

Urticaires chroniques d'origine alimentaire

D.-A. MONERET-VAUTRIN

Résumé

L'utilité de rechercher un rôle de l'alimentation dans l'urticaire chronique est sous-tendue par la fréquence alléguée par les patients (30 p. 100 et plus) et par le fait que l'urticaire aiguë est un symptôme classique d'allergie alimentaire. La recherche bibliographique identifie 189 publications sur 1 581 études consacrées à l'urticaire chronique. Des critères de sélection rigoureux retiennent 49 publications pour analyse approfondie. Cette revue envisage les relations de l'urticaire chronique avec l'intolérance aux additifs, aux contaminants, avec des réactions pseudo-allergiques aux aliments, avec une allergie alimentaire. L'intolérance aux additifs explorée par tests de provocation orale en double aveugle est observable dans 2 à 3 p. 100 des UC. La suspicion récente d'une intolérance aux arômes (protégés par des brevets) ne peut être validée par ces tests. Les contaminants identifiés sont le nickel, les résidus de pénicilline (produits laitiers), la larve d'*Anisakis* (poissons). L'intolérance aux amines biogènes, relativement fréquente, est documentée par des études du métabolisme de l'histamine, et par le résultat de régimes pauvres en amines biogènes. L'allergie alimentaire concerne des aliments de consommation quotidienne. Elle est démontrable dans 1 à 5 p. 100 des cas. L'auteur propose une méthodologie de l'enquête recherchant un facteur alimentaire. Des critères cliniques et paracliniques excluent de l'étude les urticaires chroniques à composante inflammatoire ou systémique, celles liées aux agents physiques et les urticaires chroniques de contact, pour retenir l'urticaire chronique idiopathique, pouvant inclure les formes auto-immunes, de diagnostic certain difficile. L'étude du régime alimentaire durant une semaine est un préalable indispensable. Un régime d'épreuve, pauvre en amines biogènes conduit au diagnostic probable de réactions pseudo-allergiques alimentaires. En cas d'échec, la suspicion d'une allergie alimentaire repose sur une consommation excessive ou au moins quotidienne d'un aliment. Elle invite à une recherche de sensibilisation IgE-dépendante aux aliments par tests cutanés plus fiables que les tests biologiques. Une sensibilisation établie à un aliment, ou une consommation excessive d'additifs, conduisent à une éviction de trois semaines afin de rendre plus réactif l'organisme à un test de provocation orale en double aveugle. En cas de positivité, le diagnostic est retenu sur le critère additif d'une guérison, ou nette amélioration, après mise en œuvre d'un régime d'éviction strict.

Cet article est fondé sur la bibliographie établie par consultations de Medline en avril, puis en août 2002. L'urticaire chronique représentait 1 581 références. Les croisements ont été faits entre « chronic urtica-

Summary

The fact that more than 30 p. 100 of patients with chronic urticaria incriminate foods, and that acute urticaria is a frequent symptom of food allergy, argue in favour of a systematic search for food involvement in chronic urticaria. A global overview of publications through Medline selects 49 out of 189 papers upon strict criteria, devoted to the links between chronic urticaria and foods. Possible links exist between chronic urticaria and intolerance to additives, intolerance or allergy to contaminants, pseudo-allergic reactions to foods and IgE-dependent food allergy. The diagnosis of intolerance to additives relies on double blind placebo-controlled oral challenges, showing positivity in 2 to 3 p. 100 of cases. Flavours are being suspected but have not been validated by such oral challenges. Contaminants are nickel salts, penicillin residues in meats and milk, *Anisakis* larvae in fish. Intolerance to biogenic amines could be somewhat frequent and is well-documented by experimental studies of the metabolism of histamine and by the results of specific diets with a low content of amines. IgE-dependent food allergy has been evidenced in 1 to 5 p. 100 of cases. The author puts forward a methodology to search for the implication of foods in chronic urticaria, restricting the search to non-inflammatory CU, discarding moreover chronic urticaria due to physical agents, or to contact. Idiopathic chronic urticaria, that might include a subgroup of auto-immune chronic urticaria is under scope. A preliminary study of the regimen during one week needs to be carried out in order to detect an excess of consumption of categories of foods inducing pseudo-allergic reactions, or of additives. An eviction diet for biogenic amines may be proposed first. Its failure may lead to skin prick tests to foods that are daily consumed. Biological tests are not advised. When sensitization is confirmed, a 3 week eviction of the food comes ahead of a double blind placebo-controlled oral challenge. The positivity indicates that this food is likely to be a causal agent and the diagnosis can finally be based on the recovery after the implementation of strict avoidance diets.

Allergic and pseudo-allergic reactions to foods in chronic urticaria.

D.-A. MONERET-VAUTRIN

Ann Dermatol Venerol 2003;130:1S35-42

ria » et les mots-clés suivants : « food », « food allergy », « pseudo allergy », « biogenic amines », « food additives ». Cette recherche a identifié 189 références. Les critères de sélection des 49 références retenues ont été : étude avec support expérimental [4], étude clinique randomisée [1], méthodologie d'enquête rigoureuse, exploration d'importantes séries, expertise reconnue des auteurs. Les sources des publications sont : l'Allemagne [9], la France [9], les USA [6],

Service de Médecine Interne, Immunologie Clinique et Allergologie, Hôpital Central, avenue de Lattre de Tassigny, 54035 Nancy.

Tirés à part : D.-A. MONERET-VAUTRIN, à l'adresse ci-dessus.

l'Italie [6], la Suisse [4], le Danemark [2], la Belgique [2], l'Espagne [2] et les pays suivants pour une référence chacun : Canada, Royaume-Uni, Suède, Finlande, Grèce, Serbo-Croatie, Australie. Les études ont été publiées dans des revues de Dermatologie ou d'Allergologie pour la plupart d'entre elles. Ont été exclues les références de livres, ainsi que les nombreuses publications ayant trait aux manifestations cutanées aiguës (urticaire ou angio-œdème) survenant par allergie alimentaire. Le sujet d'analyse a été circonscrit à l'urticaire évoluant de façon répétitive depuis plus de six semaines. Quelques références d'intérêt général ont été ajoutées [1-4].

Introduction : l'arrière-plan

L'urticaire aiguë ou épisodique est un des tableaux classiques de l'allergie alimentaire. La banque de données sur l'allergie alimentaire, tenue par le CICBAA (Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie alimentaire) fait état de 160 cas d'urticaire aiguë ou récidivante sur 1 127 patients enregistrés. La proportion des patients affligés d'urticaire sur le total de tous les tableaux cliniques, est assez stable quelque soit la tranche d'âge : 12,1 p. 100 des enfants allergiques alimentaires de moins de 3 ans, 13,9 p. 100 de 3 à 15 ans, 13,79 p. 100 de 15 à 30 ans, 13,6 p. 100 chez l'adulte.

On pourrait donc s'attendre à relever un taux non négligeable d'urticaire chroniques (UC) en relation avec une allergie alimentaire, et ce, d'autant plus que les patients affligés d'UC incriminent l'alimentation dans une proportion élevée de cas : 30 p. 100 à 40 p. 100 [1, 5].

Pourtant, les recherches étiologiques approfondies, envisageant toutes les possibilités, ne livrent de réponse que dans 5 p. 100 à 25 p. 100 des cas [6]. Les facteurs alimentaires pourraient donc être assez rares. Dans la mesure où l'identification de facteurs étiologiques ou favorisants des UC n'apporte aucun élément pronostique sur l'évolutivité de l'UC, la question se pose des examens à préconiser dans cette affection. En particulier, est-il recommandable de rechercher systématiquement un facteur alimentaire (au sens large du terme), et quelle méthodologie générale d'investigations faudrait-il retenir ? Cette préoccupation revient à l'ordre du jour, d'une part pour rationaliser le coût économique du bilan de cette affection fréquente et le plus souvent bénigne, d'autre part parce que le diagnostic de l'allergie alimentaire a fait de réels progrès depuis une dizaine d'années. De plus, une meilleure distinction entre réactions immunologiques et non immunologiques aux aliments, pourrait inciter à préciser la part actuelle de l'allergie et des réactions pseudo-allergiques à des substances alimentaires ou à des additifs, dans l'UC [7].

Cette revue envisage successivement les relations entre UC et intolérance aux additifs, UC et allergie aux contaminants, UC et allergie alimentaire, UC et fausse allergie alimentaire, avant de discuter la méthodologie de recherche d'une relation entre UC et facteurs d'origine alimentaire.

Urticaire chronique et intolérance aux additifs (tableau 1)

Les études antérieures à 1984 ont eu l'intérêt d'attirer l'attention sur l'éventuelle implication des additifs dans l'UC [1, 8].

Chez l'adulte, l'intolérance aux additifs paraît un phénomène très marginal. Une étude particulièrement intéressante est celle d'Hannuksela et Lahti, ayant conduit des tests de provocation orale en double aveugle chez 44 UC, 91 cas de dermatite atopique, et 123 cas d'eczéma de contact [9]. Sur les huit tests positifs, quatre survenaient avec un placebo. Sur les quatre autres tests, la reproductibilité ne fut obtenue que dans un cas, avec l'acide benzoïque. L'étude de Pigatto a recherché de façon parallèle une intolérance aux additifs et une allergie alimentaire. En sélectionnant sur 348 UC 126 patients ayant été améliorés par un régime sans additifs, il montre par des tests de provocation orale avec placebo, que 3,16 p. 100 sont positifs. Aucune guérison n'est signalée ultérieurement [10]. L'implication d'une intolérance aux sorbates, colorants, conservateurs dans une UC paraît exceptionnelle [11]. On peut s'accorder avec le chiffre global proposé par Greaves, de 2,5 p. 100 [3]. Il est à noter que l'intolérance pourrait caractériser préférentiellement un sous-groupe d'UC intolérants à l'aspirine [12, 13]. Le mécanisme invoqué est donc une interaction de ces additifs, s'ils sont consommés couramment, avec le métabolisme des leucotriènes.

L'intolérance au nitrite de sodium, observable autrefois chez les gros consommateurs de charcuteries, n'est plus identifiée actuellement en raison de l'abaissement de la dose journalière admissible survenue après 1980 [14]. La récente publication concernant le glutamate de sodium ne relève que deux réactions sur 65 patients, testés à des doses huit à dix fois supérieures aux doses normalement consommées [15].

Chez l'enfant, l'UC est particulièrement rare [4, 16]. Les enfants ne représentent que 5 p. 100 des UC vus dans l'Institut de dermatologie selon Greaves [16]. L'étude de Fulgsang *et al.* porte sur 379 enfants atteints d'asthme ou de dermatite atopique ou d'urticaire. Ce dernier sous-groupe intéresse 33 enfants, sans précision sur le type d'urticaire, chronique ou non. Après deux semaines de régime sans additif, des tests en ouvert sont suivis de tests en double aveugle. Quatre patients porteurs d'urticaire ont des tests positifs, dont trois à des arômes (mélange d'anéthole, éthyl-vanilline, huiles essentielles d'orange et de citron). Le taux de tests positifs aux additifs est supérieur à celui observé dans les deux autres pathologies. Le taux global d'intolérance aux additifs dans cette importante série bien étudiée est de 2 p. 100 [17].

La recherche systématique par tests de provocation orale, dans une grande série récente d'UC indique également un taux d'intolérance identique : 2,6 p. 100 [18].

Une étude se distingue par le nombre important de tests de provocation orale positifs aux additifs (75 p. 100 des tests), celle d'Ehlers *et al.* [19]. Les quantités testées sont supérieures à celles de l'étude de Fulgsang : 50 mg au lieu de 18 mg pour la tartrazine, 5 mg au lieu de 2,5 mg pour l'ensemble des

Tableau I. – Intolérance aux additifs dans l'UC.

Auteur	Année	Nombre de patients	Additifs considérés	Tests diagnostiques	Evolution sous régime sans additifs
Moneret-Vautrin	1980	76 UC sélectionnées par urticaire à la charcuterie	Nitrite de sodium	TPO simple aveugle : 4+/76 (5,2 %)	Non précisée
Illig	1984	300 UC	Non détaillés	TPO systématiques 14+/300 (4,6 %)	Non précisée
Genton	1985	17 UC	Benzoate, sorbate, glutamate, tartrazine, AINS	TPO : à plusieurs additifs et aspirine 15+/17	Nette amélioration par suppression d'AINS et d'additifs avec suivi jusqu'à 14 mois
Hannuksela	1986	44 UC	Benzoate, BHT, BHA, métabisulfites	TPODA systématique 2+/44 UC (1 au PCB) vs 1+/91 cas de dermatite atopique	Avis très réservé
Goodman	1990	2 UC	BHT, BHA	TPODA+	Amélioration sous éviction
Volonakis	1992	226 UC enfants		TPO positifs : 2,6 %	
Fuglsang	1994	335 enfants avec asthme, DA ou urticaire		TPO en ouvert puis TPODA si positifs : 6+ dont une urticaire (2 % au total)	
Ehlers	1998	16 UC enfants sélectionnés par amélioration sous éviction additifs et régime hypoallergénique	Colorants, conservateurs, MSG, édulcorant	Régime (3 semaines) puis TPODA : 12+/16 (75 %)	
Simon	2000	65 UC	MSG	TPODA (2 500 mg...) : 2+/65 soit 3 %	Avis réservé
Pigatto	2000	348 UC. 126 sélectionnées par amélioration sous régime sans additifs	Tartrazine, benzoate, parabens	TPODA positifs : 11/126, soit 3,16 % du total	Aucune guérison sous éviction

TPO : test de provocation orale. TPODA : test de provocation orale en double aveugle. BHT : butylated hydroxytoluene. BHA : butylated hydroxyanisole. MSG : monosodium glutamate.

colorants azoïques, 1 000 mg de benzoate de sodium au lieu de 45 mg d'acide benzoïque, 1 000 mg d'acide sorbique au lieu de 100 mg, 50 mg de bisulfites au lieu de 12 mg. Ces auteurs testent également 1 000 mg de parabens (qui ne sont pas utilisés dans l'alimentation). Ces doses ne sont pas en adéquation avec les quantités présentes dans l'alimentation. D'autre part, les critères de positivité prennent en compte des réactions survenant de 6 à 24 heures après le test, critère contestable dans une affection définie par des poussées quotidiennes comme le rappellent ces auteurs... Une autre difficulté d'interprétation de tels tests est que l'enfant n'est nullement préservé de réactions placebo-négatives, qui pourraient être aussi fréquentes au placebo qu'à l'additif [20].

Aucune publication récente n'assure d'une évolution favorable après éviction.

Il est cependant justifié de prêter attention aux abus de consommation d'arômes (naturels et artificiels). Ces substances sont de plus en plus présentes dans l'alimentation pour enfants. L'ignorance des formules chimiques, l'impossibilité de les tester, expliquent que l'on en reste à des observations personnelles non publiées. Un fait d'expérience personnelle est toutefois l'amélioration notable par un régime sans arôme, dès lors que l'enquête alimentaire montrait une excessive consommation hebdomadaire (plus de dix prises par semaine, voire le triple). Les cas restent rares et le chiffre

de 2,5 p. 100 d'intolérance aux additifs dans l'UC ne paraît pas devoir être revu à la hausse.

Urticaire chronique et allergie à des contaminants alimentaires (tableau II)

Le cas le mieux documenté est celui du nickel. Une allergie au nickel est souvent dénoncée dans l'entretien d'eczémas de l'adulte. Les cas d'UC sont rares. Le mécanisme exact n'est pas documenté, même si les patients sont sélectionnés par un patch-test positif. Sur cette base, Antico et Sohana étudient 112 patients. Un régime pauvre en nickel obtient une amélioration dans 39 p. 100 des cas. L'évolution ultérieure n'est pas précisée [21]. Dans un cas, le prick test et le patch test étaient positifs [22]. L'étude de Stolz *et al.* chez 21 patients avec UC et patch-test positif au nickel, permet d'incriminer le nickel dans l'urticaire, en recourant à des tests de provocation oral au pidolate de nickel (dose de 6,9 mg de nickel) : il est positif 15 fois. Le délai de réaction est fort varié : immédiat dans un cas, semi-tardif entre 2 et 8 heures après le test 9 fois, et 5 fois avec urticaire tardive de 8 à 24 heures [23]. Outre l'apport alimentaire, il conviendra d'évoquer cette possibilité chez des sujets avec UC et porteurs de prothèses [24].

De rares cas sont liés à l'ingestion de résidus de pénicilline dans les produits laitiers. Cette possibilité mérite d'être

Tableau II. – Rôle de contaminants alimentaires dans l'entretien de l'UC.

Auteur	Année	Nombre des patients	Contaminant	Tests	Eviction et résultats	Recul du suivi
Boonk	1982	245 patients : 42 sélectionnés par tests cutanés positifs à pénicilline	pénicilline	Tests cutanés positifs chez 24 % (42 cas)	Sans produits laitiers : guérison 22/42 (vs 2/40 contrôles)	3,5 ans
Abeck	1993	1	nickel	Patch tests, TPO	Régime pauvre en nickel : guérison	Inconnu
Poljacki	1995	35 U aiguës et UC	pénicilline	Tests cutanés positifs chez 34,2 % des patients (12 dont 7 UC)	Sans produits laitiers : Guérison 4/7 sujets sélectionnés par tests cutanés positifs	
Antico	1999	112 UC sélectionnées par patch test positif au nickel	nickel	Eviction d'épreuve	Régime pauvre en nickel : Amélioration ou guérison chez 44 (39 %) TPO ultérieur : +	Inconnu
Gracia-Bara	2001	11 UC sélectionnées par tests cutanés +	anisakis		Sans poisson : amélioration 7/9	Inconnu
Stolz	2002	20 UC sélectionnées par patch test positif au nickel	Nickel	TPO avec placebo : 15+/20	Régime pauvre en nickel : efficace 11/15. Arrêt complet de médicaments : 9 patients	

TPO : test de provocation orale.

évoquée chez les sujets connus allergiques aux pénicillines [25, 26].

L'UC chez les gros consommateurs de poissons, surtout insuffisamment cuits, peut traduire une hypersensibilité aux antigènes parasitaires de la larve d'anisakis. Les cas seraient fréquents en Espagne [27].

Urticaire chronique et fausses allergies (réactions pseudo-allergiques) alimentaires

L'intolérance aux amines biogènes (histamine, tyramine, et di-amines ou polyamines) a attiré l'attention depuis longtemps [28]. Plusieurs études expérimentales ont précisé des anomalies du passage d'histamine à travers la muqueuse digestive. Après l'instillation duodénale d'histamine (120 mg) 72 p. 100 des sujets avec UC sélectionnés par la suspicion clinique d'une intolérance aux amines biogènes, étayée par le journal alimentaire, présentent une augmentation de l'histaminémie plasmatique, contrairement aux sujets contrôles [29]. Il existe de même des modifications ultrastructurales de la muqueuse digestive, indiquant l'action locale du passage anormal de l'histamine [30]. Ceci plaide pour l'hypothèse d'un déficit fonctionnel en di-amine-oxydases (DAO) entérocytaires [31]. Les dosages de l'activité plasmatique des DAO sont le plus souvent non informatifs. L'atténuation de cette activité après héparine serait un test plus sensible [31].

Sous régime pauvre en amines biogènes, le taux d'histaminémie plasmatique chez 10 UC est significativement diminué [32]. Une étude randomisée a comparé 10 UC sous régime pauvre en histamine et 9 UC sous régime placebo (sans édulcorant). Après une période d'observation basale de deux semaines et un suivi sous régime de six semaines, les auteurs confirment dans le groupe sans histamine une

diminution significative des prises d'anti-H1 et une très nette amélioration clinique chez 2/9 patients de ce groupe [33]. Ce type de régime pauvre en histamine serait susceptible d'entraîner une nette amélioration chez 55 p. 100 des patients porteurs d'UC [34].

Une équipe incrimine des composés organiques volatiles présents dans les tomates et dans les extraits huileux de diverses épices. Les substances seraient des aldéhydes et des cétones, isolés des vapeurs de cuisson. Ces résultats demandent à être confirmés [35].

Urticaire chronique et allergie alimentaire (tableau III)

L'allergie alimentaire provoque très fréquemment des crises aiguës d'urticaire parfois avec angio-œdème. Mais l'UC est très rarement due à une allergie alimentaire : moins de 3 p. 100 pour l'ensemble des auteurs [8, 10, 20]. L'étude de Lunardi et al porte sur 132 patients dont 111 ont une UC. Ces auteurs estiment la prévalence à 15,5 p. 100, mais l'étude est fondée sur des tests de provocation en ouvert à 50 grammes environ d'aliments. Le choix des aliments testés, de même que la procédure, ne sont pas expliqués [36]. Henz et Zuberbier avancent également que l'allergie alimentaire serait fréquente [37].

L'étude de référence pourrait être celle de Pigatto et Valsecchi, sélectionnant 36 p. 100 d'un effectif de 348 patients par une nette amélioration par régime hypoallergénique et sans additifs : 75 de ces patients ont des IgE spécifiques à un ou plus d'un aliment et sont soumis à des tests de provocation orale en double aveugle : 15 réagissent (4,3 p. 100 de l'effectif total), mais seulement 5 seront guéris par éviction soit 1,4 p. 100 du total [10]. Sur des centaines de sujets avec UC, nous n'avons individualisé que quelques cas

Tableau III. – Allergie alimentaire, facteur causal d'UC.

Auteur	Année	Nombre patients	Tests pratiqués	Allergène	Résultats éviction
Harris	1983	94 enfants		2 AA (2,1 %)	Inconnu
Illig	1984	72 UC	Eviction-réintroduction	1 AA (1,3 %)	Inconnu
Paganelli	1991	16 UC caractérisées par arthralgies associées	Eviction de lait, test perméabilité intestinale avec TPO, IgG spécifiques	lait	Nette amélioration
Volonakis	1992	226 enfants		4 %	Inconnu
Trachsel	1999	170 UC	Bilan allergologique	1 %	Inconnu
Drouet	1999	1 UC	Prick-test, patch-test	lait	Guérison
Pigatto	2000	348 UC : sélection par régime hypoallergénique de 126 patients	75 patients sélectionnés par RAST positifs, soumis à TPODA : 15 positifs	9 aliments	Guérison par éviction 5/15
Kanny	2001	1 patient avec urticaire et asthme à l'effort puis UC	Enquête alimentaire, prick-test, patch-test, Rast, TPO DA	Farine de blé	Guérison asthme et UC

TPO : test de provocation orale. TPODA : test de provocation orale en double aveugle.

d'allergie IgE-dépendante à la gélatine, à la farine de blé [38], au lait et au poulet. Il s'agit dans tous les cas d'un aliment consommé quotidiennement.

L'étude de Paganelli *et al.* attire l'attention sur la possibilité d'allergies non IgE dépendantes, qui pourraient reconnaître un processus IgG-dépendant [39]. Le cas publié par Drouet *et al.* évoque l'éventualité d'une hypersensibilité retardée, sur le vu d'une épicutanéoréaction positive au lait [40]. Ces cas restent isolés.

Méthodologie de l'enquête proposée pour la recherche d'un facteur alimentaire dans l'UC

L'abord de l'UC par l'interrogatoire fait l'objet d'un consensus [3, 4, 5, 7, 41]. Il éliminera du champ de cette étude les urticaires aux agents physiques, les urticaires fébriles et des urticaires pour lesquelles une composante inflammatoire ou systémique est suspectée dès le bilan de première intention. Il écartera aussi de ce champ de l'UC l'urticaire de contact qui, effectivement peut être liée à une allergie alimentaire. Par contre, il retient sous le terme d'UC idiopathique un contingent d'UC auto-immunes, dans l'impossibilité pratique d'assurer le diagnostic formel de cette entité.

C'est après l'interrogatoire que l'étude d'un journal alimentaire informatif sur huit jours comportant le recueil de toutes les étiquettes est recommandable. Il est utile de doubler l'observation du régime alimentaire du patient par le recueil quotidien de données simples mais qui sont évaluables par un score : l'extension des lésions, l'importance du prurit, et les prises nécessaires d'anti-H1.

L'analyse du régime alimentaire pendant une semaine est à la portée de tout médecin et des diététiciennes, pour peu qu'ils trouvent le temps nécessaire pour répertorier la fréquence de passages dans l'alimentation des aliments riches en amines biogènes et aliments histamino-libérateurs (blanc d'œuf cru, chocolat, concentrés de tomates), et pour comptabiliser, grâce à la lecture des étiquettes, les prises d'additifs divers (essentiellement les colorants, les conservateurs et les

arômes) [42]. Les anomalies observables engagent à une période d'observation d'un mois sous régime pauvre en items correspondants [43-45]. Chez l'adulte également, l'intolérance aux métabisulfites doit être envisagée si le régime comporte fréquemment les alcools et aliments en contenant. Les repas au restaurant en sont pourvoyeurs. Toutefois, l'intolérance aux métabisulfites provoque plus souvent des accès intermittents qu'une véritable UC.

Un régime riche en additifs (les arômes étant désormais plus fréquents que les colorants et conservateurs chimiques) caractérise certains enfants. L'abus de consommation n'a pas fait l'objet d'appréciation quantitative précise. Nous estimons qu'il peut être caractérisé par 10 prises et plus par semaine d'additifs de type colorants ou arômes. De même, une période d'observation sous régime sans additifs, d'un mois au moins, établit la responsabilité de l'abus de consommation. Nous partageons l'avis de Zuberbier et Czarnetzki que l'amélioration ne se précise qu'au-delà de 15 jours de régime [46]. Dans notre expérience, la pratique de tests d'introduction réalistes à tel ou tel additif est vouée à une quasi-constante négativité, à l'exception des tests à l'acide benzoïque chez le jeune enfant. Les consommateurs abusifs... abusent de toutes les classes d'additifs. Il est vain de rechercher une intolérance à une seule substance...

L'amélioration après éviction n'autorise pas un diagnostic certain d'implication d'un facteur alimentaire dans l'UC

Etant donné la composante psychologique bien connue qui peut expliquer une amélioration même durable par sécurisation du sujet par le bilan effectué, par les explications médicales et par la relation de confiance entre malade et médecin. On en reste à un diagnostic très plausible si l'amélioration se poursuit, ou si le patient constate une rechute avec la reprise d'un régime libre et déséquilibré.

L'échec d'un régime sans additifs, ou pauvre en amines biogènes [28, 44], au bout d'un temps suffisant d'observation

et après s'être assuré de la compliance au régime, l'association à l'UC de troubles digestifs chroniques, de type ballonnements ou douleurs abdominales intermittentes, ou épisodes diarrhéiques, la constatation d'un terrain atopique, pourraient être les éléments de décision d'une enquête ultérieure plus spécifiquement allergologique, envisageant la possibilité d'une allergie alimentaire vraie à un aliment consommé régulièrement. Il s'agit surtout de l'allergie masquée à la farine de blé, laitages ou viandes plus accessoirement [38, 40].

Il est nécessaire de recourir à des prick-tests aux aliments courants, natifs, plutôt que sous forme d'extraits commerciaux, moins sensibles. Une technique correcte de ces tests cutanés, et une interprétation encadrée par des critères de positivité stricts tenant compte des contrôles positifs (tests à l'histamine et à la codéine) permettent de réduire l'interférence d'un dermographisme. La recherche systématique d'IgE spécifiques n'est pas recommandable en première intention, sachant la fréquence de réactions croisées *in vitro* entre les aliments et les pneumallergènes (pollens et fruits et légumes, mais aussi acariens/blattes et crustacés, voire epithelia animaux et viandes) [47]. Ceci n'était pas suffisamment connu lors d'un travail publié en 1994 qui notait l'augmentation des IgE spécifiques chez un nombre significatif de patients avec UC, comparés à un groupe d'atopiques aux acariens. Les résultats concernaient des allergènes d'origine végétale pour la grande majorité d'entre eux, et le statut de sensibilisation pollinique n'était pas évoqué [48]. Or, de nombreuses réactions croisées *in vitro* n'ont pas d'implications cliniques.

En aucun cas la détection de sensibilisations alimentaires n'est suffisante

Le recours à des tests de provocation est indispensable. Les doses nécessaires ne sont pas standardisées pour le cas de l'UC. Elles paraissent supérieures aux doses déclenchant les réactions immédiates d'allergie à d'autres aliments. Ces tests doivent être sensibilisés par une période d'éviction stricte préalable durant trois semaines. La difficulté d'interprétation d'une crise d'urticaire survenant dans les heures suivant les tests de provocation orale chez les sujets présentant des poussées quotidiennes, fait proposer des critères stricts : test en double aveugle, urticaire dans les deux heures suivant le TPO, éventuellement reproductibilité lors d'un second test [10]. Le placebo ne doit pas être du lactose mal supporté par certains enfants et même adultes [43]. La négativité de tels tests peut conduire à étendre la période de provocation à des prises quotidiennes pendant plusieurs jours, avant d'exclure toute allergie alimentaire [49].

De façon générale

L'interrogatoire, après avoir éliminé toute suspicion d'urticaire systémique ainsi que les UC aux agents physiques et les rares UC par contact, retient le diagnostic d'UC idiopathique,

dont un sous-groupe recouvre une auto-immunité spécifique, mais de diagnostic pratique difficile. La procédure de diagnostic débute par l'analyse du régime alimentaire sur une semaine, grâce à un journal alimentaire tenu par le patient. Un excès de consommation oriente tour à tour vers une intolérance aux amines biogènes et/ou aux aliments histamino-libérateurs (chez l'adulte), ou une intolérance aux additifs (chez l'enfant). Le diagnostic en sera plausible si le régime d'éviction entraîne une nette amélioration ou guérison. Les réactions pseudo-allergiques pourraient concerner 30 p. 100 des UC de l'adulte référés à une consultation d'allergologie. Chez l'enfant l'abus de consommation d'additifs est décelé par l'enquête alimentaire. L'UC de l'enfant est particulièrement rare et il n'est pas possible de statuer actuellement sur la fréquence réelle de l'intolérance aux additifs. L'excès de consommation concerne des additifs variés, associés. Ceci n'invite pas à une recherche analytique par des tests de provocation orale à différentes substances sauf cas très particulier. Un régime sans arômes et colorants conduira par ses résultats à un diagnostic très plausible.

S'il existe des antécédents d'allergie vérifiée à la pénicilline, un régime d'épreuve sans laitages et sans viandes peut être institué.

La consommation fréquente de poisson fait rechercher une sensibilisation à Anisakis.

Des antécédents d'eczéma de contact aux bijoux fantaisie, la positivité d'un patch test au nickel conduisent à un test d'introduction réaliste. S'il est positif dans un délai de quelques heures, un régime pauvre en nickel est proposé.

Dans tous ces cas, le diagnostic final est très plausible si on constate une amélioration prolongée ou une guérison dans les deux mois suivant l'institution du régime. Il approche de la certitude si l'UC réapparaît avec l'abandon du régime.

Lorsque l'urticaire paraît idiopathique, que le régime alimentaire ne montre pas d'excès de consommation, ou que les régimes sans additifs ou pauvres en amines biogènes ont été un échec, que l'UC s'accompagne de troubles digestifs, ou qu'elle survient chez un sujet atopique, il est proposable d'envisager la recherche d'une allergie alimentaire masquée à un aliment consommé quotidiennement.

Ces investigations comportent la recherche d'une sensibilisation IgE dépendante, par prick-tests et non pas par biologie. Les prick-tests aux aliments natifs ont une fiabilité supérieure à celle des extraits commerciaux. Si cette recherche est positive et correspond à un aliment couramment consommé, une période d'éviction de trois semaines est préconisée avant un test de provocation orale standardisé. Cette période d'éviction n'est pas suffisante *per se* pour obtenir le diagnostic d'allergie alimentaire impliquée dans l'UC. Elle a le but de rendre l'organisme plus réactif à une dose de charge lors du test de provocation.

L'allergie alimentaire ne paraît pas concerner plus de 3 à 5 p. 100 des UC. Il s'agit le plus souvent de farine de blé. Le diagnostic est prouvé par une triple séquence : éviction d'épreuve de trois semaines (non toujours démonstrative) puis test de provocation, puis guérison sous régime d'éviction prolongé.

Références

- Juhlin L. Recurrent urticaria : clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* 1981;104:369-81.
- Simonart T. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002;347:220-2.
- Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:664-72.
- Humbert PH. Chronic urticaria. *Ann Dermatol Venerol* 2001;128:1146-55.
- Sayag J, Signoret R, Rossat MD, Ferre G, Baby O, Sayag M et al. The G.E.R.U. retrospective study of 400 cases of urticaria. *Allerg Immunol (Paris)* 1988;20:119-24.
- Trachsel C, Pichler WJ, Hebling A. Importance of laboratory investigations and trigger factors in chronic urticaria. *Schweiz Med Wochenschr* 1999;129:1271-9.
- Chong, SU, Worm M et al. Role of adverse reactions to food in urticaria and exercise-induced anaphylaxis. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129:19-26.
- Illig L, Paul E. Allergic and pseudoallergic reactions of the urticaria skin and mucous membranes due to food components with special reference to food and RAST. *Z Hautkr* 1984;59:793-813.
- Hannuksela M, Lahti A. Peroral challenge tests with food additives in urticaria and atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 1986;25:178-80.
- Pigatto PD, Valsecchi RH. Chronic urticaria: a mystery. *Allergy* 2000;55:306-8.
- Goodman DL, McDonnell JT, Nelson HS, Vaughan TR, Weber RW. Chronic urticaria exacerbated by the antioxidant food preservatives, butylated hydroxyanisole (BHA) and butylated hydroxytoluene (BHT). *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:570-5.
- Genton C, Frei PC, Pecoud A. Value of oral provocation tests to aspirin and food additives in the routine investigation of asthma and chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:40-5.
- Settipane GA, Chafee FH, Postman IM, Levine MI, Saker JH, Barrick RH et al. Significance of tartrazine sensitivity in chronic urticaria of unknown etiology. *J Allergy Clin Immunol* 1976;57:541-6.
- Moneret-Vautrin DA, Einhorn C, Tisserand J. Role of sodium nitrite in histamine urticaria of dietary origin. *Ann Nutr Aliment* 1980;34:1125-32.
- Simon RA. Additive-induced urticaria: experience with monosodium glutamate (MSG). *J Nutr* 2000;130:1063S-6S.
- Greaves MW. Chronic urticaria in childhood. *Allergy* 2000;55:309-20.
- Fuglsang G, Madsen G, Halken S, Jorgensen S, Ostergaard PA, Osterballe O. Adverse reactions to food additives in children with atopic symptoms. *Allergy* 1994;49:31-7.
- Volonakis M, Katsarou-Katsari A, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allergy* 1992;69:61-5.
- Ehlers I, Niggemann B, Binder C, Zuberbier T. Role of non allergic hypersensitivity reactions in children with chronic urticaria. *Allergy* 1998;53:1074-7.
- Harris A, Twarog FJ, Geha RS. Chronic urticaria in childhood: natural course and etiology. *Ann Allergy* 1983;51:161-5.
- Antico A, Soana R. Chronic allergic-like dermatopathies in nickel-sensitive patients. Results of dietary restrictions and challenge with nickel salts. *Allergy Asthma Proc* 1999;20:235-42.
- Abeck D, Traenckner I, Steinkraus V, Vieluf D, Ring J. Chronic urticaria due to nickel intake. *Acta Derm Venereol* 1993;73:438-9.
- Stolz A, Sauvage C, Lamblin C, Bolard F, Wallaert B. Urticaire chronique par allergie alimentaire au nickel. *Alim Inter* 2002;7:109-11.
- Espana A, Alonso ML, Soria C. Chronic urticaria after implantation of two nickel-containing dental prostheses in a nickel-allergic patient. *Contact Derm* 1989;21:204-5.
- Boonk WJ, Van Ketel WG. The role of penicillin in the pathogenesis of chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1982;106:183-90.
- Poljacki M, Jovanovic M, Duran V, Tasic S, Subotic M. Chronic urticaria caused by penicillin. Results of monitoring cases of acute penicillin urticaria which developed into chronic urticaria. *Med Preg* 1995;48:108-10.
- Gracia-Bara MT, Matheu V, Zubeldia JM, Rubio M, Ordoqui E, Lopez-Saez MP et al. Anisakis simplex-sensitized patients: should fish be excluded from their diet? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:679-85.
- Moneret-Vautrin DA, Kanny G. Pseudo-allergic reactions to food: non immunological intolerance. Recent Adv Clin Nutr eds Schlierf G 1993 Smith Gordon London, pp 145-151.
- Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Schon H, Feldman L, Mallie JP, Gueant JL et al. Abnormalities in histamine pharmacodynamics in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1993;23:1015-20.
- Kanny G, Grignon G, Dauca M, Guedenet JC, Moneret-Vautrin DA. Ultrastructural changes in the duodenal mucosa induced by ingested histamine in patients with chronic urticaria. *Allergy* 1996;51:935-9.
- Lesso MH, Gant V, Hinuma K, Murphy GM, Dowling RH. Recurrent urticaria and reduced diamine oxidase activity. *Clin Exp Allergy* 1990;20:373-6.
- Guida B, De Martino CD, De Martino SD, Tritto G, Patella V, Trio R et al. Histamine plasma levels and elimination diet in chronic idiopathic urticaria. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:155-8.
- King WL, McCargar B. Benefits of a Histamine-Reducing Diet for Some Patients with Chronic Urticaria and Angioedema. *Can J Diet Pract Res* 2000;61:24-6.
- Verschave A, Stevens E, Degreef H. Pseudo-allergen-free diet in chronic urticaria. *Dermatologica* 1983;167:256-9.
- Zuberbier T, Frommer C, Spetch K, Vieths S, Bastl-Borrmann R, Worm M et al. Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:343-8.
- Lunardi C, Favari F, Venturini G, Zagni P, Nicolis F, Pacor ML. Prevalence of food allergy in patients with urticaria-angioedema syndrome. *G Ital Dermatol Venerol* 1990;125:319-22.
- Henz BM, Zuberbier T. Most chronic urticaria is food-dependent, and not idiopathic. *Exp Dermatol* 1998;7:139-42.
- Kanny GB, Chenuel B, Moneret-Vautrin DA. Chronic urticaria to wheat. *Allergy* 2001;56:356-7.
- Paganelli R, Fagioli U, Cancian M, Scala E. Intestinal permeability in patients with chronic urticaria-angioedema with and without arthralgia. *Ann Allergy* 1991;66:181-4.
- Drouet M, Sabbah A, Hassoun S, Le Sellin J, Bonneau JC, Gay G et al. Chronic urticaria caused by cow's milk allergy: immediate or delayed allergy? (a propos of a case) *Allerg Immunol (Paris)* 1999;31:79-81.
- Bindslev-Lensen C, Finzi A, Greaves M, Camarasa J, Ortonne JP, Schopf E et al. Chronic urticaria: diagnostic recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2000;14:175-80.
- Kanny G. Allergies alimentaires : Le rôle de la diététicienne dans l'enquête de détection. *Cah Nutr Diet* 1999;34:383-6.
- Kemp AS, Schembri G. An elimination diet for chronic urticaria of childhood. *Med J Aust* 1985;143:234-5.
- Ballmer-Weber BK. The hypo-allergic diet. *Ther Umsch* 2000;57:121-7.
- Haustein UF. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. *Acta Derm Venerol* 1996;76:498-9.

46. Zuberbier T, Czarnetzki BM. High response rate to additive-free diet in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1996;134:1159.
47. Vieths S, Scheurer S, Ballmer-Weber B. Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. *Ann N Y Acad Sci* 2002;964:47-68.
48. Kaaeser P, Revelly ML, Frei PC. Prevalence of IgE antibodies specific for food allergens in patients with chronic urticaria of unexplained etiology. *Allergy* 1994;49:626-9.
49. Caffarelli C, Petroccione T. False-negative food challenges in children with suspected food allergy. *Lancet* 2001;358:1871-2.
-