

# Examen des Réactions D'intolérance aux Aliments et aux Additifs Alimentaires

Hikmat Hayder\*, Utz Mueller et Andrew Bartholomaeus

Division de l'évaluation des risques, Food Standards Australia New Zealand

\* Adresse électronique de l'auteur-ressource: hikmat.hayder@foodstandards.gov.au

Reçu le 14 septembre 2011; la version finale reçue le 7 novembre 2011

© 2011 Hayder et al.; licensee InTech. Ceci est un article en libre accès distribué sous les termes de la Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0>), qui permet l'utilisation illimitée, la distribution et la reproduction sur tout support, à condition que le travail original est correctement cité.

**Résumé** La communauté manifeste un intérêt soutenu à l'égard des réactions d'intolérance aux aliments et aux additifs alimentaires. Pour éclairer les discussions à ce sujet, l'agence FSANZ a entrepris un examen scientifique visant à approfondir les principaux enjeux qui sous-tendent le débat public. Le présent document fait état de la compréhension actuelle des intolérances alimentaires et met en évidence la variabilité des réactions d'intolérance selon les individus, de même que la vaste gamme de substances chimiques alimentaires, qu'elles soient naturellement présentes ou ajoutées aux aliments, susceptibles de contribuer aux réactions d'intolérance. La description des manifestations cliniques de l'intolérance, que ce soit les symptômes eux-mêmes ou les substances qui en sont responsables, varie grandement dans la littérature. Les symptômes attribués aux réactions d'intolérance alimentaire peuvent être mineurs ou sévères, mais ces effets sont généralement passagers. Comme le système immunitaire ne joue aucun rôle dans ces réactions, ce type d'intolérances alimentaires n'est pas assimilé aux allergies.

Les substances alimentaires les plus fréquemment mises en cause dans les réactions d'intolérance sont des substances chimiques d'origine naturelle telles que les salicylates et les amines biogènes. Bien que certains additifs puissent contribuer aux réactions d'intolérance,

les observations cliniques donnent à penser qu'habituellement, les personnes qui en sont atteintes sont sensibles à plusieurs substances, notamment aux substances chimiques alimentaires naturelles et artificielles de même qu'aux additifs alimentaires naturels et artificiels. Les additifs alimentaires, et plus particulièrement, les colorants alimentaires, constitueraient la principale cause des réactions d'intolérance dans la communauté. Toutefois, les données cliniques établissant le lien causal entre les additifs alimentaires et les intolérances, à l'exception des sulfites, sont limitées, et la fréquence, la gravité et la gamme des symptômes ne sont pas encore déterminées.

En Australie et en Nouvelle-Zélande, le processus d'approbation des additifs est rigoureux et fondé sur deux principes : l'additif doit remplir une fonction technologique et, utilisé à la dose proposée, il ne doit poser aucun risque pour la santé des consommateurs. La présence des additifs autorisés doit être déclarée sur l'étiquette des aliments. Cette approche réglementaire permet de veiller très efficacement à la sécurité de tous les consommateurs et aide les personnes atteintes d'intolérances alimentaires dans la gestion de leur alimentation.

**Mots clés** intolérance alimentaire, malabsorption, additifs alimentaires, substances chimiques alimentaires

## 1. Introduction

En plus des macronutriments et des oligoéléments essentiels à la vie, les aliments contiennent un vaste éventail d'autres substances chimiques. Ainsi, outre des substances chimiques d'origine naturelle, les aliments destinés à la consommation humaine contiennent des substances chimiques qui y sont ajoutées délibérément. Au cours de leur production et de leur transformation, les aliments peuvent aussi faire l'objet d'une contamination par des substances naturelles et synthétiques potentiellement toxiques. Les réactions toxiques et allergiques, ainsi que les réactions d'intolérance, font partie de l'éventail des réactions indésirables que peuvent provoquer les aliments. Bien que les fondements scientifiques des réactions allergiques et toxiques soient bien établis, tout comme le fardeau potentiel qu'elles imposent, ces aspects ne sont pas aussi clairs lorsqu'il s'agit des intolérances alimentaires dues aux additifs.

Dans la documentation scientifique, il y a des décennies que le terme *intolérance alimentaire* désigne les maladies ou les anomalies biochimiques et métaboliques provoquées par l'ingestion d'aliments ou de constituants alimentaires, sans mise en cause d'un mécanisme spécifique [1, 2]. Alors que le tableau clinique des divers types de réactions indésirables aux aliments se précisait, des critères diagnostiques ont été établis. Dans les ouvrages scientifiques contemporains, les réactions indésirables sont généralement divisées en réactions toxiques et non toxiques. La figure 1 expose la terminologie généralement acceptée en la matière [3-5].

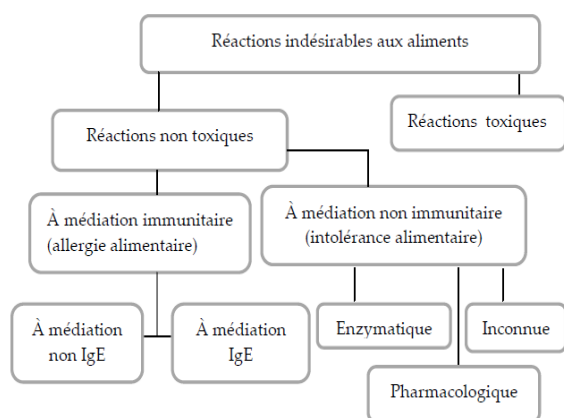


Figure 1. Classifications de réactions indésirables aux aliments

Les aliments peuvent contenir des composés toxiques survenant de manière naturelle, par exemple les toxines présentes dans les feuilles de rhubarbe, mais des contaminants naturels ou anthropiques peuvent aussi s'y trouver, tout comme des toxines peuvent y être introduites pendant le processus de transformation alimentaire.

Habituellement, si la dose est suffisante, les réactions toxiques surviennent chez toute personne exposée, bien que les effets indésirables sur les sujets génétiquement prédisposés ou appartenant à certains groupes d'âge puissent varier. Au contraire, l'apparition de réactions non toxiques varie grandement d'une personne à l'autre et dépend de facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux. Ainsi, en règle générale, des réactions indésirables ne surviennent pas chez des personnes non sensibles, et ce, même si elles sont exposées à des doses relativement élevées [2, 6, 8, 67].

Les réactions non toxiques peuvent être à médiation immunitaire ou non. Les termes *allergie alimentaire* et *hypersensibilité allergique* désignent les réactions indésirables dans lesquelles le système immunitaire joue un rôle [3, 6, 7, 63]. Le terme *intolérance alimentaire* désigne généralement des réactions sans lien avec le système immunitaire, tandis que le terme *hypersensibilité non allergique* a été proposé pour souligner la nature non allergique de certaines réactions indésirables bien établies auparavant appelées *allergies* ou *pseudo-allergies* (p. ex., les réactions à l'aspirine) [63].

Dans ce survol, nous résumons l'information sur les réactions d'intolérance aux composants naturels des aliments et aux additifs alimentaires. Les allergies alimentaires et la maladie cœliaque sont des troubles de la santé à médiation immunitaire bien étayés, et le présent document n'en traite pas.

## 2. Intolérance alimentaire

Ce document repose en grande partie sur des exposés de synthèse publiés dans des revues à comité de lecture et des chapitres de manuels faisant autorité en matière d'intolérances alimentaires. Des communications personnelles d'experts du domaine y sont aussi intégrées lorsqu'il y a lieu.

Les intolérances alimentaires découlent de réactions non immunologiques. L'éventail de substances chimiques alimentaires, de symptômes et de quantité requise pour déclencher les symptômes est particulier à chaque personne. Les personnes qui en sont atteintes sont susceptibles de réagir à diverses substances alimentaires, notamment à des substances chimiques d'origine naturelle et à des additifs alimentaires naturels et synthétiques [8, 9]. Les salicylates et les amines constituent la classe la plus vaste des substances

<sup>1</sup> Le terme *additif alimentaire* (tel qu'utilisé dans l'*Australia New Zealand Food Standards Code*) désigne toute substance qui, normalement, n'est pas consommée à titre d'aliment en soi ni comme ingrédient d'un aliment, mais qui est ajoutée délibérément à un aliment pour obtenir un ou plusieurs effets technologiques énumérés au tableau 5 de la norme 1.3.1.

alimentaires liées aux réactions d'intolérance [10, 11]. Les symptômes rapportés des réactions d'intolérance alimentaire se manifestent sur la peau et dans le tractus gastro-intestinal, les voies respiratoires et le système nerveux central [7, 8]. Les symptômes associés aux intolérances aux aliments et aux additifs alimentaires dont on a fait état sont nombreux, et comprennent le syndrome du côlon irritable, les céphalées, la migraine, la fatigue, les troubles comportementaux, l'asthme et l'urticaire [7, 8, 39].

En raison du manque d'analyses sanguines, de tests cutanés et d'examen histopathologiques crédibles et validés scientifiquement, le diagnostic des intolérances aux substances chimiques alimentaires est difficile à établir [7, R. Loblay, communication personnelle]. En règle générale, l'établissement du diagnostic comporte une période d'élimination rigoureuse des aliments ou des additifs alimentaires soupçonnés suivie par un test de provocation en double aveugle comparatif avec placebo [7]. Cependant, ce processus de diagnostic exige une mobilisation importante des patients et des professionnels de santé, et le respect à long terme des restrictions alimentaires peut s'avérer difficile à suivre [12].

Les mécanismes sous-jacents de l'intolérance alimentaire peuvent être de nature métabolique ou pharmacologique, mais pour certaines réactions d'intolérance hypothétiquement causées par des aliments, le mécanisme est inconnu [13]. La prévalence des réactions d'intolérance aux aliments et aux additifs alimentaires n'a pas été déterminée de manière fiable. Cependant, dans les ouvrages scientifiques, des estimations de 5 à 20 % ont été évoquées, alors que des estimations plus élevées, pouvant englober les allergies et les intolérances, figurent dans la documentation plus ancienne [7, 27, 66]. L'exposition aux substances chimiques présentes dans l'environnement, les changements hormonaux ou le stress émotionnel constitueraient certains des facteurs aggravants des réactions d'intolérance alimentaire [8].

### 2.1 Intolérance enzymatique

L'intolérance enzymatique des glucides et des sucres alimentaires peut découler d'une variété de déficits enzymatiques génétiquement déterminés. Il s'agit de troubles métaboliques provoqués par l'incapacité de digérer un aliment ou un ingrédient alimentaire particulier.

L'intolérance au lactose découle d'une insuffisance en lactase. Le lactose est le disaccharide du sucre présent dans le lait et certains produits laitiers. Pendant la digestion, le lactose est dégradé en deux sucres simples par l'enzyme lactase dans l'intestin grêle, soit en glucose et en galactose. Par conséquent, pour que les nourrissons

obtiennent les bienfaits nutritionnels optimaux du lait maternel et du lait animal, l'activité de la lactase est vitale, mais son affaiblissement est génétiquement programmé après le sevrage [14]. Néanmoins, l'activité de la lactase persiste chez les Européens du Nord et de l'Ouest ainsi que chez les tribus pastorales nomades pour lesquelles le lait frais constitue une part importante de l'alimentation des adultes [15].

Les symptômes de l'intolérance au lactose sont provoqués par la fermentation bactérienne du lactose non digéré produisant de l'acide lactique, du dioxyde de carbone et de l'hydrogène gazeux causant des ballonnements, des crampes et de la diarrhée [16]. Habituellement, les gens atteints d'un déficit en lactase peuvent consommer une certaine quantité de lait, mais celle-ci varie d'une personne à l'autre. Bien que certains tolèrent un verre de lait (240 ml = 11 g de lactose), chez d'autres, des symptômes apparaissent après avoir consommé aussi peu que 2 à 3 g de lactose présent dans une tablette de chocolat [17]. La teneur en lactose du lait, des produits laitiers et des aliments est variable et s'étend de 53 % du poids du lait de vache écrémé en poudre jusqu'à moins de 1 % de celui de la plupart des fromages [18, 19]. Une intolérance au lactose secondaire, découlant d'une maladie ou d'une lésion, peut se manifester de façon passagère. La production de lactase peut diminuer par suite d'une gastroentérite aiguë, d'une chirurgie ou d'une lésion de l'intestin grêle [20].

D'autres formes d'intolérances enzymatiques aux aliments sont causées par des erreurs innées du métabolisme, y compris les suivantes :

La galactosémie est une insuffisance en enzymes convertissant le galactose en glucose. Le galactose est principalement dérivé de la teneur en lactose du lait dont le nouveau-né est alimenté. Le retard staturo-pondéral, les vomissements et la maladie hépatique comptent au nombre de ses manifestations cliniques, et le galactose doit être éliminé de l'alimentation [21, 22].

L'intolérance héréditaire au fructose est provoquée par une déficience génétique rare : le déficit en aldolase B, l'enzyme responsable du métabolisme hépatique du fructose alimentaire, le sucre principal des fruits. Les symptômes, notamment les vomissements et l'hypoglycémie, apparaissent en bas âge après l'ingestion de fructose. Non diagnostiqué, ce trouble peut mener au retard staturo-pondéral ainsi qu'à des troubles rénaux et hépatiques. Pour prévenir ces symptômes, le fructose doit être éliminé de l'alimentation la vie durant [15].

La phénylcétonurie est causée par une mutation génétique caractérisée par un déficit en une enzyme hépatique, la phénylalanine hydroxylase ce qui réduit la

transformation de la phénylalanine en tyrosine. Quatre à 5 % des acides aminés de toutes les protéines alimentaires sont des phénylalanines qui, s'accumulant dans le sang, sont toxiques pour le cerveau. Le développement physique et mental normal des sujets dépend de l'élimination de la phénylalanine de l'alimentation [23, 24].

Le déficit enzymatique le plus courant dans le monde est celui en glucose-6-phosphate déshydrogénase. Les gens chez qui elle se manifeste sont sujets à une anémie hémolytique ou favisme s'ils consomment des fèves (*Vicia faba*). Ce sont les atteintes à la membrane des érythrocytes causées par la vicine et la convicine, des oxydants d'origine naturelle présents dans les fèves, qui en causent les symptômes. Bien que le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase touche près de 400 millions de personnes dans le monde, comme la consommation de fèves est limitée, le favisme est relativement rare [64, 65].

## 2.2 Intolérance due à la malabsorption

En plus des intolérances alimentaires provoquées par les déficits enzymatiques dont il est question ci-dessus, l'intolérance aux sucres alimentaires peut entraîner des déficits en transporteurs tels que le transporteur du glucose dépendant du sodium (SGLT1). Le déficit en SGLT1 entraîne une malabsorption du glucose et du galactose [15]. De plus, des glucides alimentaires importants, par exemple le fructose et le sorbitol, ne sont que partiellement absorbés dans l'intestin grêle normal. Chez les personnes atteintes, la malabsorption du fructose, avec ou sans symptômes, surviendra dans une mesure variable selon la quantité consommée. Cela se produit lorsque la capacité de l'intestin de transporter le fructose à travers l'épithélium intestinal, laquelle varie grandement au sein de la population, est excédée. Le fructose non absorbé pénètre dans le côlon où, fermenté par les bactéries intestinales, il est transformé en acides gras à chaîne courte et en gaz, lesquels entraînent des symptômes abdominaux [25, 26].

La détérioration de la digestion et de l'absorption de glucides simples, tels que le lactose, le fructose et le sorbitol, est le type d'intolérance alimentaire le plus courant chez les Européens [27].

## 2.3 Intolérances pharmacologiques

Les données publiées indiquent que les salicylates et les amines biogènes constituent la plus importante catégorie de substances qui, présentes dans plusieurs aliments, sont à l'origine d'intolérances alimentaires pharmacologiques [4]. L'acide salicylique (acide orthohydroxybenzoïque) appartient à un groupe extrêmement diversifié de substances phénoliques végétales omniprésentes dans le

régne végétal. Les divers dérivés chimiques de l'acide salicylique se nomment collectivement *salicylates*. Bien que tolérée par la majorité des gens, on sait de longue date que l'ingestion d'acide acétylsalicylique (aspirine) à des fins analgésiques entraîne des effets secondaires tels que l'asthme et la rhinite chez certaines personnes [28]. L'effet découle du détournement de la voie métabolique de l'acide arachidonique entraînant la production excessive de leucotriènes à la source des manifestations cliniques [29]. Des salicylates d'origine naturelle sont présents en concentration élevée dans plusieurs fruits, légumes, noix, fines herbes, épices et vins [30, 31]. L'alimentation australienne moyenne pouvant contenir jusqu'à 100 mg de salicylates d'origine naturelle par jour pourrait provoquer l'apparition des symptômes chez les personnes sensibles [9].

Les amines biogènes sont des composés azotés organiques de base de faible poids moléculaire générés au cours du métabolisme chez les végétaux, les animaux et les microorganismes. En règle générale, les amines biogènes sont formées par la décarboxylation des acides aminés libres ou par l'amination et la transamination des aldéhydes et des cétones. Le nom de plusieurs amines biogènes correspond à celui de leur acide aminé d'origine : l'histamine de l'histidine, la tyramine de la tyrosine, la bêta-phényléthylamine de la phénylalanine, la tryptamine du tryptophane [32, 33]. Dans tous les aliments contenant des protéines ou des acides aminés libres, les amines biogènes peuvent être présentes et être soumises à des conditions permettant l'activité microbienne ou biochimique. Les poissons et les produits de poisson, les produits laitiers, les viandes et les produits de viande, les légumes fermentés et les produits de soya, de même que les boissons alcoolisées telles que le vin et la bière sont susceptibles de contenir une concentration élevée en amines biogènes [32, 34]. La consommation de tels aliments peut produire des effets toxiques se manifestant, entre autres, par des nausées, des céphalées, des difficultés respiratoires, une sensation de brûlure orale et de l'hypertension ou de l'hypotension. Habituellement, les concentrations élevées en amines biogènes telles que l'histamine et la tyramine sont liées à la dégradation des aliments et posent un risque pour la population en général<sup>2</sup>.

L'intoxication à l'histamine est aussi appelée *scombroidose* à cause du lien entre cette maladie et la consommation de poisson de la famille des scombridés, par exemple le thon, le maquereau et la sardine. La prolifération de l'histamine survient lorsque les poissons ne sont pas réfrigérés adéquatement après leur capture et que les bactéries dégradent leur chair. L'histamine est

<sup>2</sup> L'Australia New Zealand Food Standards Code (Standard 2.2.3) exige que la concentration en histamine du poisson et des produits de poisson n'excède pas 200 mg/kg.

thermorésistante. Par conséquent, la cuisson et la mise en conserve adéquates n'éliminent pas les risques de scombroidose. Les symptômes peuvent se manifester de 10 minutes à plusieurs heures après avoir consommé le poisson altéré et durer jusqu'à quatre heures [35].

Ingérée en concentration élevée, l'histamine est toxique alors qu'en concentration modérée, elle peut être à la source d'une intolérance alimentaire chez certaines personnes [32]. Les symptômes de l'intolérance à l'histamine varient énormément, allant des réactions typiques cutanées (érythème, prurit, flush, urticaire), gastro-intestinales (coliques et diarrhées), respiratoires (congestion nasale, rhinorrhée, crises d'asthme) et cardiovasculaires (hypotension ou hypertension) aux céphalées. Environ 1 % de la population allemande comptant 82 millions d'individus est touché par l'intolérance à l'histamine [27]. Les aliments à haute teneur en histamine comprennent les aliments produits de façon microbienne, par exemple les fromages longuement affinés, le chou mariné, le vin rouge, et des aliments riches en protéines, tels le thon et les saucisses, touchés par une contamination microbienne [33].

Chez l'homme, la monoamine oxydase détoxique rapidement les faibles quantités d'amines biogènes absorbées par voie alimentaire. Les réactions d'intolérance peuvent se produire si le processus de détoxification est perturbé, possiblement par l'insuffisance de l'activité de l'oxydase, donnant ainsi lieu à l'accumulation d'amines biogènes dans l'organisme [33]. Cependant, à cause du manque d'études randomisées en double aveugle comparatives avec placebo publiées, le rôle que jouent les amines alimentaires dans l'intolérance alimentaire demeure incertain [36].

#### *2.4 Intolérances dont le mécanisme est inconnu : l'exemple des additifs alimentaires*

Aucun mécanisme d'action biologique plausible n'a été proposé pour plusieurs réactions d'intolérance à des composants alimentaires. En règle générale, les réactions d'intolérance aux additifs alimentaires font partie de cette catégorie.

Les additifs sont un groupe de substances diverses utilisées pour assurer la salubrité, la conservation à l'étalage et l'aspect pratique et attrayant des aliments. En Australie et en Nouvelle-Zélande, afin de veiller à la sécurité des consommateurs, l'utilisation des additifs est rigoureusement réglementée. *L'Australia New Zealand Food Standards Code* (le Code) stipule que le recours aux additifs alimentaires doit être fondé sur des besoins technologiques et que leur présence doit être déclarée dans la liste des ingrédients. La liste indiquant quels additifs peuvent être utilisés, dans quels types d'aliments

et en quelle quantité figure aussi dans le Code. En général, les additifs alimentaires ne sont pas utilisés dans tous les aliments auxquels il est permis de les ajouter ni en quantité équivalente à la limite maximale autorisée.

Les additifs alimentaires, particulièrement les colorants, sont perçus par certains comme étant une cause importante des réactions d'intolérance dans la communauté. Toutefois, l'ampleur que l'on attribue au problème n'est pas appuyée par les preuves médicales concernant le rôle que jouent les additifs alimentaires dans les réactions d'intolérance [9, 37, 2, 27]. De plus, les préoccupations du public à l'égard des additifs alimentaires sont exacerbées par les allégations principalement fondées sur la désinformation, la spéculation et l'interprétation erronée [38].

#### *2.4.1 Symptômes des réactions d'intolérance aux additifs alimentaires*

Un examen des réactions indésirables signalées montre les divers symptômes auxquels les additifs alimentaires sont associés [39]. La liste comporte des symptômes dermatologiques, gastro-intestinaux, respiratoires, musculosquelettiques, neurologiques et cardiovasculaires. Cependant, les auteurs soulignent que dans certains cas, la relation de cause à effet entre les additifs alimentaires et ces symptômes n'est pas solidement étayée.

Les experts du domaine avancent que les additifs alimentaires sont davantage susceptibles de provoquer l'apparition de symptômes chez les patients atteints de troubles sous-jacents. Par exemple, les patients atteints de troubles cutanés tels que l'urticaire ou l'eczéma chronique, sont plus susceptibles de subir des exacerbations que les personnes sans affections cutanées [10, 39, 50, R. Loblay, communication personnelle].

#### *2.4.2 Le rôle des additifs alimentaires dans les réactions d'intolérance*

Malgré les nombreuses études portant sur les intolérances aux aliments, la plupart n'établissent pas de relation de cause à effet entre les additifs alimentaires et les divers symptômes des intolérances [6, 39, 49]. Certains experts cliniques attribuent aux additifs alimentaires un rôle de déclencheur exacerbant des troubles sous-jacents plutôt qu'un rôle de premier plan [50, R. Loblay, communication personnelle]. Les colorants alimentaires en particulier sont largement cités dans les réactions d'intolérance.

Bien que quelques études correctement conçues et mises en œuvre aient été menées, un examen du rôle que jouent les colorants azoïques et non azoïques dans les réactions d'intolérance a conclu que, la plupart des rapports sont

lacunaires [51]. L'auteur n'a trouvé que peu de données probantes à l'appui des allégations du lien entre les réactions indésirables et les colorants alimentaires. Bien que de rares cas de dermatite de contact aient été documentés, toutes les autres allégations, y compris l'apparition de céphalées, sont à tout le moins exagérées et probablement non fondées. L'auteur conclut que de fait, l'innocuité de ces colorants est remarquable et que la majorité des allégations négatives à leur endroit découlent d'une identification, d'une association ou d'une incrimination erronées.

À l'égard du rôle des additifs alimentaires dans les réactions d'intolérance, les preuves concluantes font généralement défaut. En raison du manque de données, les auteurs d'un examen Cochrane ont été incapables de parvenir à une conclusion sur l'effet global de la tartrazine, un colorant monoazoïque fréquemment mis en cause dans le déclenchement de l'asthme [52]. Également, dans le cadre d'un examen récent des données sur la tartrazine et le glutamate monosodique, aucune preuve concluante de leur rôle dans le déclenchement de réactions asthmatiques n'a pu être établie. Contrairement aux déclencheurs connus de l'asthme, par exemple, les infections des voies respiratoires, l'exposition aux animaux de compagnie, aux acariens détriticoles ou au pollen, l'effet des additifs alimentaires est vraisemblablement infime [38]. Par contre, le rôle des sulfites dans le déclenchement des crises d'asthme, principalement chez les patients atteints d'asthme sous-jacent ou non maîtrisé, est solidement établi sur la base d'études en double aveugle comparatives avec placebo [54, 55]. Ces données probantes bien étayées constituent le fondement de l'exigence de la déclaration des sulfites ajoutés en vigueur dans plusieurs pays, dont en Australie, en Nouvelle-Zélande et au Canada.

#### 2.4.3 Prévalence des intolérances aux additifs alimentaires

Vu la nature subjective de plusieurs des symptômes et l'absence de biomarqueurs fiables de la réactivité, la prévalence des réactions d'intolérance aux additifs alimentaires est difficile à déterminer. Concernant les éléments diagnostiques, l'élimination d'aliments du régime alimentaire et les tests de provocation en double aveugle comparatifs avec placebo sont les plus adéquats. Cependant, il est difficile d'effectuer des études de ce type visant à établir la prévalence chez d'importants échantillons de la population [13, R. Loblay, communication personnelle]. La question de savoir si la dose de l'additif alimentaire administrée dans les essais cliniques correspond à l'apport alimentaire probable en l'additif concerné constitue un autre point important dont on doit tenir compte [13]. Dans la plupart des études cliniques, la dose déclenchante utilisée est de plusieurs fois supérieure à l'apport quotidien vraisemblablement

issu d'une alimentation normale. Dans la majorité des cas de réaction d'intolérance aux additifs alimentaires, des réactions provoquées par des doses dans la plage de l'apport alimentaire normal n'ont pas été documentées.

Plusieurs études ont été effectuées à partir de questionnaires afin d'estimer la prévalence de l'intolérance aux additifs alimentaires. Toutefois, dans les ouvrages médicaux, il est généralement admis que la déclaration volontaire des réactions ne procure pas de renseignements fiables sur la prévalence dans la population en général. Dans toutes les études, le taux perçu dépasse largement le taux de prévalence calculé et estimé avec objectivité [13, 45-48]. C'est un point important à prendre en compte lorsqu'on utilise des données de prévalence élevées obtenues à partir de déclarations volontaires. Malgré le manque de données précises sur la prévalence, des écarts importants sont observés dans l'estimation des cas d'intolérance aux additifs, laquelle, chez des personnes de divers groupes d'âge passait de 0,18 % à 1 % chez les adultes à 2 % chez les enfants, mais atteignait 7 % chez les enfants atteints d'allergies sous-jacentes [7, 39, 47, 48].

#### 2.4.4 Les additifs naturels par rapport aux additifs synthétiques

Certains additifs alimentaires sont synthétiques et d'autres, naturels. Par exemple, la tartrazine et l'érythrosine font partie des colorants alimentaires synthétiques. En règle générale, les colorants alimentaires naturels sont dérivés de sources végétales et animales. Par exemple, le carmin est un colorant d'un rouge profond préparé à partir de l'extrait aqueux de cochenille, obtenu des corps séchés des femelles gestantes de l'insecte *Coccus cacti*. Le carmin est utilisé comme agent colorant dans les aliments et les cosmétiques. Le rocou est également un colorant naturel, mais dérivé d'un végétal (*Bixa orellana*), un arbuste à croissance rapide cultivé dans les pays tropicaux. L'arbuste produit de grosses grappes de fruits capsulaires bruns ou cramoisis dont les graines sont couvertes d'un enduit résineux intensément pigmenté qui tient lieu de matière brute pour la préparation du rocou.

Certains additifs alimentaires naturels ont été mis en cause dans des cas de réactions indésirables aiguës. Par exemple, le rocou et le carmin ont été liés à des réactions allergiques à médiation IgE [40]. Ces deux colorants naturels contiennent des résidus protéiques de leur source animale et végétale, ce qui fait en sorte qu'une sensibilisation allergique puisse survenir [41-44].

Aux États-Unis, plutôt que l'ingestion d'aliments et de boissons contenant du carmin, l'exposition cutanée découlant de l'utilisation de cosmétiques contenant du carmin semble être la cause de la sensibilisation à cette

substance. Toutefois, une fois sensibilisées, les personnes touchées risquent de réagir au carmin présent dans les aliments et les boissons.

#### 2.4.5 Effets des additifs alimentaires sur le comportement

L'effet des additifs alimentaires, plus particulièrement des colorants alimentaires, sur le comportement des enfants donne lieu à une vive controverse. Le débat a pris naissance lorsque le Dr Benjamin Feingold a établi un lien entre les colorants alimentaires et l'hyperactivité chez les enfants [56]. Selon son hypothèse, certains enfants ont une prédisposition génétique à l'hyperactivité. Il a fait état d'une amélioration spectaculaire du comportement de 50 % des enfants qui ont adopté un régime alimentaire sans colorants, aromatisants artificiels ni salicylates. Toutefois, les résultats d'autres études adéquatement contrôlées n'ont pas appuyé ceux obtenus par le Dr Feingold. En 1982, le Consensus Development Panel du National Institute of Health des États-Unis a examiné toutes les études à ce sujet pour conclure que bien que le régime alimentaire du Dr Feingold ne soit pas nocif, il n'a pas d'incidence sur la maîtrise de l'hyperactivité chez les enfants [56].

L'impact de ces lointaines controverses continue d'influencer l'opinion des parents au sujet de l'effet des additifs alimentaires sur le comportement des enfants [57]. Une étude publiée en 1987 a souligné la nécessité pour les pédiatres, sans se montrer hautains ni chercher l'affrontement, de devoir gérer les manifestations croissantes d'anxiété que suscite la question de l'alimentation chez les parents. Quant à la raison pour laquelle les parents qui ont participé à cette étude avaient tendance à attribuer les troubles comportementaux aux additifs, l'auteur a constaté que plusieurs parents ont appris l'effet éventuel des additifs par les médias. Bien que pour les parents d'enfants atteints de troubles du comportement, l'obtention d'un diagnostic et la détermination d'une cause extérieure soient naturellement séduisantes, une vérification clinique objective est requise.

Le débat sur l'effet des additifs alimentaires sur l'apprentissage et le comportement des enfants se poursuit toujours. Le réexamen critique de 17 études publiées [58] n'est parvenu à apporter qu'un soutien très limité à ce rôle. Les examinateurs ont reconnu que : « Bien qu'il s'efforce de fonder sa pratique sur les données probantes, dans certains cas, le praticien doit céder devant une prise en charge sans danger estimée bénéfique par les parents. Il peut se révéler raisonnable de convenir de l'élimination d'un aliment ou d'un additif particulier dont la famille est convaincue qu'il cause des problèmes comportementaux chez un enfant, et ce, même si elle ne produit qu'un effet placebo. »

En 2007, les résultats d'une étude commandée par la Food Standards Agency du R.-U. sur l'effet de certains additifs alimentaires sur le comportement des enfants ont été publiés [59]. L'étude que l'on nomme *l'étude Southampton* a avancé qu'un mélange d'additifs (six colorants et un agent de conservation artificiels) a intensifié l'hyperactivité chez des enfants issus de la population générale. Une analyse plus poussée de ces données par un comité d'experts a permis de conclure que l'augmentation du degré moyen d'hyperactivité observée au cours de cette étude était minime par rapport à la variation normale d'un individu à l'autre. Les experts ont aussi conclu qu'on ne pouvait se baser sur ces observations pour modifier la dose journalière admissible (DJA) des additifs alimentaires utilisés dans le cadre de cette étude [60, 61]. Depuis, le Parlement européen a promulgué une nouvelle disposition selon laquelle, en présence des colorants utilisés dans le cadre de l'étude (E110, E104, E122, E129, E102 et E124), une mention indiquant que ces colorants peuvent avoir des effets indésirables sur l'activité et l'attention chez les enfants doit figurer sur l'étiquette des aliments.

Récemment, la FDA des É.-U. a examiné les données probantes concernant le lien possible entre les colorants alimentaires artificiels et les troubles du comportement chez l'enfant [62]. Selon les conclusions de cet examen, la relation de cause à effet entre les colorants alimentaires artificiels et l'hyperactivité n'a pas été établie. Lors de sa réunion de mars 2011, le comité consultatif sur les aliments de la FDA a soutenu cette conclusion, et la plupart de ses membres se sont dits en désaccord avec l'ajout d'une mise en garde sur l'étiquette des produits contenant des colorants artificiels.

Bien que la poursuite de la recherche dans ce domaine puisse contribuer à clarifier des questions importantes, notamment sur la prévalence et le mécanisme d'action, il est nécessaire d'admettre le rôle limité que jouent vraisemblablement les additifs alimentaires dans les troubles comportementaux et les difficultés d'apprentissage dont certains enfants sont atteints.

### 3. Approche réglementaire de la FSANZ à l'égard des additifs alimentaires

En Australie et en Nouvelle-Zélande, le recours aux additifs alimentaires est interdit à moins qu'ils soient autorisés par l'agence et qu'ils figurent dans le Code. L'approbation des additifs alimentaires est fondée sur deux principes : l'additif doit remplir une fonction technologique et, à la dose d'utilisation proposée, son innocuité pour les consommateurs ne doit susciter aucune préoccupation sanitaire. Le Code exige également que les additifs dont l'utilisation dans les aliments et les

boissons est autorisée figurent sur l'étiquette et y soient désignés par leur nom ou leur code.

Les évaluations de l'innocuité des additifs alimentaires avant leur mise sur le marché menées par la FSANZ sont harmonisées avec celles que réalise le JECFA (Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires). En règle générale, les évaluations sont fondées sur des données toxicologiques exhaustives issues d'études chez l'animal et, dans la mesure où elles sont disponibles, sur des données produites lors d'études cliniques chez l'homme. L'évaluation détermine la DJA, laquelle est la quantité de l'additif alimentaire pouvant être consommée quotidiennement la vie durant sans produire d'effets indésirables. La modélisation alimentaire est effectuée à partir de données obtenues d'une enquête sur l'alimentation totale afin de prendre en compte toutes les sources de la substance.

En définitive, les exigences relatives à l'additif alimentaire figurant dans le Code sont le reflet des renseignements scientifiques produits par le JECFA, le Comité du Codex sur les additifs alimentaires (CCFA) et la Norme générale Codex pour les additifs alimentaires (GSFA).

En n'autorisant le recours aux additifs alimentaires qu'à la plus faible concentration permettant d'atteindre l'effet technologique déterminé, l'exposition et l'intolérance potentielle sont réduites au minimum. Le recours aux renseignements figurant sur l'étiquette des aliments pour faire des choix éclairés et obtenir des conseils médicaux et alimentaires adéquats, permettent aux consommateurs de disposer d'outils efficaces pour prendre en charge les réactions d'intolérance aux additifs alimentaires.

#### 4. Conclusion

La terminologie utilisée dans les ouvrages scientifiques sème la confusion puisque les termes *allergie alimentaire* et *intolérance alimentaire* sont utilisés indifféremment et sans distinction. En général, les allergies alimentaires se distinguent des intolérances alimentaires en fonction des mécanismes qui interviennent et de la gravité des symptômes. Les intolérances alimentaires provoquées par les troubles métaboliques tels que les déficits enzymatiques sont solidement étayées. Des réactions d'intolérance aux additifs alimentaires sont signalées, mais aucun mécanisme n'est véritablement proposé. Les réactions sont propres à chaque individu (notamment en raison de prédispositions génétiques et de troubles de la santé sous-jacents) et la sensibilité varie chez un même individu selon le moment. Lorsqu'une intolérance aux additifs est confirmée, il est fort probable qu'elle fasse partie d'un trouble plus large d'intolérance aux substances chimiques alimentaires en général. Les spécialistes médicaux avancent que les additifs

alimentaires sont plus susceptibles de provoquer des symptômes chez des patients atteints d'une maladie sous-jacente.

Dans la plupart des études cliniques portant sur les additifs alimentaires, la dose déclenchante utilisée est de plusieurs fois supérieure à l'apport vraisemblable issu d'une alimentation normale. Par conséquent, sauf dans le cas des sulfites, il est impossible d'établir une relation de cause à effet sans équivoque entre les additifs alimentaires en quantité utilisée dans les aliments et les réactions d'intolérance. Actuellement, les exigences d'étiquetage relatives aux additifs alimentaires permettent aux consommateurs d'éviter les substances, qui pour eux, peuvent être préoccupantes.

#### 5. Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier le professeur Robyn O'Hehir, chef du département des allergies et de l'immunologie à l'hôpital Alfred de Melbourne, et le D<sup>r</sup> Robert Loblay, directeur de l'unité des allergies à l'hôpital Royal Prince Alfred de Sydney, ainsi que les D<sup>rs</sup> Sébastien La Vieille et Madeline Weld de Santé Canada pour les précieux commentaires qu'ils ont formulés au sujet du présent document.

#### 6. Références

- [1] HERMAN R. H. et L. HAGLER. « Food intolerance in humans-Symposium on Clinical Nutrition », *Western Journal of Medicine*, vol. 130(2), p.95-116, 1979.
- [2] DAVID T. J. « Adverse reactions and intolerance to foods: Review », *British Medical Bulletin*, vol. 56(1), p. 34-50, 2000.
- [3] BRUIJNZEEL-KOOMEN C., C. ORTOLANI, K. AAS, C. BINDSLEV-JENSEN, B. BJÖRKSTÉN, D. MONERET-VAUTRIN et B. WÜTHRICH. « Adverse reactions to food: Position paper », *Allergy*, vol. 50 (8) p. 623-635 1995.
- [4] DEAN T. « Introduction, In: Food Intolerance and the Food Industry », *Ed. T. Dean*. Woodhead Publishing, p. 1-12, 2000.
- [5] GUANDALINI S. et C. NEWLAND. « Differentiating Food Allergies from Food Intolerances », *Current Gastroenterology Reports*, Publié en ligne : 27 juillet 2011 DOI: 10.1007/s11894-011-0215-7, 2011.
- [6] TAYLOR S. L. et S. L. HEFLE. « Food allergies and other food sensitivities », *Food Technology*, vol. 55(9), p. 68-83, 2001.
- [7] HODGE L., A. SWAIN, ET K. FAULKNER-HOGG. « Food allergy and intolerance », *Australian Family Physician*, vol. 38(9), p. 705-707, 2009.
- [8] ALLEN D. H., S. VAN NUNEN, R. LOBLAY, L. CLARKE, et A. SWAIN. « Adverse reactions to food », *The Medical Journal of Australia*, vol.141 (5 Suppl), p. S37-42, 1984.



- [9] LOBLAY R. H. et A. R. SWAIN. « Food Intolerance », *In Recent Advances in Clinical Nutrition*, vol. 2, Libbey, London. Ed: M.L. Wahlqvist & A.S. Truswell p. 169-177, 1986.
- [10] DAVID T. J. « Food Additives », *Archives of Disease in Childhood*, vol. 63, p.582-583 1988.
- [11] SIMON R. A. « Adverse reactions to food additives », *Current Allergy and Asthma Reports*, vol. 3, p. 62-66, 2003.
- [12] CLARKE L., J. MCQUEEN, A. SAMILD et A. SWAIN. « The dietary management of food allergy and food intolerance in children and adults », *Australian Journal of Nutrition and Dietetics*, vol. 53, p. 89-98, 1996.
- [13] SMITH M. R., T. MORROW et R. J. SAFFORD. « The role of food additives and intolerance reactions to food », *In Food Allergy and Food Intolerance. Nutritional Aspects and Developments, Forum of Bibliotheca Nutritio Et Dieta*, no. 48, J. C. Somogyi, H. R. Müller, T. Ockhuizen, Ed., Basel, Krager, p. 72-80, 1991.
- [14] SUCHY F. J., P. M. BRANNON, T. O. CARPENTER, J. R. FERNANDEZ, V. GILSANZ, J. B. GOULD, K. HALL, S. L. HUI, J. LUPTON, J. MENNELLA, N. J. MILLER, S. K. OSGANIAN, D. E. SELLMAYER et M. A. WOLF. « NIH Consensus Development Conference Statement: Lactose Intolerance and Health », *NIH Consensus and State-of-the-Science Statements*, vol. 27(2), p. 1-27, 2010.
- [15] SWALLOW D. M., M. POULTER et E. J. HOLLOX. « Intolerance to lactose and other dietary sugars », *Drug Metabolism and Disposition*, vol. 29(4), p. 513-516, 2001.
- [16] RUSYNYK R. A. et C. D. STILL. « Lactose intolerance – Review », *Journal of the American Osteopathic Association*, vol. 101(4 Suppl Pt 1), p. S10-12, 2001.
- [17] MATTHEWS S. B., J. P WAUD, A. G. ROBERTS et A. K CAMPBELL. « Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem- Review », *Postgraduate Medical Journal*, vol. 81, p.167-173, 2005.
- [18] LOMER M. C., G. C. PARKES et J. D. SANDERSON. « Review article: lactose intolerance in clinical practice—myths and realities », *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 27(2), p. 93-103, 2008.
- [19] SWAGERTY D. L., A. D. WALLING ET R. M. KLEIN. « Lactose intolerance », *American Family Physician*, vol. 65(9), 1845-1850, 2002.
- [20] HEYMAN M. B. « Committee on Nutrition, Lactose intolerance in infants, children, and adolescents », *Pediatrics*, vol.118(3), p. 1279-1286, 2006.
- [21] BENNETT M. « Galactosemia diagnosis gets an upgrade », *Journal of Clinical Chemistry*, vol. 56(5), p. 690-692, 2010.
- [22] BOSCH A. M. « Classic galactosemia: dietary dilemmas », *J Inherited Metabolic Disease*, vol. 34(2), p. 257-260, 2011.
- [23] HELLEKSON K. L. « NIH Consensus Statement on Phenylketonuria », *American Family Physician*, vol. 63(7), p. 1430-1432, 2001.
- [24] FEILLET F., F. J. VAN SPRONSEN, A. MACDONALD, F. K. TREFZ, M. DEMIRKOL, M. GIOVANNINI, A. BÉLANGER-QUINTANA et N. BLAU. « Challenges and pitfalls in the management of phenylketonuria », *Pediatrics*, vol. 126(2), p. 333-341, 2010.
- [25] BARRETT J. S. et P. R. GIBSON. « Clinical ramifications of malabsorption of fructose and other short-chain carbohydrates, Nutrition Issues in Gastroenterology », *Series #53, Practical Gastroenterology*, p. 51-65, 2007.
- [26] GIBSON P. R., E. NEWNHAM, J. S BARRETT, S. J. SHEPHERD et J. G MUIR. « Review article: fructose malabsorption and the bigger picture », *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 25(4), p. 349-363, 2007.
- [27] ZOPF Y., H. BAENKLER, A. SILBERMANN, E. G. HAHN et M. RAITHEL. « The differential diagnosis of food intolerance », *Deutsches Ärzteblatt International*, vol.106(21), p. 359-369, 2009.
- [28] BAENKLER H-W. « Review Article Salicylate Intolerance: Pathophysiology, Clinical Spectrum, Diagnosis and Treatment », *Deutsches Ärzteblatt International*, vol. 105(8), p. 137-142, 2008.
- [29] BABU K. S. et S. S. SALVI. « Aspirin and asthma », *Chest*, vol. 1185(5), p.1470-1476, 2000.
- [30] SWAIN A., S. DUTTON et A. S. TRUSWELL. « Salicylates in food », *Journal of the American Dietetic Association*, vol. 85, p. 950-960, 1985.
- [31] PATERSON J., G. BAXTER, J. LAWRENCE et G. DUTHIE. « Is there a role for dietary salicylates in health? », *Proceedings of the Nutrition Society*, vol 65(1), p. 93-96, 2006.
- [32] BODMER S., C. IMARK et M. KNEUBÜHL. « Commentary – Biogenic amines in foods: Histamine and food processing », *Inflammation Research*, vol. 48, p. 296–300, 1999.
- [33] KAROVICOVA J. et Z KOHAJDOVA. « Review – Biogenic Amines in Food », *Chemical Papers*, vol. 59(1), p. 70-79, 2005.
- [34] BOLYGO E., P. A. COOPER, K. M. JESSOP et F. MOFFATT. « Food Chemical Contaminants: Determination of histamine in tomatoes by capillary electrophoresis », *Journal of AOAC International*, vol. 83, p. 89-94, 2000.
- [35] G. A. GELLERT, J. RALLS, C. BROWN, J. HUSTON et R. MERRYMAN. « Scombroid fish poisoning: underreporting and prevention among non-commercial recreational fishers », *Western Journal of Medicine*, vol. 157(6), p. 645-647, 1992.
- [36] JANSEN S. C., M. VAN DUSSELDORP, K. C. BOTTEMA et A. E. DUBOIS. « Intolerance to dietary biogenic amines: a review », *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, vol. 91(3), p. 233-241, 2003.

- [37] DAVID T. J. « Childhood food intolerance », *British Journal of Hospital Medicine*, vol. 45, p. 220-223, 1991.
- [38] DAVID T. J. « Food additives: additive types, uses and public perception - In Food and food additive intolerance in childhood », *Blackwell Scientific Publications*, p.179-184, 1993.
- [39] WILSON B. G. et S. L. BAHNA. « Adverse reactions to food additives », *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, vol. 95, p. 499-507, 2005.
- [40] LUCAS C. D., J. B. HALLAGAN et S. L. TAYLOR. « The role of natural color additives in food allergy », *Advances in Food and Nutrition Research*, vol. 43, p. 195-216, 2001.
- [41] CHUNG K., J. R. BAKER, J. L. BALDWIN et A. CHOU. « Identification of carmine allergens among three carmine allergy patients », *Allergy*, vol. 56(1) p. 73-77, 2001.
- [42] OHGIYA Y., F. ARAKAWA, H. AKIYAMA, Y. YOSHIOKA, Y. HAYASHI, S. SAKAI, S. ITO, Y. YAMAKAWA, S. OHGIYA, Z. IKEZAWA et R. TESHIMA. « Molecular cloning, expression, and characterization of a major 38-kd cochineal allergen », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 123(5), p. 1157-1162, 2009.
- [43] NISH W. A., B. A. WHISMAN, D. W. GOETZ et D. A. RAMIREZ. « Anaphylaxis to annatto dye: a case report », *Annals of Allergy*, vol. 66(2), p. 129-131, 1991.
- [44] EBO D. G., S. INGELBRECHT, C. H. BRIDTS et W. J. STEVENS. « Allergy for cheese: evidence for an IgE-mediated reaction from the natural dye annatto », *Allergy*, vol. 64(10), p.1558-1560, 2009.
- [45] MADSEN C. « Review », *Human Experimental Toxicology*, vol. 13(6), p. 393-399, 1994.
- [46] JANSEN J. J., A. F. KARDINAAL, G. HUIJBERS, B. J. Vlieg-Boerstra, B. P. MARTENS et T. Ockhuizen. « Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 93(2)p. 446-456, 1994.
- [47] YOUNG E. « Prevalence of intolerance to food additives », *Environmental Toxicology and Pharmacology*, vol. 4, 111-114, 1997.
- [48] ZUBERBIER T., G. EDENHARTER, M. WORM, I. EHLERS, S. REIMANN, T. HANTKE, C. C. ROEHR, K. E. BERGMANN et B. NIGGEMANN. « Prevalence of adverse reactions to food in Germany - a population study », *Allergy*, vol. 59(3), p. 338-345, 2004.
- [49] REUS K. E., G. F. HOUBEN, M. STAM et A. E. DUBOIS. « Food additives as a cause of medical symptoms: relationship shown between sulfites and asthma and anaphylaxis; results of a literature review », [Résumé anglais] *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, vol. 144(38), p. 1836-1839, 2000.
- [50] ORTOLANI C., C. BRUIJNZEEL-KOOMEN, U. BENGTTSSON, C. BINDSLEV-JENSEN, B. BJÖRKSTEN, A. HØST, M. ISPANO, R. JARISH, C. MADSEN, K. NEKAM, R. PAGANELLI, L. POULSEN et B. WÜTHRICH. « Controversial aspects of adverse reactions to food », *Allergy*, vol. 54 (1), p. 27-45, 1999.
- [51] STEVENSON D. D. « Ch 19, Tartrazine, azo dyes and non-azo dyes, In Food Allergy: Adverse reactions to food and food additives », *Metcalf, Sampson et Simon, Ed.* Blackwell Scientific Publications, p. 267-275, 1991.
- [52] RAM F. S. et K. D. ARDERN. « Tartrazine exclusion for allergic asthma », *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4. Art. No.: CD000460. DOI: 10.1002/14651858.CD000460, 2001.
- [53] BEAUSOLEIL J. L., J. FIEDLER et J. M. SPERGEL. « Food Intolerance and childhood asthma: what is the link? », *Paediatric Drugs*, vol. 9(3), p. 157-163, 2007.
- [54] TAYLOR S. L., R. K. BUSH et J. A. NORDLEE. « Ch 24, Sulfites in Food allergy: adverse reactions to food and food additives », Dans : *Food Allergy: Adverse reactions to food and food additives*, *Metcalf, Sampson and Simon*, Ed. Blackwell Scientific Publications, p. 324-341, 1991.
- [55] SIMON R. A. « Update on sulfite sensitivity », *Allergy*, vol. 53 (Suppl 46), p. 78-79, 1998.
- [56] ANDERSON J. A. « Milestones marking the knowledge of adverse reactions to food in the decade of the 1980s », *Annals of Allergy*, vol. 72(2), p. 143-154, 1994.
- [57] DAVID T. J. « Reactions to dietary tartrazine », *Archives of Disease in Childhood*, vol. 62(2), p.119-122, 1987.
- [58] CRUZ N. V. et S. L. BAHNA. « Do food or additives cause behavior disorders? », *Psychiatric Annals*, vol. 36(10), p. 724-732, 2006.
- [59] MCCANN D., A. BARRETT, A. COOPER, D. CRUMPLER, L. DALEN, K. GRIMSHAW, E. KITCHIN, K. LOK, L. PORTEOUS, E. PRINCE, E. SONUGA-BARKE, J. O WARNER et J. STEVENSON. « Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial », *The Lancet*, vol 370(9598), p. 1560-1567, 2007.
- [60] COMMITTEE ON TOXICITY (COT) STATEMENT ON RESEARCH PROJECT (TO7040). « Investigating the mixtures of certain food colours and a preservative on behaviour in children », Consultable en ligne au <http://cot.food.gov.uk/cotstatements/>, 2007.
- [61] EFSA. « Assessment of the results of the study by McCann et al. (2007) on the effect of some colours and sodium benzoate on children's behaviour: Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC) », *The EFSA Journal*, vol. 660, p. 1-54, 2008.

- [62] SOBOTKA T. J. « Overview and Evaluation of Proposed Association Between Artificial Food Colors and Attention Deficit Hyperactivity Disorders (ADHD) and Problem Behaviors in Children », *US FDA Food Advisory Committee Meeting Materials - Interim Toxicology Review Memorandum (Certified Color Additives)*, Docket No. FDA-2008-P-0349 Correspondence No. 84566, 2010. Consultable en ligne.
- [63] JOHANSSON S. G., J. O. HOURIHANE, J. BOUSQUET, C. BRUIJNZEEL-KOOMEN, S. DREBORG, T. HAAHTELA, M. L. KOWALSKI, N. MYGIND, J. RING, P. VAN CAUWENBERGE, M. VAN HAGE-HAMSTEN et B. WÜTHRICH. « A revised nomenclature for allergy: A position statement from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) nomenclature task force », *Allergy*, vol. 56(9), p. 813-824, 2001.
- [64] ELYASSI A. R. et H. H. ROWSHAN. « Perioperative management of the glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patient: a review of literature », *Anesthesia progress*, vol. 56(3), p. 86-91, 2009.
- [65] SCHUURMAN M., D. VAN WAARDENBURG, J. DA COSTA, H. NIEMARKT et P. LEROY. « Severe hemolysis and methemoglobinemia following fava beans ingestion in glucose-6-phosphatase dehydrogenase deficiency: case report and literature review », *European Journal of Pediatrics*, vol.168(7), p. 779-782, 2009.
- [66] LESSOF M. H. « Food Intolerance and allergy—A review », *Quarterly Journal of Medicine*, vo. 52(2), p. 11-119, 1983.
- [67] BJÖRKSTÉN B. « Genetic and environmental risk factors for the development of food allergy », *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, Vol 5( 3), p. 249-253, 2005.

