



*Les informations, opinions et recommandations contenues dans la présente fiche proviennent de sources dites fiables de la littérature et ne doivent être utilisées que comme des guides pour obtenir des données relatives au danger considéré, à la maladie provoquée, aux aliments impliqués et aux mesures d'hygiène et de maîtrise recommandées aux professionnels et aux particuliers. Ces fiches ne sauraient valoir comme procédés spécifiques de production.*

Juin 2006

## **HISTAMINE**

### **SECTION I – HISTAMINE**

Histamine : 4-(2-aminoethyl)imidazole (ou Imidazolalkylamine)

Cette molécule, découverte en 1910 par Akerman, est un neuromédiateur largement impliqué dans les phénomènes inflammatoires et allergiques. Dans notre corps, elle est synthétisée à partir d'un acide aminé : l'histidine. Elle 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 se définissent comme des molécules biologiquement actives sur le système nerveux central et sur le système vasculaire. Dans le domaine alimentaire l'acception du terme "amines biogènes" correspond en fait aux amines non volatiles. Elles proviennent de la décarboxylation des acides aminés par des enzymes bactériennes et tissulaires. Les plus étudiées sont au nombre de 7 (amines aliphatiques : putrescine, cadavérine, spermidine, spermine ; amines aromatiques : histamine, tryptamine, tyramine). L'histamine résulte de la décarboxylation de la L-histidine essentiellement par des décarboxylases microbiennes.

### **SECTION II - ATTEINTES A LA SANTÉ**

L'intoxication histaminique, ou syndrome de pseudo-allergie alimentaire, provient de la transformation de l'histidine en histamine par décarboxylation. La consommation d'aliments renfermant de fortes quantités d'histamine peut induire des effets toxiques dans l'organisme.

#### *Symptômes*

Les principaux symptômes observés sont liés à l'effet vasodilatateur de l'histamine. La dilatation des capillaires sanguins entraîne des phénomènes d'hémoconcentration. Les symptômes les plus souvent rencontrés sont : rougeur facio-cervicale, éruption cutanée, oedème du visage, bouffées de chaleur, sensation de brûlure dans la gorge, goût de poivre dans la bouche, démangeaisons, picotements de la peau. Ces symptômes cutanés sont les plus spécifiques de l'intoxication histaminique et peuvent orienter le diagnostic. Ils sont généralement suivis de troubles de type céphalées, palpitations cardiaques, étourdissements. Des symptômes secondaires, de nature gastro-intestinale, peuvent apparaître : nausées, maux d'estomac, vomissements, diarrhée.

En général, la période d'incubation est courte, elle varie de quelques minutes à quelques heures. Les symptômes disparaissent spontanément en quelques heures (3H en général). Exceptionnellement, ils peuvent durer plusieurs jours dans les cas les plus graves.

#### *Aspects médicaux*

L'incidence de ce phénomène, trop souvent pris pour une allergie alimentaire, est sous-estimée à cause d'un mauvais diagnostic. Les intolérances à l'histamine traduisent manifestement une prédisposition individuelle et entrent dans le cadre des maladies dites "fausses allergies alimentaires" car elles miment cliniquement l'allergie alimentaire sans mettre en jeu de mécanismes immunologiques de type IgE dépendant. Ainsi, certains patients

présentent des symptômes lors de l'ingestion d'aliments contenant de l'histamine à des doses parfaitement bien tolérées par des sujets normaux. Par ailleurs, l'ingestion d'aliments contenant des doses élevées d'histamine comme certains poissons ou certains fromages, peut entraîner chez tous les sujets une réaction ressemblant à une réaction anaphylactique de sévérité proportionnelle à la quantité ingérée pouvant aller au choc histaminique.

Une fois libérée, l'histamine va agir en se fixant sur des récepteurs cellulaires spécifiques dont il existe deux formes. Les récepteurs de type 1 (H1) sont présents partout dans le corps et ils sont impliqués dans l'inflammation, tandis que les récepteurs de type 2 (H2), présents au niveau de l'estomac, interviennent dans la sécrétion acide de l'estomac. En usage local, par voie orale ou injectable, les antiallergiques antihistaminiques sont des médicaments qui vont empêcher l'action de l'histamine au niveau de ces récepteurs et diminuer les symptômes de l'allergie (œdème).

Les récepteurs H3, surtout présynaptiques, présents notamment dans le cerveau, et les récepteurs H4 ont été décrits plus récemment.

### *Epidémiologie*

Les intoxications histaminiques sont en tête des toxi-infections alimentaires liées à la consommation de produits de la pêche en France. En 1996, une TIAC à l'histamine est survenue sur un navire à Brest. Une assiette froide de poissons fumés et de fruits de mer consommée par les patients a été incriminée ; la source était de l'espadon fumé servi au cours de trois repas successifs sur le navire et provenant d'un même lot. L'étiologie histaminique est ici indiscutablement établie, sur ce poisson pourtant rarement incriminé, par les seuls dosages chimiques qui dépassent de 10 à 24 fois le critère européen (les teneurs en histamine, mesurées sur 9 échantillons de 10 grammes, prélevés au hasard dans 9 paquets d'espadon fumé saisis à bord variaient de 2030 ppm à 4750 ppm, avec une moyenne de 3473 ppm). (BEH n° 25/1997, 17 juin 1997).

En France en 2001, 8 foyers représentant 22 cas ont été déclarés aux DDASS, l'agent étiologique responsable de la toxi-infection alimentaire collective (TIAC) étant l'histamine. En 2003 à Nevez, des brochettes préparées à partir de thon importé illégalement en France ont été impliquées dans une intoxication histaminique survenue chez un particulier. Les investigations ont montré que suite à une rupture prolongée de la chaîne du froid lors de la préparation des brochettes, la concentration en histamine a atteint 8700 ppm, entraînant ainsi le décès de cette personne.

De la même façon, aux Etats-Unis, des cas d'intoxication histaminique associés à la consommation de hamburgers au thon ont été répertoriés en Caroline du Nord de 1998 à 1999. Le thon est particulièrement sensible aux fluctuations de température durant sa manipulation, sa température interne dès la capture étant supérieure à celles des autres espèces de poisson.

Des cas impliquant les fromages ont également été recensés, notamment en 1976 et en 1980 aux USA après consommation de "fromages à pâte cuite pressée" (45 cas avec une forte ingestion d'histamine : > 1000 ppm) ou en 1980 au Canada avec du Cheddar très vieux (1 cas) et en 1980 et 1983 en France avec du Gruyère (4 cas). Il faut néanmoins souligner que les quelques cas isolés dus à leur consommation représentent un très faible pourcentage par rapport à la production élevée de ces fromages.

### *Aliments associés*

Parmi les aliments riches en histamine les plus impliqués sont les poissons dit scombroïdes (appartenant à la famille des Scombridés). Ils sont la source la plus courante de l'intoxication à l'histamine (d'où le terme anglais très répandu de *Scombroid Fish Poisoning*). On compte parmi ces poissons le thon, la bonite et le maquereau. Les poissons d'autres familles, comme les Clupéidés (hareng, sardine, anchois, mahi-mahi), peuvent également être impliqués.

Parmi les aliments riches en histamine sont également cités le chocolat, certains produits alimentaires fermentés (vin, bière, choucroute), les gibiers faisandés et certains fromages (roquefort, gruyère, cheddar, gouda, édam, emmental).

S'agissant des fromages, la grande variabilité dans les teneurs en amines dépend de nombreux facteurs : les caractéristiques biochimiques, la composition des communautés microbiennes des laits et des ferments puis leur dynamique en cours d'affinage ou la durée de l'affinage en sont quelques exemples.

Des aliments histamino-libérateurs peuvent être rencontrés : des fruits (parmi lesquels la tomate, la fraise, l'ananas, la banane, les agrumes...), des légumineuses dont les arachides, les poissons et les crustacés, l'œuf, l'alcool, et la tartrazine (colorant alimentaire E 102).

Dose toxique

La dose seuil entraînant le débordement des systèmes de détoxification est très difficile à déterminer. Elle dépend de multiples facteurs dont la variabilité individuelle.

On admet généralement que des teneurs en histamine inférieures à 50 mg.kg<sup>-1</sup> sont sans effet toxique. De 50 à 100 mg.kg<sup>-1</sup>, on observe quelques intoxications légères. De 100 à 1000 mg.kg<sup>-1</sup>, le produit est toxique.

La réglementation (Règlement communautaire (2073/2005)) fixe les règles sanitaires régissant la production et la mise sur le marché des produits de la pêche.

Lors d'un plan de surveillance, neuf échantillons sont prélevés sur chaque lot :

- la teneur moyenne ne doit pas dépasser 100 mg.kg<sup>-1</sup>
- deux échantillons peuvent dépasser 100 mg.kg<sup>-1</sup> sans atteindre 200 mg.kg<sup>-1</sup>
- aucun échantillon ne doit dépasser 200 mg.kg<sup>-1</sup>.

Ces limites s'appliquent seulement aux poissons des familles suivantes :

*Scombridés* : (maquereaux, auxides, thonites, thons, thazards, palomettes, bonites),  
*Clupeidés* : (harengs, menhadens, ethmaloses, harengules, chardins, sardines, sardinelles, sardinops, sprats, shadines), *Engraulidés* : (anchois), *Coryphaenidés* : (coryphènes).

Toutefois, les poissons de ces familles qui ont subi un traitement de maturation enzymatique dans la saumure peuvent avoir des teneurs en histamine plus élevées mais ne dépassant pas le double des valeurs indiquées ci-dessus.

Les difficultés pour fixer une valeur limite toxique pour l'histamine sont dues à l'action de potentialisateurs, imparfaitement élucidée. Les seuils retenus ne prennent pas en compte le rôle synergique exercé par d'autres composés que l'histamine (présence d'autres amines biogènes dans la denrée). La présence d'inhibiteurs d'enzymes de détoxification permet à l'histamine d'exercer ses effets toxiques. L'alcool et certains médicaments, notamment les antidépresseurs, auraient un effet inhibiteur sur ces enzymes (notamment les amines-oxydases) (Crahay et Noirfalise, 1996).

On observe une recrudescence des foyers d'intoxication histaminique, les aliments impliqués contenant parfois d'assez faibles quantités d'histamine. Il existe donc des sujets très sensibles et leur proportion augmente.

### SECTION III – PROBLEMATIQUE ALIMENTAIRE

Les poissons appartenant aux familles des Scombridés et des Clupéidés contiennent des taux d'histidine libre supérieurs à 2 %, variables avec la saison, qui impliquent un risque d'intoxication. La formation d'histamine est essentiellement d'origine microbienne. Les microorganismes producteurs sont essentiellement mésophiles, ce sont notamment des Entérobactéries. Des auteurs citent que *Clostridium perfringens* et certains lactobacilles peuvent être impliqués. Le rôle de l'autolyse dans la formation de l'histamine est tout à fait

mineur. Par conséquent, le seul moyen de prévention consiste à limiter la prolifération microbienne par le respect des conditions d'hygiène et par un suivi rigoureux de la chaîne de froid. En effet l'histamine est thermostable, elle n'est donc détruite par aucun procédé industriel. Ce sont des mesures préventives qui doivent être appliquées. Si les conditions sont favorables, la production d'histamine peut être très rapide.

Puisque l'origine est microbienne, une réfrigération rapide est nécessaire et le respect de la chaîne du froid est essentiel. Ce problème est d'autant plus important, dans le cas du thon et de la sardine, que ces poissons sont surtout pêchés dans les mers chaudes. Par ailleurs une éviscération rapide, avant réfrigération, limite la contamination. En ce qui concerne les produits laitiers, la prévention fait également appel au respect des mesures d'hygiène, au maintien de la chaîne du froid et au contrôle de la qualité microbiologique des laits destinés à la production fromagère.

## **SECTION IV – RECHERCHE ET DOSAGE DANS LES ALIMENTS.**

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

Diverses méthodes peuvent être utilisées pour détecter 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 communautaire (2073/2005) est une méthode de chromatographie liquide haute performance (CLHP) qui permet une détermination quantitative des amines biogènes (Malle *et al.*, 1996 ; Valle *et al.*, 1997 ; Duflos *et al.*, 1999). Les amines biogènes sont extraites par l'acide perchlorique 0.2 M et marquées au chlorure de dansyle ; la dérivation des amines est nécessaire pour la détection en absorption UV à 254 nm des dérivés dansylés. Après dérivation, la proline est ajoutée pour fixer l'excès de chlorure de dansyle. La solution est saturée par ajout de toluène. Après décantation, la phase organique contenant les dérivés d'amines biogènes est récupérée après congélation de la phase aqueuse puis évaporée à froid sous flux d'azote. Le résidu sec contenant les amines dérivées est redissous dans 200 µl d'acétonitrile, filtré sur membrane de porosité 0.2 µm puis injecté en CLHP. Les amines sont séparées sur une colonne Chromasil C18 5 µm (l=15 cm, d=4,6 mm) en utilisant un gradient d'élution eau/acétonitrile à 1 ml.mn<sup>-1</sup>. La durée de la séparation est de 30 min. Le chromatogramme présente les 7 pics des amines classiques et celui de l'étalon interne (1.3 diaminopropane).

## **SECTION V - BIBLIOGRAPHIE**

### **Sites internet**

Site du gouvernement du Canada

<http://www.hc-sc.gc.ca>

Site de l'Institut de veille sanitaire, France

<http://www.invs.sante.fr>

Site du « Center for Disease Control and Prévention » (CDC), USA

<http://www.cdc.gov>

Site du « Center for Food Safety and Applied Nutrition » (CFSAN), Food and Drug Administration, USA : The Bad Bug Book, chap38.

<http://www.cfsan.fda.gov>

**Autres sites à consulter :**

<http://www.abcallergie.com/dossierdumoismai2000.las>

<http://www.weallergies.com/maladies/urticaire.html>

**Réglementation**

Règlement (CE) N°2073/2005 de la commission du 15 novembre 2005 concernant les critères microbiologiques applicables aux denrées alimentaires.

**Références bibliographiques**

Anonyme. (1997). A propos d'une toxi-infection alimentaire collective (TIAC) à l'histamine survenue à Brest. (1997). Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. N°25/1997.

Crahay F., Noirfalise A. (1996). Les amines biogènes dans les aliments. Revue Médicale. Liège. **51** : 7 : 479-484.

Duflos G., Dervin C., Malle P. and Bouquelet S. (1999). Relevance of matrix effect in determination of biogenic amines in plaice (*Pleuronectes platessa*) and whiting (*Merlangus merlangus*). Journal of AOAC International. **82** : 1097-1101.

Duflos G., Dervin C., Malle P. and Bouquelet S. (1999). Use of biogenic amines to evaluate spoilage in plaice and whiting. Journal of AOAC International. **82** : 1357-1363.

Jayne E. Stratton, Robert W. Hutkins and Steve L. Taylor. (1991). Biogenic Amines in Cheese and other Fermented Foods : a review. Journal of Food Protection. **54** : 460-470.

Malle P., Valle M. and Bouquelet S. (1996). Assay of biogenic amines involved in fish decomposition. Journal of AOAC International. **79** : 43-49.

Taylor S.L. (1991). Histamine food poisoning : toxicology and clinical aspects. Critical Reviews in Toxicology. **17** : 91-128.

Valle M., Malle P. and Bouquelet S. (1997). Optimization of a Liquid Chromatographic Method for Determination of Amines in Fish. Journal of AOAC International. **80** : 49-56.

Cette fiche a été élaborée par M. MALLE (AFSSA - Boulogne) en juin 2006,  
Coordination scientifique : R. Lailler.