



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2010) xxx-xxx

Controverse l'hypersensibilité aux additifs alimentaires est une réalité clinique : pour

Controversy hypersensitivity to food additives is a clinical reality: For

C. Sauvage

Service d'allergologie, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, GHICL, boulevard de Belfort, 59020 Lille, France

Résumé

Dans les années 1980, l'hypersensibilité aux additifs et ses effets néfastes sur la santé a été largement documentée. De nos jours, malgré sa faible prévalence aux alentours de 1 %, elle existe toujours. Après quelques rappels épidémiologiques et une brève historique sur les outils de réglementation en Europe et aux États-Unis, les additifs sont séparés en deux groupes pour faciliter leur diagnostic : les IgE-dépendants (cochenille, érythrosine, riz rouge, annatto, carraghénanes, gommes adragantes, lysozyme) et les additifs mis en évidence par TPODACP (tartrazine, sulfites, benzoates, nitrites, diacétyl, fragrance). Les allergologues sont encouragés, à l'aide d'une enquête catégorielle alimentaire rigoureuse, de prick-tests corrélés au dosage des IgE spécifiques, confirmés par TPODACP, à continuer à la rechercher.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Hypersensibilité aux additifs alimentaires ; IgE-dépendant ; TPODACP

Abstract

In the 1980s, hypersensitivity to food additives and their adverse effects on health were widely publicized. Today, in spite of its low prevalence, about 1%, it still exists. After a review of some epidemiologic data and a short history of regulatory mechanisms in Europe and USA, additives can be separated into three groups to facilitate diagnosis: IgE-dependent (cochineal, erythrosine, red rice, annatto, carrageenans, adragant gums, lysozyme), additives confirmed by DBPCFC (tartrazine, sulfites, benzoates, nitrites, diacetyl, fragrances), and disputed substances (monosodium glutamate, aspartame). Allergists are encouraged to rigorously investigate different food categories, using prick-tests correlated with IgE levels and confirmation by DBPCFC when continuing to look for the cause of these reactions.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Food additive hypersensitivity; IgE-dependent; DBPCFC

1. Introduction

Après un effet de « mode » lors des années 1980–1990, l'hypersensibilité aux additifs ou réaction adverse aux additifs laisse place à l'académique allergie alimentaire IgE-dépendante largement documentée actuellement. Cette discrétion est justifiée par une faible prévalence aux alentours de 1 % en Europe [1], 2 % aux États-Unis, toute population confondue [2] assortie d'une difficulté diagnostique.

2. Définition

La directive 89/107/CEE du Conseil du 21 décembre 1988 définit l'additif alimentaire comme suit : « Toute substance non consommée comme aliment ou ingrédient, possédant ou non une valeur nutritive, ajoutée intentionnellement dans un but technologique lors de la fabrication, transformation, préparation, traitement, conditionnement, transport ou entreposage, ayant pour effet de devenir, elle ou ses dérivés, un composant des denrées alimentaires » [3].

Aux États-Unis, en 1901, le Pt Roosevelt crée la Food and Drug Administration (FDA) chargée de l'accréditation des

Adresse e-mail : sauvage.christine@ghicl.net.

additifs alimentaires et de l'établissement d'une liste d'ingrédients généralement reconnus comme sécurisés (GRAS) [4].

Au sein de l'UE, la libre circulation des denrées impose une uniformisation des règles de composition et d'étiquetage, d'identification et d'analyse, standardisés par l'International Standardisation Organisation (ISO) permettant l'établissement d'une dose journalière admissible (DJA) pour chaque additif, définie comme le 100^e du seuil de non observance d'effet adverse (NOAEL).

Les additifs sont listés en 24 catégories [5] (parmi lesquelles certains seront développés ici) : colorant (cochenille, érythrosine, riz rouge, annatto, tartrazine), conservateur (lysosyme, sulfites, benzoates, nitrites), antioxygène, émulsifiant, sel de fonte, épaississant, gélifiant (carraghénanes, gommés adragantes), stabilisant, exhausteur de goût (diacétyl), acidifiant, correcteur d'acidité, antiagglomérant, amidon modifié, édulcorant, poudre à lever, antimoussant, agent d'enrobage, agent de traitement de la farine, affermissant, humectant, séquestrant, enzyme, agent de charge, gaz propulseur et d'emballage.

Bien souvent, une démarche diagnostique authentiquement scientifique est possible.

3. Les additifs IgE-dépendants

3.1. La cochenille E 120

Colorant naturel principalement utilisé de nos jours dans les boissons, liqueurs, sirops, produits de charcuterie, enveloppe, glaces, crèmes glacées, enrobage médicamenteux. L'acide carminique, obtenu à partir de broyats de corps de femelle grasse de l'insecte *Coccus Cacti*, parasite des cactus, est connu depuis 1979 (premier cas colligé de pathologie respiratoire).

Un mécanisme IgE-dépendant est mis en évidence lors de manifestations alimentaires depuis 1994 [6-9] et cutanées à type d'urticaire [10].

Début 2009, nos confrères japonais ont démontré par Immunoblot, la responsabilité majeure d'une impureté protéique de 38 kDa dans cette allergie [11]. En mai 2009, une équipe du Michigan documentait une réaction anaphylactique à la cochenille présente dans l'enrobage d'un macrolide [12].

3.2. L'érythrosine E 127

Colorant azoïque synthétique, de couleur brunâtre (utilisé dans les conserves de fruits rouges les cocktails, boissons, soupes en sachet) est réglementé depuis 1980 (dose maximale autorisée de 150 à 200 mg/kg de produit). Une bonne corrélation entre le dosage d'IgE spécifiques, prick positifs et TPOSA a été mise en évidence dans plusieurs publications en 1985 [13] et 1989 [14]. Il peut être responsable de rhinite, d'asthme, d'angioedème et d'urticaire. Sa structure tétra-iodée rendrait non négligeable une prise régulière à forte dose de ce colorant, sur la fonction thyroïde [15].

3.3. Le riz rouge

Colorant rouge orangé naturel d'origine asiatique (Chine), extrait des ascomycètes *Monascus purpureus* et *ruber* par fermentation des grains de riz pour ses propriétés colorantes et conservatrices ; utilisé en Europe dans les charcuteries et produits végétariens en remplacement des nitrites. En 2000, un mécanisme IgE-dépendant avec prick et Rast Allergopharma est mis en évidence [16].

3.4. L'annatto

Colorant orange naturel extrait de la graine de l'arbuste *Bixa Oranella* est mis en cause dans des réactions anaphylactiques documentées avec prick et IgE spécifiques positives en 1991 [17], une autre étude nancéenne réalisée en 2002 et regroupant l'annatto avec l'acide carminique et le safran montrait des réactions anaphylactiques et urticariennes IgE-dépendantes [18].

3.5. Carraghénanes E 407 et gommés adragantes E 413

Extraites respectivement de lichens, algues rouges *Chondrus Crispus* et de la sève de l'arbuste *astragale*, elles sont utilisées comme texturant (gélifiant) empêchant la liquéfaction (gâteau de goémon). Leur IgE réactivité est démontrée en 1978 pour la gomme adragante (syndrome du Big-Mac attack) [19] et 1995 pour les carraghénanes [20].

3.6. Le lysosyme E 1105

Protéine de 14 kDa du blanc d'œuf, soit 3,5 % du total protéique, utilisée en industrie fromagère pour ses propriétés enzymatiques, bactéricides notamment contre le *Clostridium tyrobutyricum*. Leur IgE médiation est retrouvée dans une étude sur 52 cas enfants et adultes confondus avec un Cap-Rast Pharmacia positif [21]. Cependant, il est à noter que les doses utilisées dans l'industrie semblent trop basses pour provoquer des réactions chez les allergiques à l'œuf [22].

4. Les additifs mis en évidence par TPODACP

4.1. La tartrazine E102

Colorant jaune de synthèse, le plus fréquent des colorants azoïques responsable de réactions urticariennes décrites dès 1959 par Lockey, dermatite atopique de l'adulte [23], asthme chez les enfants par une étude en double insu publiée en 1984 [24]. Utilisée fréquemment dans les années 1980 en raison de sa stabilité dans les enrobage de charcuterie, crèmes glacées, glaces, confiseries, croutes de fromage ; montrée du doigt ensuite, elle ne serait plus utilisée de nos jours, quoi que Asero mette en évidence un cas suspect d'angioedème après ingestion de thon en boîte chez un patient non allergique au thon et réactif en TPODACP à la tartrazine de façon isolée en 1998 [25]. Certains incriminent un mécanisme *aspirine-like* [26], un effet croisé avec les pyrazolés [28], d'autres réfutent cet argument [27].

En 2001, une étude en TPODACP sur 51 patients urticariens retrouvent une augmentation significative ($p < 0,001$) des leucotriènes après ingestion d'un mélange de sept additifs dont la tartrazine avec un effet favorable des antileucotriènes versus antihistaminiques [29].

4.2. Les sulfites E220 à E228

Connus depuis 1973 en pathologie adulte. Encore présents dans les vinaigres, cidre, surgelés, sodas, médicaments : antiallergiques et anesthésiques adrénalinés. Sont interdits aux États-Unis et autorisés en France en dessous d'une certaine concentration (obligation d'étiquetage si > 10 mg/kg) y compris plus récemment pour les vins en Europe. Responsable d'asthme, rhinite, angioedème et urticaire. Le diagnostic se réalise par TPODACP [30].

4.3. Benzoate E210 à E213

Conservateur antimoisissures (*Aspergillus*, *Saccharomyces*) présent dans la conservation des fruits et légumes industriels. Mis en évidence dans les travaux du CICBAA en 1999, d'urticaire, rhinite chez l'adulte et l'enfant (TPOSA) [31] ainsi que le nourrisson (TPODA) en 2004 [32].

4.4. Nitrite

Conservateur anticlostridium présent dans les viandes, fromage et charcuterie. Asero rapporte quelques cas confirmés par TPODACP en 1999 [33].

4.5. Diacétyl

Exhausteur de goût utilisé comme arôme dans certains processus de fabrication (popcorn), responsables d'altération d'origine professionnelle de la fonction respiratoire par atteinte des petites bronches périphériques. Le lien entre exposition et développement de la maladie est significatif : multiplié par dix selon une étude rétro- et prospective de 2002 à 2007 [34].

4.6. Fragrances

Démonstration d'un cas italien de sensibilisation orale en 2007 par TPODACP [35].

5. Conclusion

Un nombre de cas non négligeable d'hypersensibilité aux additifs sérieusement documentés dont certains paraissent indiscutables sur un plan scientifique est constaté de nos jours. Malgré sa faible prévalence aux alentours de 1 %, l'allergie aux additifs existe toujours, il faut y penser. Une enquête catégorielle alimentaire rigoureuse et la mise en évidence des mécanismes par prick-tests corrélés au dosage des IgE spécifiques, confirmée par un TPODACP semble réalisable dans de nombreuses situations.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Osterballe M, Mortz CG, Hansen TK, Andersen KE, Bindsley-Jensen C. The prevalence of food allergy in young adults. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:686–92.
- [2] Bourrier T. Intolérances et allergies aux colorants et aux additifs. *Rev Fr Allergol* 2006;46:68–79.
- [3] Moll M, Moll N. Additifs alimentaires et auxiliaires technologiques. *Agro-al 2^e éd.*, Dunod; 1998. p. 7.
- [4] Rangan C, Barceloux DG. Food additives and sensitivities. *Med Toxicol Nat Subst DM* 2009;292–311.
- [5] Moll M, Moll N. Additifs alimentaires et auxiliaires technologiques. *Agro-al 2^e éd.*, Dunod; 1998. p. 8.
- [6] Kägi MK. Campari-orange, anaphylaxis due to carmine allergy. *Lancet* 1994;344:60–1.
- [7] Beaudoin E. Food anaphylaxis following investigation of carmine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:42–430.
- [8] Wüthrich B. Anaphylactic reactions to ingested carmine (E 120). *Allergy* 1997;52:1133–7.
- [9] Chung K. Identification of carmine allergens among three carmine allergy patients. *Allergy* 2001;56:73–7.
- [10] Kotobuki Y, Azukizawa H, Nishida Y, Murota H, Katayama I, Yoshikawa K. A case of urticaria due to cochineal dye in red-colored diet. *Jpn J Allergol* 2007;56(12):1510–4.
- [11] Ohgiya Y, Arakawa F, Akiyama H, Yoshioka Y, Hayashi Y, Sakai S, et al. Molecular cloning, expression and characterization of a major 38-kd cochineal allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(5):1157–62 [e3].
- [12] Greenhawt M, McMorris M, Baldwin J. Carmine hypersensitivity masquerading as azithromycin hypersensitivity. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:95–101.
- [13] Vesely B, Bodmer R, Guerin B, Girard JP. Manifestations cliniques à l'érythrosine. *Rev Fr Allergol* 1985;25(1):7–11.
- [14] Bergner T, Bernhard P, Ring J. Anaphylactoid reaction to the coloring agent erythrosine in an antiallergic drug. *ACI International* 1989;1:177–9.
- [15] Miller JB. Hidden food ingredients chemical additives and incomplete food label. *Ann Allergy* 1978;41:93.
- [16] Vandenplas O, Caroyer JM, Binard-van Cangh F, Delwiche JP, Symoens F, Noland N. Occupational asthma caused by a natural food colorant derived from *Monascus Ruber*. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:103–9.
- [17] Nish WA, Whisman BA, Goetz DW, Ramirez D. Anaphylaxis to annatto dyes, case report. *Ann Allergy* 1991;66:129–31.
- [18] Monneret-Vautrin DA, Morisset M, Lemerdy P, et al. Food allergy and IgE sensitization caused by spices: CiCBAA data (based on 589 cases of food allergy). *Allergy Immunol* 2002;34:135–40.
- [19] Dannof D, Lincon L, Thomson DPM. Big Mac attack. *N Engl J Med* 1978;298:1095.
- [20] Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R. Efficacy of Leucotriene receptor antagonist in chronic urticaria? A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1607–14.
- [21] Allergènes alimentaires. *Lysosyme*. *Aliment Inter* 2001;6(1):17–8.
- [22] Iaconelli A, Fiorentini L, Bruschi S, Rossi F, Mingron G, Piva G. Absence of allergic reactions to egg white lysozyme additive in Grana Padano cheese. *J Am Coll Nutr* 2008;27(2):326–33.
- [23] Hariparsad D, Wilson N, Dixon C, et al. Oral tartrazine challenge in childhood asthma: effect on bronchial reactivity. *Clin Allergy* 1984;14:81–5.
- [24] Asero R. A strange case of "Tuna allergy". *Allergy* 1998;53:816–7.
- [25] Williams WR, Pawlowicz A, Davies BH. Aspirin-like effects of selected food additives and industrial sensitizing agents. *Clin Exp Allergy* 1989;19(5):533–7.

- [26] Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini, Tursi A. Suspected tartrazine-induced acute urticaria- angiooedema only rarely reproducible by oral rechallenge. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1725–9.
- [27] Moll M, Moll N. Additifs alimentaires et auxiliaires technologiques. Agro-al 2^e éd., Dunod; 1998. p. 27.
- [28] Pacor ML, Lorenzo D. Corrocher. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1607–14.
- [29] Rance F. Intolérance aux sulfites. *Aliment Inter* 1999;4(19):15–20.
- [30] Petrus M, Bonaz S, Causse E, Micheau P, Rhabbour M, Netter JC. Étude clinico-immuno de 16 cas d'intolérance aux benzoates de l'enfant. *All Immunol* 1997;30:36–8.
- [31] Petrus M, Cossarizza G, Dyan A, Malandain H. Intolérance aux benzoates chez un nourrisson de 26 mois. *J Allergy* 2004;44:649–51.
- [32] Asero R. Chronic generalized pruritus caused by nitrate intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1110–1.
- [33] Center for disease control and prevention (CDC). Fixed obstructive lung disease among workers in the flavor-manufacturing industry-California, 2004–2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:389–93.
- [34] Ricciardi L, Saitta S, Isola S, Aglio M, Gangemi S. Fragrance as a cause of food allergy. *Allergy Immunol Path* 2007;35(6):276–7.
- [35] William AN, Woessner KM. Monosodium glutamate “allergy”: menace or myth? *Clin Exp Allergy* 2009;39:640–6.