



# Histamine

Histamine :  $C_5H_9N_3$ ,  
4-(2-aminoethyl) imidazole  
(ou Imidazolalkylamine)

La maladie humaine d'origine alimentaire est une intoxication histaminique causée par l'ingestion de fortes doses d'histamine préformée dans l'aliment.

## Caractéristiques et sources de l'histamine

### Principales caractéristiques

L'histamine, naturellement présente dans l'organisme, est un neuromédiateur largement impliqué dans les phénomènes inflammatoires et allergiques. Elle est synthétisée par décarboxylation à partir de l'histidine (acide aminé) et est stockée principalement dans les cellules immunitaires, les mastocytes, qui la libèrent lorsqu'ils sont stimulés par la présence d'une molécule étrangère comme un allergène.

L'histamine appartient aux amines biogènes qui sont des molécules biologiquement actives sur le système nerveux central, sur le système vasculaire et au niveau gastrique. Dans le domaine alimentaire, les amines biogènes non volatiles proviennent de la décarboxylation des acides aminés par des enzymes bactériennes et tissulaires. Les plus étudiées sont au nombre de 8 (amines aliphatiques : putrescine, cadavérine, spermidine, spermine; amine hétérocyclique : histamine; amines aromatiques : phényléthylamine, tryptamine, tyramine). Certaines de ces amines sont des diamines comme l'histamine et seront dégradées par des diamines oxydases et d'autres des monoamines comme la tyramine et seront dégradées par des monoamines oxydases.

### Sources de l'histamine

La formation de l'histamine dans les aliments dépend de trois facteurs essentiels : la teneur en L histidine libre, la présence de bactéries capables de synthétiser l'histidine décarboxylase et les conditions permettant leur croissance et la production d'enzymes actives (température, pH essentiellement).

Les poissons, dont la chair est riche en histidine sont les denrées majoritairement concernées par la formation d'histamine. Les principales espèces de poissons associées à une grande quantité d'histidine appartiennent aux familles suivantes : *Scombridae* (thon, maquereau, bonite), *Clupeidae* (sardine, hareng), *Engraulidae* (anchois), *Coryphaenidae* (coryphène), *Pomatomidae* (tassergal, poisson serre), *Scomberesocidae*.

Dans les poissons, les principales bactéries responsables de la formation d'histamine sont des entérobactéries. La capacité des entérobactéries mésophiles (*Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, etc.) à produire de l'histamine est bien documentée. Le rôle des bactéries psychrotrophes dans la production d'histamine dans les produits de la pêche réfrigérés a plus récemment été mis en évidence. Des souches de *Morganella morganii* isolées du thon peuvent produire des concentrations élevées d'histamine entre 2 et 5 °C. *Photobacterium phosphoreum* et *Pseudomonas fluorescens*, bactéries psychrotrophes naturellement présentes dans le poisson sont capables de produire de l'histamine à 5 °C.

La formation d'amines biogènes peut également intervenir lors de la fabrication d'aliments fermentés (fromages, boissons alcoolisées, charcuterie et légumes). L'activité protéolytique au cours de la fermentation conduit à la libération de l'histidine.

Dans les produits laitiers et en particulier les fromages, mais également dans les boissons fermentées comme le vin ou le cidre, ce sont les bactéries lactiques gram-positives qui semblent être principalement impliquées dans la production d'histamine. Beaucoup d'espèces possèdent la capacité de décarboxyler l'histidine en histamine, mais les plus fréquemment citées dans la littérature sont les lactobacilles, les leuconostocs, les entérocoques et les streptocoques. Pour les fromages, la flore commensale du lait et en particulier les entérobactéries, semble également pouvoir être impliquée dans la production d'histamine, mais également d'autres amines biogènes (tyramine, cadavérine, etc.).

### Voies de transmission

L'Homme se contamine en consommant des aliments renfermant de fortes quantités d'histamine (cf. relations dose-effet et dose-réponse).

# Maladie humaine d'origine alimentaire

## Nature de la maladie

L'ingestion de doses élevées d'histamine (Tableau 1) conduit à la saturation des enzymes digestives catabolisant l'histamine et à l'intoxication par absorption intestinale de l'histamine non métabolisé. L'ingestion de doses plus faibles d'histamine en combinaison avec d'autres amines biogènes présentes dans l'aliment peut produire le même effet par inhibition compétitive des enzymes de dégradation de l'histamine.

Les principaux symptômes de l'intoxication histaminique (ou syndrome de pseudo-allergie alimentaire) sont liés à l'effet vasodilatateur de l'histamine. La dilatation des capillaires sanguins entraîne des phénomènes d'hémoconcentration.

### Population(s) sensible(s)<sup>(1)</sup>

Il existe une forte variabilité individuelle sur le niveau de tolérance à l'histamine qui s'explique par des prédispositions génétiques concernant l'activité de certaines enzymes, par des maladies gastro-intestinales ou par la prise médicamenteuse d'inhibiteurs enzymatiques.

Les personnes traitées par isoniazide ou d'autres traitements interférant dans le métabolisme histaminique sont plus à même de développer une intoxication histaminique.

Il a été estimé que 1 % de la population est intolérante à l'histamine, 80 % étant d'âge moyen.

### Relations dose-effet<sup>(2)</sup> et dose-réponse<sup>(3)</sup>

La dose seuil entraînant le débordement des systèmes de détoxication est très difficile à déterminer. Elle dépend de multiples facteurs avec une variabilité individuelle. L'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a analysé un nombre limité d'études rapportant des relations de dose-effet concernant l'histamine alimentaire chez des volontaires sains et des personnes sensibles. Aucun effet nocif n'a été observé chez des volontaires sains exposés à une dose de 25 mg à 50 mg par personne et par repas. Des doses beaucoup plus faibles peuvent entraîner une intoxication chez des personnes intolérantes à l'histamine.

Dans les poissons, il est admis, sur la base de données épidémiologiques, que des teneurs en histamine inférieures à 50 mg/kg sont sans effet toxique. De 50 à 200 mg/kg, l'aliment présente un risque possible de toxicité. De 200 à 1000 mg/kg, l'aliment présente un risque probable de toxicité. Au-delà de 1000 mg/kg, la consommation de l'aliment est considérée comme présentant un risque certain de toxicité. Une étude danoise rapporte que pour 80 % des cas d'intoxication histaminique liés aux poissons, les produits impliqués comportaient des teneurs supérieures à 500 mg/kg.

Les fromages qui ont été impliqués dans des intoxications histaminiques présentaient des teneurs en histamine supérieures à 850 mg/kg.

Les données issues d'épidémies ne prennent pas en compte le rôle synergique exercé par d'autres composés que l'histamine (présence d'autres amines biogènes dans la denrée) et la présence d'inhibiteurs d'enzymes de détoxication (alcool et médicaments notamment) permettant à l'histamine d'exercer ses effets toxiques.

## Épidémiologie

La surveillance des intoxications histaminiques est assurée par la déclaration obligatoire (DO) des toxi-infections alimentaires collectives (TIAC). Les intoxications histaminiques sont la première cause des toxi-infections alimentaires liées à la consommation de produits de la pêche en France. Depuis 1997, le nombre de foyers déclarés d'intoxication histaminique est variable selon les années mais sans observation de tendance à la diminution. En France, entre 2005 et 2009, 259 foyers d'intoxications à l'histamine ont été déclarés à l'InVS. Le rôle causal de l'histamine a été confirmé pour 81 (513 cas) de ces foyers, très majoritairement liés aux poissons et en particulier au thon (67/81).

Au-delà des cas impliquant le poisson, des intoxications histaminiques liées aux fromages (emmental, cheddar, gruyère) ont également été recensées. En 2006, une épidémie impliquant du fromage râpé contenant des concentrations d'histamine supérieures à 900 mg/kg a été rapportée en Espagne. Il s'agit le plus souvent de cas sporadiques et rares au regard de la production élevée de ce type de fromages.

## Rôle des aliments

### Principaux aliments à considérer

Parmi les espèces de poissons associées à une grande quantité d'histidine, celles appartenant à la famille des Scombridés (thon, maquereau) sont la source la plus courante d'intoxication à l'histamine (d'où le terme anglais très répandu de « Scombroid Fish Poisoning »). Les conditions d'hygiène et de conservation des poissons conditionnent aussi la contamination et la multiplication des bactéries capables de synthétiser l'histidine décarboxylase. Le thon, pêché en mer chaude, a une température interne dès la capture supérieure à celle des autres espèces de poisson et est aussi particulièrement sensible aux fluctuations de température durant sa manipulation.

Par ailleurs, les poissons à haute teneur en histidine qui ont subi un traitement de maturation enzymatique<sup>(4)</sup> dans la saumure (ex: anchois salés, produits à base d'anchois salés, sauce de poisson) peuvent avoir des teneurs en histamine plus élevées.

(1) Population sensible: les personnes ayant une probabilité plus forte que la moyenne de développer, après exposition au danger par voie alimentaire [dans le cas des fiches de l'Anses], des symptômes de la maladie, ou des formes graves de la maladie.

(2) Relation entre la dose (la quantité de cellules microbiennes ingérées au cours d'un repas) et l'effet chez un individu.

(3) Pour un effet donné, relation entre la dose et la réponse, c'est-à-dire la probabilité de la manifestation de cet effet, dans la population.

(4) Maturation enzymatique: il s'agit d'une opération longue au cours de laquelle le poisson acquiert, en présence de fortes concentrations en sel, une saveur et une texture caractéristiques sous l'action d'enzymes endogènes (tissulaires et digestives du poisson) et bactériennes.

Tableau 1. Caractéristiques de l'intoxication histaminique

Durée moyenne d'incubation	Population cible	Principaux symptômes	Durée des symptômes	Durée de la période contagieuse (excrétion)	Complications	Formes asymptomatiques
1 h (de quelques minutes à quelques heures)	Toute la population  Toutes classes d'âge confondues	Premiers symptômes: Rougeur facio-cervicale, éruption cutanée, œdème du visage, bouffées de chaleur, sensation de brûlure dans la gorge, goût de poivre dans la bouche, démangeaisons, picotements de la peau, céphalées, palpitations cardiaques, étourdissements.  <u>Symptômes secondaires, de nature gastro-intestinale</u> : nausées, maux d'estomac, vomissements, diarrhée.	3h (exceptionnellement plusieurs jours dans les cas les plus graves)	Non applicable	Choc anaphylactique	Non

La production d'histamine dans les fromages concerne en particulier ceux ayant subi une longue durée d'affinage (roquefort, gruyère, cheddar, gouda, édám, emmental). La grande variabilité dans les teneurs en amines dépend de nombreux facteurs: les caractéristiques biochimiques, la composition des flores microbiennes des laits et des ferments ajoutés ainsi que leur dynamique au cours de l'affinage (durée).

À partir de données de la littérature scientifique, des résultats d'enquêtes et des données de consommation de différents états membres, le panel sur les dangers biologiques (BIOHAZ) de l'EFSA a émis les conclusions suivantes sur les catégories d'aliments à considérer au regard de l'histamine:

- en se basant sur la teneur moyenne en histamine, les catégories d'aliments à considérer en termes de risque sanitaire peuvent être hiérarchisées selon l'ordre décroissant suivant: les anchois salés, les sauces de poissons, les légumes fermentés, le fromage, les autres poissons et produits de la pêche (poissons frais, congelé ou en conserve non fermentés) et les saucisses fermentées;
- en se basant sur l'exposition des consommateurs, les catégories d'aliments à considérer en termes de risque sanitaire peuvent être hiérarchisées selon l'ordre décroissant suivant: les poissons et produits de la pêche, les saucisses fermentées, les fromages, les sauces de poissons et les légumes fermentés. En l'absence de données de consommation, les anchois salés n'ont pas été inclus dans le calcul de l'exposition.

## Traitements d'inactivation en milieu industriel

L'histamine est une molécule thermostable.

## Surveillance dans les aliments

Dans les produits alimentaires non fermentés, l'apparition des amines biogènes est essentiellement le résultat d'une activité microbienne indésirable. Elles peuvent être des indicateurs de l'altération du poisson ou de la viande. En effet, la teneur en histamine, putrescine et cadavérine augmente habituellement durant la décomposition de ces produits.

Le Règlement (CE) n° 2073/2005 modifié définit un critère de sécurité relatif à l'histamine pour deux catégories de denrées alimentaires:

- les produits de la pêche fabriqués à partir d'espèces de poissons associées à une grande quantité d'histidine ( $n(5)=9$ ,  $c=2$ ,  $m(6)=100$  mg/kg,  $M=200$  mg/kg);
- les produits de la pêche ayant subi un traitement de maturation aux enzymes dans la saumure, fabriqués à partir d'espèces de poissons associées à une grande quantité d'histidine ( $n(5)=9$ ,  $c=2$ ,  $m(6)=200$  mg/kg,  $M=400$  mg/kg).

Ces limites s'appliquent aux espèces de poissons appartenant aux familles suivantes: *Scombridae*, *Clupeidae*, *Engraulidae*, *Coryphaenidae*, *Pomatomidae*, *Scombresoidae*.

À ce jour, il n'existe pas de réglementation applicable à d'autres produits, notamment aux fromages.

Diverses méthodes peuvent être utilisées pour déceler éventuellement des taux élevés (CCM: chromatographie couche mince, méthodes immuno-enzymatiques), elles sont considérées comme des méthodes de tri. La méthode retenue dans le Règlement 2073/2005 (en cours de normalisation) modifié est une méthode de chromatographie liquide haute performance (CLHP) qui permet une détermination quantitative des amines biogènes.

### Recommandations aux opérateurs

#### • Produits de la pêche

L'histamine est une molécule thermostable qui peut persister dans les conserves. Le seul moyen efficace de prévention consiste à limiter à la fois la contamination et la prolifération microbienne par la mise en œuvre des bonnes pratiques d'hygiène: éviscération et réfrigération rapide ( $< 2^{\circ}\text{C}$ ), respect de la chaîne du froid en particulier pour les poissons pêchés dans les mers chaudes comme c'est le cas du thon.

#### • Produits laitiers

La prévention fait également appel au respect des mesures d'hygiène, au contrôle de la qualité microbiologique des laits destinés à la production fromagère, à la sélection des souchesensemencées ne possédant pas d'activité histidine décarboxylase et au maintien de la chaîne du froid des produits finis.

## Hygiène domestique

### Recommandations aux consommateurs

- Respect des règles d'hygiène et maintien de la chaîne du froid.

## Références et liens

### Références générales

- Anses 2012. Avis de l'Anses du 17 janvier 2012 relatif à la demande d'appui scientifique et technique sur la définition des produits de la pêche à maturation enzymatique auxquels s'applique un critère pour l'histamine. <http://www.anses.fr/Documents/MIC2010sa0261.pdf>
- Bartholomew BA, Berry PR, Rodhouse JC, Gilbert RJ and Murray CK, 1987. Scombrotoxic fish poisoning in Britain: features of over 250 suspected incidents from 1976 to 1986. *Epidemiol. Infect.* 99, 775-782.
- Dalgaard P, Emborg J, Kjolby A, Sorensen N and Ballin N, 2008. Histamine and biogenic amines - formation and importance in seafood. In: *Improving seafood products for the consumer*. Borresen T, ed. Woodhead Publishing Ltd., Cambridge, UK.
- EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ); Scientific Opinion on risk based control of biogenic amine formation in fermented foods. *EFSA Journal* 2011;9(10):2393. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2393.pdf>
- Emborg J, Dalgaard P and Ahrens P, 2006. *Morganella psychrotolerans* sp. nov., a histamine producing bacterium isolated from various seafoods. *Int. J. System. Evolut. Microbiol.* 56, 2473-2479.
- Linares DM, Mart n MC, Ladero V, Alvarez MA, Fernández M, 2011. Biogenic amines in dairy products. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 51, 7, 691-703.
- Maintz L and Novak N, 2007. Histamine and histamine intolerance. *American J. Clin. Nutr.* 85, 5, 1185-1196.

### Liens utiles

- InVS: <http://www.invs.sante.fr/surveillance/tiac>
- Laboratoire national de référence (LNR) pour l'Histamine: ANSES – Laboratoire des produits de la pêche de Boulogne-sur-Mer.

(5) n: nombre d'unités constituant l'échantillon; c: nombre maximal de résultats pouvant présenter des valeurs comprises entre m et M.

(6) m: limite de concentration correspondant à une qualité satisfaisante; M: limite de concentration correspondant à une qualité insatisfaisante.