Alim.*, 1980, 34, 1125-1132.
56. Clemmenson O., Hjorth N. – Perioral contact urticaria from sorbic acid in a salad dressing. *Contact Dermatitis*, 1982, 8, 1-6.
57. Pradalier A., Di Palma M., Dry J. – Aphtose buccale induite par l'acide citrique. *Rev. fr. Allergol.*, 1984, 24, 47-49.
58. Kanny G., Hatahet R., Moneret-Vautrin D.A. et coll. – Allergy and intolerance to flavouring agents in atopic dermatitis in young children. *Allerg. Immunol.*, 1994, 26, 204-210.
59. Rancé F., Juchet A., Dutau G. – Réactions adverses à la vanille et à la vanilline chez l'enfant (en préparation).
60. Kulczycki N.L. – Aspartame-induced urticaria. *Ann. Intern. Med.*, 1986, 104, 207-208.
61. Garriga M.M., Berkebile C., Metcalfe D.D. – A combined single-blind, double-blind study, placebo-controlled study to determine the reproducibility of hypersensitivity reactions to aspartame. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 87, 821-827.
62. Geha R., Buckley C.E., Greenberger P. et coll. – Aspartame is no more likely than placebo to cause urticaria/angioedema: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 92, 513-520.
63. Allen D.H., Baker G.J. – Chinese-restaurant syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1981, 305, 1154-1155.
64. Cochran J.W., Cochran A.H. – Monosodium glutamate: the chinese restaurant syndrome. *J. Am. Med. Ass.*, 1984, 252, 899.
65. Asnes R.S. – Chinese restaurant syndrome in infant. *Clin. Pediatr.*, 1980, 19, 705-706.
66. Moneret-Vautrin D.A. – Monosodium glutamate-induced asthma: study of the potential risk in 30 asthmatics and review of the literature. *Allerg. Immunol.*, 1987, 19, 29-35.
67. Yunginger J.W., Sweeney K.G., Sturmer W.Q. et coll. – Fatal food-induced anaphylaxis. *J. Am. Med. Ass.*, 1988, 260, 1450-1452.
68. Sampson H.A., Mendelson L., Rosen J.P. – Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 380-384.
69. Dutau G., Juchet A., Rancé et coll. – Chocs anaphylactiques d'origine alimentaire. *Rev. fr. Allergol.*, 1994, 34, 409-417.
70. Scher W., Scher B.M. – A possible role for nitric oxide in glutamate (MSG)-induced Chinese restaurant syndrome, glutamate-induced asthma, « hot-dog headache », pugilistic Alzheimer's disease, and other disorders. *Med. Hypothesis*, 1992, 38, 185-188.
71. Malo J.L., Cartier A., L'Archevêque J. et coll. – Prevalence of occupational asthma and immunologic sensitization to guar gum among employees at a carpet-manufacturing plant. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 86, 562-569.
72. Cohen A.J., Force M.S., Tarlo S.M. – Occupational asthma caused by pectin inhalation during the manufacture of jam. *Chest*, 1993, 103, 309-311.
73. Baur X., Czuppon A.B. – Allergic reaction after eating alpha-amylase (Asp o 2)-containing bread. *Allergy*, 1995, 50, 85-87.
74. Baur X., Sander I., Jansen A. et coll. – Sind amylasen (backmittelenzyme) relevante nahrungsmittelallergene? *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 1994, 124, 846-851.
75. CICBAA ou Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire (Présidente : D.A. Moneret-Vautrin, Vice-Président : G. Dutau ; siège social : Service de Médecine D, Immunologie Clinique et Allergologie, Hôpital Central, 29, av. de Lattre-de-Tassigny, 54035, Nancy Cedex).
76. Gounelle de Pontanel H., Astier-Dumas M. – Essai de dépistage par tests sublinguaux et épicutanés des allergies aux colorants alimentaires. *Méd. Nutr.*, 1981, 17, 265-270.
77. Kagi M.K., Wutrich B., Johansson S.G.O. – Campari-Orange anaphylaxis due to carmine allergy. *Lancet*, 1994, 344, 60-61.
78. Hagdrup H., Essgaard H., Carlsen L. et coll. – Contact allergy to 2-hydroxy-5-ter-butyl benzyl alcohol and 2,6-bis (hydroxymethyl)-4-ter-butylphenol, components of a phenolic resin used in marking pens. *Contact Derm.*, 1994, 31, 154-156.
79. Green M. – Sublingual provocative testing for foods and FD & C dyes. *Ann. Allergy*, 1974, 33, 274-281.
80. Dutau G. – Tests de provocation aux colorants et aux additifs en pathologie infantile. XIV^e Journée Parisienne d'Immunologie Allergologie Infantile, Typofarm Imp, Paris, 1986, 51-55.
81. Dugué P., Vervloet D., Baldocchi G. – Recherche d'un bronchospasme à 9 additifs alimentaires dans un groupe d'asthmatiques sensibles à l'aspirine. *Rev. fr. Allergol.*, 1984, 24, 68 (abstract).
82. Wilson N.A., Scott A. – A double-blind assessment of additive intolerance in children using a 12 day challenge period at home. *Clin. Exp. Allergy*, 1989, 19, 267-272.
83. Pécoud A., Genton C., Frei P.C. – Réaction d'intolérance aux additifs alimentaires : utilité des tests de provocation orale. *Méd. Hyg.*, 1986, 44, 2181-2185.
84. Hedges H.H. – The elimination diet as a diagnostic tool. *Am. Fam. Physician*, 1992, 46 (Suppl. 5), 77-84.
85. Kemp A.S., Schembri G. – An elimination diet for chronic urticaria of childhood. *Med. J. Aust.*, 1985, 143, 234-235.
86. Malanin G., Kalino K. – The results of skin testing with food additives and the effect of an elimination diet in chronic and recurrent urticaria and recurrent angioedema. *Clin. Exp. Allergy*, 1989, 19, 539-543.
87. Oliver A.J., Rich A.M., Reade P.C. et coll. – Monosodium glutamate-related orofacial granulomatosis. Review and case report. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 1991, 71, 560-564.
88. Artozoul C. – Les additifs et les colorants alimentaires dans l'alimentation de l'enfant jusqu'à 4 ans. Enquête sur 453 produits alimentaires. Thèse Médecine n° 81, Toulouse, 1981.
89. Gibson A., Clancy R. – Management of chronic idiopathic urticaria by identification and exclusion of dietary factors. *Clin. Allergy*, 1980, 10, 699-704.
90. Pollock I., Warner J.O. – A follow-up study of childhood goods additive intolerance. *J. Roy. Coll. Phys.*, 1987, 21, 248-250.
91. Ortolani C., Pastorello E., Luraghi M.T. et coll. – Diagnosis and intolerance to food additives. *Ann. Allergy*, 1984, 53, 587-591.
92. Thormann J., Laurberg G., Zachariae H. – Oral sodium cromoglycate in chronic urticaria. *Allergy*, 1980, 35, 139-141.
93. Schwartz H.J. – Observations on the use of oral cromoglycate in a sulfite-sensitive asthmatic patient. *Ann. Allergy*, 1986, 57, 36-37.
94. Lessof M.H. – Reactions to food additives. *Clin. Exp. Allergy*, 1995, 25 (suppl. 1), 27-28.

