



Hypersensibilité aux additifs

Part. II: non IgE-dépendante

ATELIER INTERACTIF

Xavier VAN DER BREMPT

Pneumologie-Allergologie

Allergopôle – Clinique Saint-Luc à Bouge

Dinant – Marche-en-Famenne

xavier@bremptallergy.be



Benzoates: avec l'aimable collaboration de
Habib CHABANE (Saint-Denis, Paris)



Définition d'un additif

- *La définition d'un additif alimentaire est très précise. Il s'agit de "toute substance habituellement non consommée comme aliment en soi, et habituellement non utilisée comme ingrédient caractéristique dans l'alimentation, possédant ou non une valeur nutritive, et dont l'adjonction intentionnelle aux denrées alimentaires, dans un but technologique, au stade de leur fabrication, transformation, préparation, traitement, conditionnement, transport ou entreposage, a pour effet, ou peut raisonnablement être estimée avoir pour effet, qu'elle devient elle-même, ou que ses dérivés deviennent, directement ou indirectement, un composant de ces denrées alimentaires".*
- *Source: directive Directive CE 89/107 (1989)*



Types d'additifs: 24 catégories

- Colorant
- Conservateur
- Antioxygène
- Émulsifiant
- Sel de fonte
- Épaississant
- Gélifiant
- Stabilisant
- Exhausteur de goût
- 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 gaz d'emballage

Source: directive CE 89/107



Classification des hypersensibilités

Réactions adverses (ex: aliments)

Non toxiques: hypersensibilités

Toxiques

Immunologiques

Non immunologiques

IgE-méd (Allergiques)

Non IgE-méd (Non allergiques)

Pharmacologiques

Métaboliques

All alimentaire
 Rhume des foins
 Asthme allergique
 All venins hymén
 All médic
 Certains additifs:
 - Colorants
 ...

T-Cell:
 - Derm contact
 Eosino:
 - G-entérop
 IgG:
 - Alvéolites
 - médicaments
 Autres:
 ...

Histamine
 Histamino-lib
 Tyramine
 Sulfites
 Benzoates
 ...

Enzymatiques:
 - Déf lactase
 - ...
 Autres:
 - ...

Modifié d'après Johansson, Allergy 2001



I. Réactions IgE-médiées

- Voir exposé de Martine Drouet



I. Réactions IgE-médiées

- E120: carmin de cochenille
- E127: érythrosine
- E131: bleu patenté (ex: RFA11 2011; 51: 389 A94)
- Riz rouge
- Annatto ou rocou
- E407: carraghénanes
- E413: gommes adragantes
- E1105: lysozyme



II. Réactions non IgE-médiées

- ... Ou "réactions mises en évidence par TPODACP"
- Tests cutanés et tests in vitro très généralement inutiles: négatifs, non reproductibles, non pertinents
 - Voir au cas par cas: certains additifs pouvant agir par différents mécanismes, IgE- ou non IgE-dép
- Symptômes: U ± AO, flush, tachycardie, douleurs thoraciques, céphalées; rarement rhinite, asthme, CA.



E102: Tartrazine

- Colorant azoïque de synthèse
- Décrit comme responsable d'U dès 1959 (Lockey), DA chez l'adulte, asthme chez l'enfant
- Ne serait plus utilisée actuellement
- Mécanisme: controversé
 - Aspirine-like ?
 - Réaction croisée avec les pyrazolés ?



E220-227: Sulfites

- Autorisés dans: vinaigres, cidres, surgelés, sodas, médicaments, vins (mention obligat si > 10 mg/l ou kg)
- Taux élevés dans: fruits secs (raisins, abricots), jus de raisin, jus de citron (vert), choucroute, oignons en conserves... (CICBAA)
- Aussi dans médicaments (injectables)
- Responsables de (rares cas de): rhinite, U, angioedème, eczéma de contact, asthme, (anaphylaxie ?); surtout chez asthmatiques sévères (dose déclenchante: 20-50 mg)
- Si intolérance AAS: 20 % intolérance sulfites



E220-227: Sulfites

- Sulfites dans alimentation: 6-20 mg/j; + 10 mg/100 ml vin; + 5 mg/100 ml bière
- Protocole Allergopôle Bouge:
 - 5 – 10 – 25 – 50 – 100 – 200 mg (dose cumulée: 390 mg)
 - Aucun test positif jusqu'à présent (04/2013; 6 tests)
- Poster EAACI 2012: Vieira, Allergy 67 suppl 96: 371 [A966]
 - Étude prospective, 12 patients (34 ± 13 ans)
 - Dose cumulée: 390 mg
 - TPO ouvert: tous négatifs.



Teneur en sulfites des aliments (mg/l ou mg/kg)

- Fruits secs: 1000 ppm (= 1 mg/g = 1000 mg/kg !), et jusque > 2000 ppm ! (abricots)
- Poissons et produits de pêche séchés: 1000
- Moutarde: 500
- Vins: (25)-300
- Bières: 100
- Produits de pomme de terre (épluchées ou flocons): 100



Sulfites: mécanismes

- IgE-médié ? tests cutanés + (mais pas d'IgEs sériques retrouvées):
 - Yang, JACI 1986; 78: 443-9:
 - 5 tests cutanés + sur 53 patients sélectionnés: 1 prick+, 4 IDR+
 - K2S2O5 1 mg/ml; 1 – 5 – 10 – 25 – 50 mg (total 91 mg)
 - (Bouge: 5 – 10 – 25 – 50 – 100 – 200 = 390 mg)
 - TPO-SA chez 24 sujets: + chez un sujet avec anaphylaxie (IDR+), et chez 3 asthmatiques (2 tests cutanés+)
 - (Erratum in: JACI 1987; 79: 15)



Sulfites: mécanismes

- Bronchoconstriction par stim⁺ des réc B2 bradykinine:
 - Ingestion MBS: augmentation SO₂ (acidité estomac) → irrite réc épith bronchique → bronchospasme
 - Argument +: diminution bronchospasme chez intolérants au MBS par administration préalable d'anticholinergiques
- Déficit en sulfite-oxydase
 - Rôle: métabolisation SO₃ en SO₄ inactif
 - Diminution activité S-Ox dans fibroblastes cutanés d'asthmatiques intolérants aux sulfites p/r aux contrôles
 - Prév par admin Vit B12: Añíbarro B. JACI 1992; 90: 103-9.



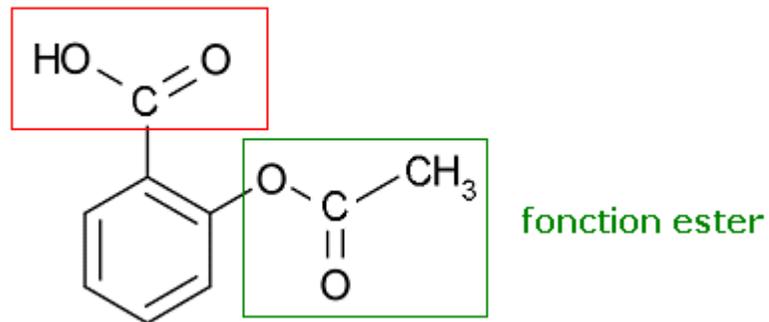
E210-E213: Benzoates

- Conservateurs anti-moisissures (fruits et légumes industriels, poissons, crustacés, produits laitiers)
- Également dans de nombreux médicaments
- Consommation quotidienne moyenne: 10-50 mg/j
- Dose journalière admissible (FDA): 5 mg/kg.j
- Symptômes rapportés: prurit sine materia, U et/ou AO, U de contact, poussée de DA, (rhinite et asthme ?)
- Mécanisme: inhibition de la cyclo-oxygénase ?
- TPO: 25 - 50 - 100 - 200 (375 mg dose cumulée)
(Allergopôle, Bouge)

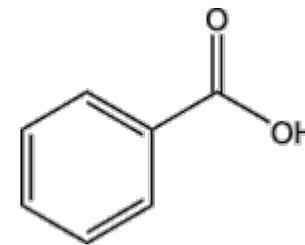


E210-E213: Benzoates

- Similitude de structure avec les salicylés:
 fonction acide carboxylique

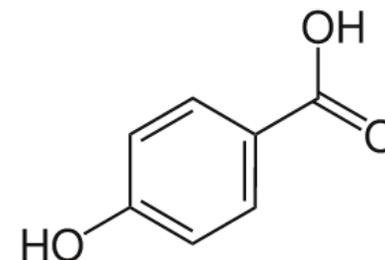


Acide acétylsalicylique



Acide benzoïque

- ... Et avec les parabens:



Acide p-hydroxybenzoïque



Sources de benzoates (Habib Chabane)

Naturelles

- Végétales (fruits) :
 - Baies : mûres de ronces, myrtilles de 300 à 1300 mg/kg¹
 - fruits (sauf myrtilles) : de traces à 14 mg/kg¹
 - légumes et céréales : de traces à 0,2 mg/kg¹
- Animales :
 - Lait et fromages : de traces à 40 mg/kg



¹ Hegnauer R, ed. 1966 Chemotaxonomie der Pflanzen. Basel, Birkhäuser Verlag.

Anthropogéniques

- Industrie chimique :
 - Acide benzoïque : fabriqué par oxydation du toluène (700 000 tonnes/an)
 - Benzoate de sodium (100 000 tonnes/an)
- Polluants :
 - industriels
 - Gaz d'échappement
 - Fumée de cigarette



Tianjin Dongda Ltd : **150 000 tonnes**

16



E210-E213: Benzoates

- *Nettis, Br J Dermatol 2004; 151: 898-902:*
 - 47 patients: 36 U + 11 U et AO
 - TPODACP benzoate (25-75-100 mg): 1 test + (2 %)
 - = femme 37 a, intolérante AINS
- *EAACI 2012: Zolkipli, Allergy 67 suppl 96, 372 [A967]:*
 - 30 TPO benzoates (dose ?) 2009-2011
 - Patients avaient réactions immédiates avec aliments riches en salicylates
 - 7 TPO +: rash localisé + U (6) et symptômes systémiques sévères (1) nécessitant AH1 et cortic
 - TC+ benzoate de sodium chez certains enfants (pas de détails)



E214-219: Parabens

- Dérivés de l'acide parahydroxybenzoïque
- Surtout méthyl- et éthylparaben (très peu toxiques)
 - Butylparaben: non utilisé en usage humain
 - Propylparaben: considéré comme toxique (oestrogène-like)
- Pas dans alimentation, mais bien dans cosmétiques
- Possibilité de réactions croisées avec benzoates
- DJA: 0-10 mg/kg.j



Baume du Pérou (*Myroxylon balsamum*)

(d'après Habib Chabane)

- Composition :
 - Esters phénoliques : benzoate de benzyle (55%), cinnamate de benzyle (25%)
 - Acides phénoliques : acide cinnamique (7%), acide benzoïque (4%)
 - Alcools phénoliques : alcool benzylique (0,3%)
 - Sesquiterpénols : nérolidol (4,3%)
 - Aldéhydes aromatiques : vanilline (0,5-1,3 %)



E249-E252: Nitrites et nitrates

- Conservateurs (anti-Clostridium) pour viandes, charcuteries, fromages
- Préservent la couleur rouge/rose
- S: U, troubles gastro-intestinaux, céphalées
- Risque cancérigène (formation de nitrosamines)
- Mécanisme: inhibition DAO et augmentation de la perméabilité intestinale (symptômes histaminiques)
- Un cas de prurit généralisé sans U prouvé par TPODACP (Asero, JACI 1999)



E320 (BHA) et E321 (BHT)

- Butylhydroxyanisol et butylhydroxytoluène
- Conservateurs: antioxydants, antirancissement
- Dans biscuits, céréales petit déj, soupes, chewing-gum, etc.
- Goodman, JACI 1990, 86, 570: exacerbation U chronique par BHA et BHT.



E620-E625: Glutamates

- Incriminés dans le "syndrome du restaurant chinois" depuis 1968 (Kwok)
- Présents naturellement dans certains aliments:
 - parmesan 1,2 g/kg; tomates, champignons, maïs: 140 mg/kg
- Dose ingérée: 0,3-1 g/j (jusque 5 g si resto chinois !)
- Rendus responsables de fatigue, céphalées, flush, palpitations, d+ thoraciques; parfois U; pas d'asthme.
- Pas de relation claire et reproductible entre consommation de MSG et symptômes
(Williams, Clin Exp Allergy 2009; 39: 640-6)
- Pas de TPO clairement positif publié.



E466: Carboxyméthylcellulose

- Polysaccharide haut PM; aussi E468, E469
- Épaississant, stabilisant, émulsifiant
- Additif alimentaire, mais aussi excipient de nombreux médicaments (oraux ou injectables)
- Saih, Rev Fr Allergol 2012; 52: 281 A91:
 - Femme 69a, CA grade 4 (ARCA) dans les secondes après injection IA de Diprostene (contenant CMC)
 - Prick-T + pour Diprostene et pour CMC (Celluvisc)
 - Dafalgan bien toléré (contenant CMC aussi); hypothèse: non absorption digestive car haut PM ?



E951 Aspartame

- Edulcorant considéré comme inoffensif tant en Europe qu'aux USA
- Allergies ?
 - un seul auteur rapporte des cas (Kulczycki A. JACI 1995, 95, 639; Ann Int Med 1986); peu détaillé (50 mg aspartame)
 - TPODACP: 12 cas négatifs jusque 2000 mg aspartame (Garriga MM. JACI 1991, 87, 821-7)



E1521: Macrogol

- Synonyme: polyéthylène glycol (PEG)
- Anti-moussant; autorisé dans: édulcorants, chewing-gum, eaux aromatisées, compléments alimentaires; aussi dans médicaments (laxatifs; prépa colonoscopie; additif de très nombreux médicaments)
- Macrogol 300 – 3000 – 3350 – 4000 – 6000 – 10000...
- Liquide visqueux (PM < 600) ou solide (PM > 800)
- Quelques cas d'anaphylaxie par voie orale ou injectable:



E1521: Macrogol

- Sohy, Allergy 2008; 63:478:
 - Femme 45 a, injection i-articulaire de Depo-Medrol (contenant macrogol 4000)
 - Dans les minutes qui suivent l'injection: érythème généralisé, dyspnée + bronchospasme, vomissements, hypoTA à 75 mmHg.
 - Prick-T au Depo-Medrol + de 1/100^e à pur, et prick-T au Forlax (macrogol 4000) + à 0,1 et 1 mg/ml
 - Prick-T négatifs au macrogol 400 et 1500/300
 - TPO macrogol: 1h30 après dose cumulée de 7 g: œdème palpébral bilatéral et oedème/érythème palmoplantaire



E1521: Macrogol

- Guilleminault, Rev Fr Allergol 2011; 51: 392 A103:
 - Femme 57 a
 - CA à un laxatif à base de PEG (macrogol 3350): 10 min après la prise: U généralisée, chute de TA; R/ adrén IM
 - 6 semaines + tard: prick-T Colopeg nettement +
 - Sensibilisation croisée avec médicaments pégylés: prick-T+ au peginterféron alpha2a (PEGASYS, H^{ite} C)
- Quelques cas d'anaphylaxie au macrogol 6000 (excipient dans comprimés): 1 co de phénoxy pénicilline
1 co de fluor



Arômes

- *Ricciardi, Allergol Immunopathol, 2007:*
 - Femme 34 ans
 - Episodes répétés de nausées-vomissements et angioedème après consommation de biscuits, céréales petit déjeuner, jus de fruits(TPODA+) causé par les arômes;
 - Bilan:
 - Prick-T négatifs avec les aliments suspects
 - Patch-T +++ uniquement pour Fragrances mix !
 - TPODACP + pour les aliments suspects (mêmes symptômes)
 - Diagnostic: anaphylaxie causée par les arômes; disparition des symptômes sous régime d'éviction.



Arômes: diacétyl (= butanedione)

- Arôme artificiel de "beurre"
- Utilisé notamment dans le pop-corn pour micro-ondes (USA) (et dans certaines cigarettes électroniques !)
- Rendu responsable de bronchiolites oblitérantes (dose-dép) et peut-être de favoriser la M. Alzheimer
- Également présent à l'état naturel (beurre), mais beaucoup moins concentré et pas toxique

Source: rapport du CDC, 2007



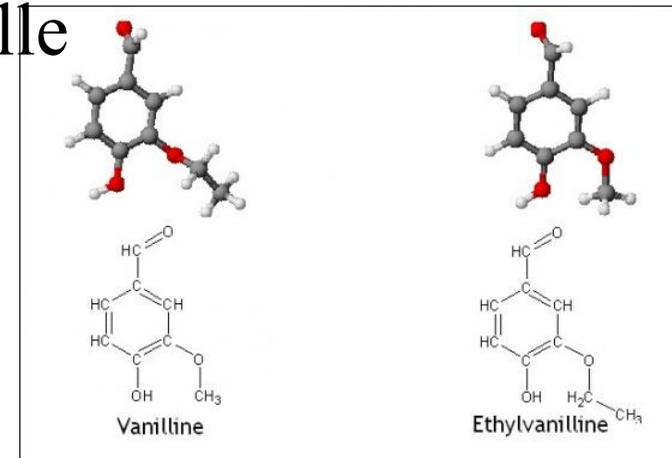
Arômes: quinine

- Antimalarique, antipyrétique, mais aussi arôme amer (Tonic, Bitter Lemon, Aperol,...)
- Comme additif alimentaire: déclaration obligatoire en CE
- Cas d'allergie et anaphylaxie décrits: PT + (pas d'IgEs disponibles, mais sans doute IgE-médié)



Arômes: (éthyl)vanilline

- Vanilline = arôme naturel de la vanille (aussi synthétisée industriellement)
- Ethylvanilline = arôme synthétique
 - moins chère (synthétique) et 5 x plus sucrante que la vanilline



- Kanny, Allerg Immunol 1994; 26: 204-6:
 - 17 enfants avec DA; 11 TPO+ dont 7 vanilline+ (exacerbation DA); 1 enfant oed pharyngo-laryngé 10 h après TPO



Anaphylaxie à l'éthylvanilline

- Chevallier, Rev Fr Allergol 2013; 53: 88-90:
 - Épisodes répétés d'AO après usage de parfums ou aliments à la vanille (1 x adrénaline pour AO langue et visage asphyxiant)
 - Prick- et patch-T négatifs pour vanille, vanilline, B. Pérou
 - TPO:
 - vanilline naturelle (450 mg): négatif
 - Éthylvanilline (18 mg) dans sucre vanilliné: AO sévère en quelques minutes R/ AH1, cortic, et finalement adrénaline 0,85 mg IM



Additifs et hyperactivité

- Mc Cann, Lancet 2007; 370(9598):1560-7 (GB):
 - DACP, 153 enf de 3 ans, 144 enf 8-9 ans
 - 2 mélanges de colorants/conservateurs A et B dans boisson;
 - Résultats: augmentation significative du niveau d'hyperactivité avec le mélange A
 - Rôle des conservateurs ? (benzoate) colorants ? (tartrazine, quinoléine, etc.) Ou les deux ensemble ?
- FDA 2011: estime qu'il n'y a pas assez d'arguments pour changer la législation à ce sujet
- Il est possible que les additifs jouent un rôle aggravant sur l'ADHD chez certains enfants, mais il n'y a pas de preuve d'un lien causal (Krull, UpToDate, 2013)



Critères d'imputabilité d'un additif

- Indices permettant de suspecter un additif:
 - Signes cliniques (allergiques ou asthmatiques ou autres) survenant dans le décours immédiat d'un (ou plusieurs) repas
 - Histoire convaincante de symptômes survenant avec plusieurs aliments non apparentés
 - Réactions avec des aliments commerciaux, alors que les mêmes aliments préparés à domicile sont bien tolérés
(Simon RA, UpToDate 2012)
 - Enquête catégorielle alimentaire: évocateur si consommation de l'additif au moins 3 x/sem
(F. Rancé, Allergienet, 2007)



Critères d'imputabilité d'un additif

- Confirmation du diagnostic:
 - Tests cutanés: assez rarement positifs, mais peuvent être utiles dans certains cas
 - Prick-T
 - IDR si un produit injectable est disponible
 - Patch-T (surtout si réaction retardée)
 - Un TPO est indispensable pour affirmer la responsabilité d'un additif
 - Avec ou sans TPO: un régime d'éviction peut s'indiquer:
 - Si TPO négatif ou non réalisé mais forte suspicion: l'efficacité de ce régime est un argument en faveur du diagnostic
 - Si TPO positif: le régime d'éviction s'impose d'office.



Conclusions

- Très nombreuses substances incriminées
- Mécanismes variés, et souvent inconnus
- Fréquence:
 - Moins souvent que ce que les patients pensent...
 - Plus souvent que ce que les médecins pensent...
- Imputabilité souvent difficile à affirmer
- Diagnostic:
gold standard =
le TPO
(DACP si possible)



Bibliographie

- Sauvage C. Rev Fr Allergol 2010; 50: 288-91
- Bourrier T. Rev Fr Allergol 2006; 46: 68-79
- Kanny G, Beaudouin E. Allergologie Pratique 2006 n° 79: 5-8 et 80: 6-9.
- Allergologie Pratique n° 100 et 102: comptes-rendus des ateliers "Hypersensibilité aux additifs" 2011-2012
- Rancé F. www.allergienet.fr/conservateurs-allergie.html
- **Déclaration d'intérêts**: aucun pour ce sujet