

Additifs alimentaires et troubles de l'attention/hyperactivité chez l'enfant

Manuel Diezi^{1,2}, Thierry Buclin¹, Jacques Diezi³

La conservation des aliments a toujours été une préoccupation capitale des sociétés humaines (et même animales!). Le sel ou le sucre en hautes concentrations, la fumée, le chauffage, la réfrigération, la congélation illustrent quelques unes des techniques utilisées dans l'histoire. Au XIX^{ème} siècle, l'industrialisation de l'alimentation, les progrès de la chimie et les nouvelles connaissances en microbiologie conduisent progressivement à l'utilisation d'additifs alimentaires chimiquement identifiés, destinés notamment à prévenir les dégradations microbiologiques des aliments, mais aussi à en moduler de nombreux aspects, la couleur en particulier. Une opposition critique à l'usage de ces additifs, notamment les colorants et les agents conservateurs, s'est d'emblée manifestée, mais n'a pas empêché la généralisation de leur usage au cours du siècle passé. Cependant, des études récentes ont remis en cause l'innocuité de certains de ces additifs, en relation notamment avec le syndrome de troubles déficitaires de l'attention/hyperactivité (TDA/H). Ces nouvelles données font l'objet d'une brève revue dans les paragraphes qui suivent.

Evolution de la réglementation

Certains additifs avaient été interdits dès la fin du XIX^{ème} siècle (plusieurs colorants, agents conservateurs, édulcorants). A partir des années 1950, l'évolution du droit des consommateurs aboutit progressivement à un régime d'autorisations imposant des évaluations toxicologiques systématiques, introduites principalement sous l'égide d'institutions telles que l'OMS et la FAO (via le *Joint Expert Committee on Food Additives* [JECFA] et le

Codex Alimentarius), l'Agence européenne de sécurité des aliments (EFSA selon son sigle anglais), ou la *Food and Drug Administration* américaine (FDA). C'est dans ce contexte qu'a été institué le système de numérotation européenne, utilisant la lettre «E» suivie d'un chiffre pour désigner un additif. Les substances sont regroupées selon leur utilisation (p.ex. E100 et suivants pour les colorants, E200 et suivants pour les agents conservateurs, etc.).

Pour la Suisse, le cadre légal pour l'utilisation de ces substances est fourni principalement par l'Ordonnance sur les additifs alimentaires¹. La liste des additifs autorisés en Suisse, selon le classement européen, est énumérée dans l'Annexe 1 de cette Ordonnance.

Agents conservateurs: acide benzoïque, benzoates

Analogues de l'acide hippurique et isolés en 1832², l'acide benzoïque (E210) et ses sels de sodium (E 211), de potassium (E212) et de calcium (E213) sont des agents conservateurs parmi les plus utilisés dans les denrées alimentaires. Leurs propriétés antifongiques à pH acide sont connues depuis la fin du XIX^{ème} siècle³. Le mécanisme d'action, précisé il y a quelque 30 ans, s'explique par une inhibition de la glycolyse et de la production d'ATP intracellulaire⁴. Naturellement présents dans certains végétaux (canneberge, cacao), les benzoates utilisés comme additifs sont obtenus par synthèse chimique.

Au début du XX^{ème} siècle, l'intention exprimée par l'industrie alimentaire américaine de recourir à des additifs, les benzoates notamment, dans certaines préparations (ketchup p. ex.) se heurta à une farouche opposition de Harvey Wiley, *Chief of Chemistry* du Département de l'Agriculture des USA, et initiateur de la première loi (1906) sur la qualité des ali-

ments et médicaments aux Etats-Unis (ancêtre de la loi créant la FDA quelques décennies plus tard). H. Wiley s'opposait à l'usage d'additifs alimentaires, considérant qu'ils étaient toxiques et qu'ils ne visaient qu'à camoufler la mauvaise qualité des produits de départ ou des procédures de transformation. Finalement, après des années d'un vigoureux combat, Wiley perdit la partie, malgré le soutien de la profession médicale, et les benzoates furent autorisés aux USA en 1909. Dans les décennies qui suivirent, ces autorisations se généralisèrent, sur la base d'études de toxicité expérimentale chez l'animal vers le milieu du siècle dernier, et une Dose Journalière Admissible (DJA*) fut fixée (5 mg/kg/jour pour la somme des benzoates). Cette DJA a été confirmée par l'EFSA il y a peu d'années, mais la controverse sur leur toxicité n'est sans doute pas terminée. Des considérations analogues s'appliquent aux parabènes (E214–E219), proches parents chimiques des benzoates, utilisés rarement comme agents conservateurs dans les aliments, mais surtout dans les cosmétiques et certaines solutions médicamenteuses (une faible activité oestrogénique les fait par ailleurs classer parmi les perturbateurs endocriniens).

Les études toxicologiques animales sur les benzoates n'ont pas mis en évidence de cible spécifique de toxicité. Après ingestion, ils sont rapidement absorbés, biotransformés et excrétés par le rein. Cliniquement, des manifestations de type allergique ont été rapportées à plusieurs reprises dans la littérature médicale, principalement sous forme d'hypersensibilité immédiate impliquant un relargage d'histamine (urticaire, dermatite de contact).

Colorants alimentaires

Des colorants d'origine naturelle ont été utilisés depuis des siècles pour améliorer l'aspect des aliments, mais souvent aussi dans des intentions de fraude et de tromperie. Des réglementations ont

1 Division de Pharmacologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne.

2 Département Médico-Chirurgical de Pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne.

3 Institut de Pharmacologie et Toxicologie, Université de Lausanne.

* La DJA, exprimée en mg/kg de poids corporel et par jour, correspond à la dose d'un additif ou contaminant alimentaire auquel un être humain peut être exposé sa vie durant sans effet notable sur sa santé. Elle est obtenue par extrapolation sur la base d'études animales, et inclut un facteur de sécurité supplémentaire, souvent de 100.

donc été promulguées, en France et en Angleterre entre autres, dès le Moyen Age. Mais la multiplication de ces fraudes au XIX^{ème} siècle, et la mise en évidence de la toxicité de nombre de produits ajoutés clandestinement aux aliments, conduisirent à un renforcement des règlements, interdisant notamment le fréquent recours à des sels métalliques (cuivre, plomb, mercure) comme colorants alimentaires. Par ailleurs, le premier colorant de type aniline fut découvert, à partir de goudron de houille, en 1856, inaugurant la synthèse à large échelle de nombreuses nouvelles teintures organiques, utilisées principalement dans l'industrie textile, mais certains d'entre eux furent rapidement utilisés dans l'alimentation aussi. Plusieurs se révélèrent toxiques, et de

nouvelles réglementations s'imposèrent. Ainsi, la nouvelle loi américaine de 1906 (*Pure Food and Drugs Act*) limita le nombre des colorants organiques de synthèse autorisés dans l'alimentation à 7 substances.

Au cours du XX^{ème} siècle, les listes des colorants autorisés comme additifs alimentaires furent modifiées à maintes reprises, en fonction des demandes de l'industrie alimentaire et des données toxicologiques expérimentales fournies aux autorités, permettant d'établir des DJA. Actuellement, quelque 45 colorants alimentaires sont autorisés en Suisse et dans l'UE. Une majorité d'entre eux sont d'origine naturelle, mais les produits de synthèse (notamment les colorants azoïques, qui constituent ~70% de l'ensemble des colorants alimen-

taires utilisés) sont utilisés en plus grandes quantités du fait de certains avantages techniques et économiques.

Malgré la formalisation et l'exigence, depuis une cinquantaine d'années, de procédures d'autorisation des additifs alimentaires basées notamment sur des études de toxicité, l'innocuité de ces produits a régulièrement été remise en doute. L'un des critiques les plus connus dans ce domaine fut Benjamin Feingold, un pédiatre allergologue californien qui, dès les années 1960, affirma la nocivité d'additifs alimentaires tels que colorants, arômes et certains agents de conservation, capables selon lui d'entraîner nombre d'effets indésirables, dont des manifestations de TDA/H⁵. Par la suite, de nombreuses études cliniques et expé-

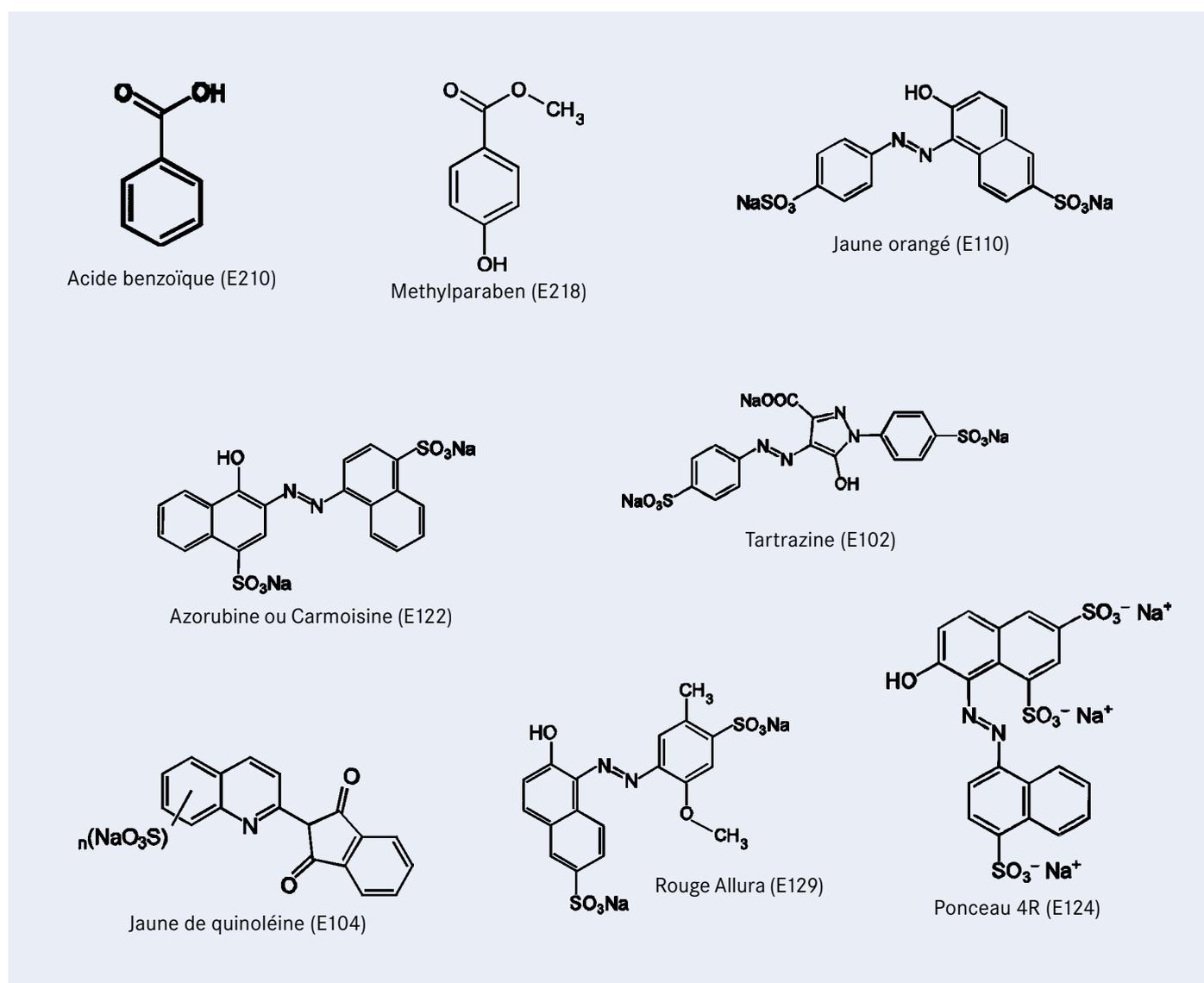


Figure 1: Principales molécules citées

riméntales à ce sujet furent réalisées, des méta-analyses furent publiées, mais n'ont pas permis de conclure de manière indiscutable quant au rôle des additifs concernés. En 2007, une étude randomisée, contrôlée par placebo, en double-aveugle a été effectuée, à la requête de la *Food Standards Agency* britannique, chez quelque 300 enfants de 3 ou 8/9 ans par un groupe de chercheurs de l'Hôpital universitaire de Southampton (UK)⁶. Les auteurs concluent que l'administration orale de mélanges de colorants alimentaires (6 au total) et de benzoates induit des manifestations d'hyperactivité, des effets statistiquement significatifs mais relativement faibles et marqués par une forte variabilité interindividuelle. Dans une étude ultérieure⁷, ces mêmes chercheurs évoquent l'importance des facteurs génétiques dans les manifestations de TDA/H, soulignent le rôle possible d'un polymorphisme génétique dans les effets cérébraux de l'histamine (dont la libération serait induite par des colorants alimentaires). Ils suggèrent que les variations interindividuelles et les contradictions dans les résultats sur les effets des additifs alimentaires pourraient bien être liées à des facteurs génétiques de susceptibilité individuelle.

A la suite de la publication de l'étude de Southampton de 2007, plusieurs autorités nationales ou internationales ont pris position sur la question d'une éventuelle adaptation des réglementations sur les colorants alimentaires qui prenne en compte les effets décrits sur le syndrome TDA/H. Ces prises de position sont résumées ci-après.

Suisse

L'Office Fédéral de la Santé Publique ne considère pas la publication de 2007 comme scientifiquement convaincante. Il estime que l'obligation légale actuelle de mentionner sur l'emballage les colorants présents dans un produit (sous forme de nom chimique et/ou de No E) fournit les informations nécessaires, et permet au consommateur de choisir ce produit ou non. Une mise en garde sur l'emballage ne constitue pas une bonne solution: si un additif comporte un risque sanitaire scientifiquement démontré, il ne devrait simplement pas être autorisé⁸.

Union Européenne

L'UE avait déjà décidé au début de ce siècle de réévaluer l'ensemble des additifs alimentaires, y compris les colorants. La publication de 2007 a néanmoins induit les autorités européennes à demander à l'EFSA de réévaluer en priorité les colorants utilisés dans cette étude, et à adopter un règlement (*CE 1333/2008*) qui exige (Art. 24) dès le 20 juillet 2010 un étiquetage des denrées alimentaires comportant la mention: «Le(s) colorant(s) [X, ...] peut avoir des effets indésirables sur l'activité et l'attention chez les enfants»^{**}.

D'autre part l'EFSA a réévalué en 2009 les 6 colorants concernés, selon une approche toxicologique classique prenant en compte les données anciennes et nouvelles, et révisant le cas échéant la DJA établie antérieurement. En définitive, l'EFSA a réduit la DJA pour 3 des colorants revus (E104, E110, E124), et a confirmé les 3 autres DJA existantes. Les réductions de DJA n'étaient pas en relation avec les conclusions de l'étude de Southampton de 2007 mais se fondaient plutôt sur une réinterprétation des données toxicologiques existantes.

L'EFSA a publié en 2008 son évaluation détaillée de cette dernière étude⁹. L'Agence conclut que les résultats de cette publication ne peuvent constituer une base pour justifier une modification des DJA des colorants concernés, considérant les incertitudes majeures de cette étude, liées notamment à la faiblesse des effets observés, à l'absence d'informations sur leur importance clinique et à leur manque de cohérence générale.

Etats-Unis

La FDA a organisé une réunion de son *Food Advisory Committee*, les 30–31 mars 2011, en vue de discuter des conclusions de l'étude de 2007. Cette réunion répondait également à une «Citizen petition» du *Center for Science in the Public Interest*.

** Les colorants concernés, utilisés dans l'étude de Southampton sont les suivants: E110 (Jaune orangé, Sunset Yellow), E104 (Jaune de quinoléine), E122 (Carmoisine/Azorubine), E129 (Rouge Allura), E102 (Tartrazine), E124 (Ponceau 4R).

La FDA en tant que telle, en réponse à cette pétition, avait déjà pris position sur l'étude de Southampton, concluant que cette étude ne permettait pas d'établir un lien causal entre l'exposition à des colorants alimentaires et le syndrome TDA/H chez des enfants dans la population générale. Cependant, pour certains enfants souffrant déjà de TDA/H ou de troubles comportementaux, les données de l'étude, selon la FDA, suggèrent la possibilité d'une aggravation par des composants de l'alimentation, incluant les colorants de synthèse mais non limités à ceux-ci.

Ces conclusions de la FDA ont donc été récemment soumises au *Food Advisory Committee*, composé de 14 membres de diverses spécialités médicales et scientifiques, qui a par ailleurs auditionné une quinzaine d'experts. Le Comité a abouti notamment aux conclusions suivantes^{***}:

1. L'étude de 2007 ne permet pas d'établir un lien de causalité entre colorants alimentaires et TDA/H (11 voix contre 3);
2. Un étiquetage spécifique de mise en garde à l'égard des colorants concernés n'est pas recommandé (8 voix contre 6);
3. Des études supplémentaires sont nécessaires (13 voix contre 1).

Conclusions

De nombreuses études ont tenté de confirmer ou d'infirmer les affirmations de B. Feinglod d'il y a quelque 50 ans, selon lesquelles un lien causal existe entre exposition à des additifs alimentaires de synthèse et le syndrome TDA/H. Si certaines études récentes sont compatibles avec cette hypothèse, leur poids scientifique n'est pas suffisant pour convaincre qu'un tel risque menace l'ensemble de la population, enfantine en particulier. Certaines DJA de colorants synthétiques ont été abaissées récemment, mais pour des raisons toxicologiques différentes. La possibilité que certains individus présentent une sensibilité particulière à des additifs alimentaires résultant de caractéristiques

*** L'ensemble des documents relatifs à cette évaluation (dont le compte-rendu verbatim des 2 journées, plus de 600 pages!) sont accessibles sur le site suivant: <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/FoodAdvisoryCommittee/ucm149740.htm>.

génétiques propres (polymorphismes génétiques), suggérée depuis plusieurs années déjà, constitue une piste de recherche intéressante sur ce sujet. En attendant de plus amples informations, ces éléments pourraient déjà justifier une tentative d'éviction des colorants alimentaires chez des enfants présentant un syndrome TDA/H.

L'Union européenne, au contraire de la Suisse et des Etats-Unis, a adopté un règlement qui impose un étiquetage de mise en garde sur les emballages de produits contenant un ou plusieurs colorants alimentaires artificiels récemment étudiés. Cette mesure a tout au moins incité plusieurs industries alimentaires à remplacer les colorants artificiels concernés par d'autres produits, dont certains naturels, pour éviter la mise en garde exigée! Finalement, si l'implication de ces additifs dans la survenue ou l'exacerbation des troubles de l'attention et de syndrome hyperactif prête à discussion, il convient de mentionner qu'ils sont présents non seulement dans un certain nombre de sirops et de médicaments à usage pédiatrique, mais surtout qu'on les retrouve dans bon nombre de sucreries et de boissons édulcorées qu'il conviendrait de limiter au maximum chez l'enfant, ne fût-ce que pour des raisons diététiques et de santé dentaire!

Références

- 1) Ordonnance du DFI sur les additifs admis dans les denrées alimentaires (Ordonnance sur les additifs, OAdd), 2009, Département Fédéral de l'Intérieur.
- 2) Liebig J und Wöhler F. Untersuchungen über das Radikal der Benzoesäure. *Annalen der Chemie* 1832 (3): 249-82.
- 3) Salkowski E. Über die antiseptische Wirkung. *Berl. Klin. Wochenschr* 1875 (12): 297-8.
- 4) Krebs HA et al. Studies on the mechanism of the antifungal action of benzoate. *Biochem J* 1983. 214 (3): 657-63.
- 5) Feingold BF. Hyperkinesis and learning disabilities linked to artificial food flavors and colors. *Am J Nurs* 1975. 75 (5): 797-803.
- 6) McCann D et al. 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. *Lancet* 2007. 370 (9598): 1560-7.
- 7) Stevenson J et al. The role of histamine degradation gene polymorphisms in moderating the effects of food additives on children's ADHD symptoms. *The American journal of psychiatry* 2010. 167 (9): 1108-15.
- 8) Colorants alimentaires et hyperactivité, 2010, Office Fédéral de la Santé Publique.
- 9) Aguilar F, A.H., Barlow S, Castle L, Crebelli R, Dekant W, Engel KH, Gontard N, Gott D, Grilli S,

Gürtler R, Larsen JC, Leclercq C, Leblanc JC, Malcata FX, Mennes W, Milana MR, Pratt I, Rietjens I, Tobback P, Toldrá F. 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. *The EFSA Journal* 2008 (660): 1-54.

Correspondance

Dr Manuel Diezi
 Chef de clinique
 Unité d'onco-hématologie pédiatrique
 DMCP
 CHUV
 1011 Lausanne
manuel.diezi@chuv.ch