

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Mathieu SIMON-MICHEL

Présentée et soutenue publiquement le 21 septembre 2004

INTOXICATION HISTAMINIQUE :
LE SCOMBROTOXISME

Président : M. Marcel JUGE, Maître de Conférences de Pharmacologie
Membres du Jury : Mme Anne ALLIOT, Maître de Conférences de Parasitologie
Mme Marie-line VRECH, Pharmacien

A Madame Anne ALLIOT, Maître de Conférences de Parasitologie.
Vous avez accepté de juger mon travail et votre aide au cours de la rédaction de cette thèse m'a été précieuse. Veuillez accepter mes remerciements les plus sincères.

A Monsieur Marcel JUGE, Maître de Conférences de Pharmacologie.
Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.
Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A Madame Marie-Line VRECH, Pharmacien. Vous m'avez accueilli dans votre officine pendant mes six mois de stage. Merci pour votre soutien et pour vos conseils.

A mon papa, pour les encouragements et la patience dont il a fait preuve au cours de mes études.

A ma soeur Joséphine, pour son affection et sa bonne humeur.

A mes cousins Eric et Benjamin, pour leur complicité et leur humour.

A Hélène, avec tout mon amour.

A ceux que j'aime et qui ne sont plus là.

INTRODUCTION

I LA FAMILLE DES *SCOMBRIDAE*

A - CARACTERISTIQUES COMMUNES

B - CLASSIFICATION

**C - LES PRINCIPALES ESPECES D'INTERET COMMERCIAL EN
FRANCE**

II L'INTOXICATION HISTAMINIQUE

A - SIGNES CLINIQUES ET SYMPTÔMES

B - DIAGNOSTIC

C - DOSES TOXIQUES

D - TRAITEMENT

E - PROPHYLAXIE DES INTOXICATIONS

III ETUDE GENERALE DE L'HISTAMINE

A - ETUDE PHARMACOLOGIQUE

**B - PRESENCE DE L'HISTAMINE AU NIVEAU DU TRACTUS
DIGESTIF**

1) ORIGINE ENDOGENE

2) ORIGINE EXOGENE

**C - PROTECTION CONTRE LA PENETRATION DE
L'HISTAMINE EXOGENE**

**IV FORMATION DE L'HISTAMINE DANS LES
DENREES ALIMENTAIRES**

A- LES MECANISMES

1) DECARBOXYLATION DE L'HISTAMINE

- a. Intervention d'une histidine décarboxylase d'origine bactérienne**
- b. Intervention d'une histidine décarboxylase d'origine tissulaire**

2) VOIE DE L'ACIDE UROCANIQUE

**B - LES MICRO-ORGANISMES RESPONSABLES DE LA
FORMATION D'HISTAMINE DANS LES ALIMENTS**

**C - LES PARAMETRES MODIFIANT LA PRODUCTION
D'HISTAMINE**

1) PARAMETRES LIES A L'ESPECE OU A L'INDIVIDU

2) PARAMETRES PHYSIQUES

- a. La température**
- b. Le pH**
- c. La salinité**
- d. Teneur en CO₂ de l'air**

3) PARAMETRES BIOCHIMIQUES

- a. Présence de sucre**
- b. Teneur en histidine**

4) PARAMETRES MICROBIOLOGIQUES

5) TRAITEMENT DU POISSON

- a. Eviscération**
- b. Décongélation**
- c. Précuisson**
- d. Refroidissement**
- e. Le parage**
- f. Conditionnement**

6) CONCLUSION

V MECANISME DE L'INTOXICATION

A - MISE EN EVIDENCE DE LA RESPONSABILITE DE L'HISTAMINE

B - ACTION PHARMACOLOGIQUE ET TOXIQUE DE L'HISTAMINE

1) EFFETS DE L'HISTAMINE SUR LES TISSUS ET LES ORGANES

- a. Système cardiovasculaire**
- b. Muscle lisse du tractus gastro-intestinal**
- c. Muscle lisse des bronches**
- d. Muscle lisse de l'utérus**
- e. Terminaisons nerveuses**
- f. Tissus sécrétoires**
- g. La triple réaction**

2) UTILISATION THERAPEUTIQUE

3) LES ANTAGONISTES DE L'HISTAMINE

a. Les antihistaminiques H1

b. Les antihistaminiques H2

C - MISE EN EVIDENCE DE L'EXISTENCE DE POTENTIALISATEURS DE L'INTOXICATION

- 1) les amines biogènes
- 2) endotoxines de bactéries
- 3) inhibiteurs enzymatiques
- 4) facteurs liés à l'individu [19]

VI DOSAGE DES AMINES BIOGENES

A - METHODES BIOLOGIQUES

- 1) Contraction d'un iléon
- 2) Test daphnies

B - METHODES CHIMIQUES

- 1) Les méthodes séparatives

- a. Chromatographie couche mince (CCM)
- b. Chromatographie échangeuse d'ions
- c. Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP)
- d. Chromatographie en phase gazeuse (CPG)

- 2) Les méthodes de visualisation

- a. Colorimétrie
- b. Fluorimétrie
- c. Méthode radio-enzymatique
- d. Méthodes immunologiques

VII EVALUATION DE LA FRAICHEUR ET DE LA QUALITE

A - METHODES SENSORIELLES

B - METHODES INSTRUMENTALES

1) Méthodes microbiologiques

2) Méthodes biochimiques et chimiques

C - LEGISLATION

CONCLUSION

INTRODUCTION

De nombreuses populations à travers le monde dépendent de l'environnement marin. On estime à 60 % la proportion de la population mondiale qui vit le long des zones côtières.

La consommation mondiale de poisson a triplé en 40 ans. Plus d'un milliard de personnes dans le monde sont tributaires du poisson comme source principale de protéines animales.

Selon les simulations économiques, la consommation annuelle mondiale de poisson par habitant va augmenter au fil des années, passant d'environ 16 kilos aujourd'hui à 19 - 21 kilos en 2030. Mais la situation variera beaucoup suivant les régions.

Le poisson, à l'instar de n'importe quel aliment, peut être à l'origine de problèmes de santé. Il est exposé en permanence à un risque de contamination, depuis l'instant de sa capture, jusqu'à celui de sa consommation.

L'intoxication par l'histamine appelée aussi intoxication scombroid ou scombrotisme est la première cause de toxi-infection alimentaire associée à la consommation de poissons [38].

L'intoxication à l'histamine est une intoxication chimique due à la consommation d'aliments contenant une grande quantité d'histamine. L'aliment en cause est presque toujours un poisson. Les principales espèces incriminées appartiennent à la famille des *scobridae* et des *scomberesocidae* d'où le terme anglais « Scombroid fish poisoning ». Cependant de nombreuses espèces appartenant à d'autres familles sont aussi capables de provoquer ce genre d'intoxication. La famille des *Pomatomidae* (tassergal), *Coryphænaenidae* (mahimahi), *Carangidae* (sérieole, limon), *Clupeidae* (harengs, sardines), et *Engraulidae* (anchois) ont été impliquées dans des intoxications [57]. Les termes intoxication à l'histamine ou histaminique (en anglais histamine fish poisoning) semblent plus correctes et rendent mieux compte de l'étiologie et de la diversité des aliments en cause.

Hugues et Merson définissent cette affection comme un ichtyosarcotisme dû à l'action de bactéries sur la chair du poisson [30].

Bien qu'aucune mort liée à l'empoisonnement d'histamine n'ait été rapportée, la maladie produit un impact économique sérieux pour les pêcheurs et les distributeurs.

Tableau I : Quelques poissons responsables d'intoxications à l'histamine [13]

Famille	Espèces	Noms communs en usage en anglais (y compris USA et Océanie)	Noms communs en français
<i>Arripidae</i>	<i>Arripis trutta</i>	sea-bass, sea-perch, kahawai, sea-salmon	loup de mer
<i>Carangidae</i>	<i>Seriola dumerili</i> (Risso) <i>Seriola lalandii</i>	amberjack, yellow-tail cape	seriole, limon
<i>Coryphaenidae</i>	<i>Coryphaena hippurus</i> (Linnaeus)	dolphin-fish, mahimahi	coryphène, mahimahi
<i>Clupeidae</i>	<i>Sardinella sirm</i> (Walbaum) <i>Amblygaster sirm</i> (Weber et De Beaufort) <i>Sardinops</i> sp. <i>Sardina pilchardus</i> (Walbaum) <i>Clupea harengus</i> (Linnaeus)	spotted sardinella, sprat, pilchard, sardine, herring	anchois de Norvège, sprat, sardinelle tachetée, pilchard, sardine, hareng
<i>Istiophoridae</i>	<i>Makaira (Tetrapterus) Audax</i> (Poey)	stripped marlin	marlin, makaire
<i>Pomatomidae</i>	<i>Pomatomus saltatrix</i> (Linnaeus)	bluefish	tassergal, poisson-serre
<i>Scomberesocidae</i>	<i>Cololabis saira</i> (Breevort)	skipper, mackerel pike, saury	balaou japonais, scomberésococe, samana
<i>Scombridae</i>	<i>Auxis thazard</i> (Lacépède) <i>Euthynnus alleteratur</i> (Rafinesque) <i>Katsuwonus pelamis</i> <i>Sarda sarda</i> (Bloch) <i>Scomber japonicus</i> (Houttuyn) <i>S. scombrus</i> (Linnaeus) <i>Scomberomorus cavalla</i> (Cuvier) <i>S. maculatus</i> (Mitchill) <i>S. regalis</i> (Bloch) <i>Thunnus alalunga</i> (Bonnaterre) <i>T. albacares</i> (Bonnaterre) <i>T. obesus</i> (Lowe) <i>T. thynnus</i> (Linnaeus)	frigate mackerel, black skipjack, skipjack, bonito, pacific mackerel, atlantic mackerel, king mackerel, spanish mackerel, cero, albacore, yellowfin tuna, bigeye tuna, bluefin tuna	auxide, bonitou, thonine, listao, bonite à ventre rayé, bonite à dos rayé, bonite, sarde, maquereau espagnol, maquereau, thazard barré, sierra, thazard tacheté, thazard franc, germon, thon blanc, albacore, patudo, thon rouge
<i>Salmonidae</i>	<i>Salmo salar</i> , <i>Oncorhynchus</i> sp.	salmon	saumon
<i>Siluridae</i>	<i>Siturus glanis</i>	catfish	poisson-chat, silure
<i>Xiphiidae</i>	<i>Xiphia gladius</i> (Linnaeus)	swordfish	espadon

Historique [57,9]

Les intoxications alimentaires découlant de l'ingestion de produits de la mer ne sont ni nouvelles ni rares. Le premier cas d'intoxication histaminique fut décrit en 1828.

En 1912, ODAKE , SUZUKI , et YONEYAMA ont mis en évidence de grandes quantités d'histamine dans la musculature des poissons, et ont fait le lien avec le scombrotisme, qui s'apparente cliniquement à une sévère intoxication histaminique.

En 1944, GEIGER, SCHAKENBERG, et COURTNEY ont mis en évidence que la quantité d'histamine contenue dans la chair du poisson augmentait rapidement après la mort de celui-ci. En effet, l'augmentation serait due à des agents bactériens, qui transforment l'histidine de la chair en histamine par décarboxylation.

En 1946 apparaît la notion « d'intoxication histaminique ». Dès lors, on employa le terme d'intoxication scombroidique, car associée le plus souvent à la consommation de poissons de la famille des scombridés, riche en histidine libre.

En 1954, KIMATA, KAWAY, et TANAKA ont isolé une bactérie proche de *Proteus morgani*, dont les facteurs de croissance diffèrent de ceux des bactéries du même genre. Ainsi la bactérie fût dénommée *Achromobacter histamineum*. Depuis, des études ont permis d'établir que cette bactérie est responsable de la décarboxylation de l'histidine en histamine. Toutefois, la microflore, dont *Proteus morgani* fait partie, est normalement présente à la surface du poisson frais, et ne doit pas être confondue avec les entérobactéries de pollution type *Salmonella*, *E.Coli*...

En 1955, KAWABATA , ISHIZAKA, et MIURA ont soulevé la possibilité que l'histamine seule ne pouvait être entièrement responsable du scombrotisme. En effet, l'administration de sels d'histamine à des taux voisins de ceux trouvés dans les poissons ne déclenche pas systématiquement chez les humains de syndrome

toxique. Ainsi ces auteurs admettent la formation de deux produits de dégradation toxiques de l'histidine : l'histamine et la saurine (ce nom provenant de *Cololabis saira*, poisson responsable de nombreux accidents au Japon). La saurine fut identifiée plus tard comme étant simplement le sel de phosphate de l'histamine.

I LA FAMILLE DES *SCOMBRIDAE* [48, 18, 14]

A - CARACTERISTIQUES COMMUNES

La famille des *Scombridae* appartient à la classe des Actinoptérygiens, ordre des Perciformes. Elle se répartit en 15 genres et 51 espèces.

Les nageoires pelviennes sont thoraciques, c'est-à-dire insérées à peu près au niveau des nageoires pectorales.

Globalement, la composition biochimique des poissons s'articule ainsi, (teneurs exprimées en % de matière brute) :

- Protéines 18 - 25 %
- Lipides 1 - 25 %
- Eau 60 - 80 % (variable selon la teneur en lipides)
- cendres environ 1 %

B - CLASSIFICATION

Le genre *Thunnus* (South, 1845)

- *Thunnus thynnus*
- *Thunnus maccoyii*
- *Thunnus alalunga*
- *Thunnus obesus*
- *Thunnus albacares*
- *Thunnus tonggol*
- *Thunnus atlanticus*

Le genre *Katsuwonus* (Kishinouye, 1923)

- *Katsuwonus pelamis* (Linné, 1758)

Le genre *Euthynnus*

- *Euthynnus alletteratus* (Rafinesque, 1810)
- *Euthynnus affinis* (Cantor, 1849)
- *Euthynnus lineatus* (Kishinouye, 1920)

Le genre *Auxis*

- *Auxis thazard*
- *Auxis rochei*

Le genre *Allothunnus* (Serventy, 1948)

- *allothunnus fallai*

Le genre *Gymnosarda*

- *Gymnosarda unicolor*

Le genre *Sarda* (Cuvier, 1829)

- *Sarda sarda* (Bloch, 1793)
- *Sarda orientalis* (Temminck & Schlegel, 1844)
- *Sarda australis* (Macleay, 1880)
- *Sarda chiliensis* (Cuvier 1831)

Le genre *Cybiosarda*

- *Cybiosarda elegans*

Le genre *orcynopsis*

- *Orcynopsis unicolor*

Le genre *Acanthocybium*

- *Acanthocybium solandri*

Le genre *Scomberomorus* (Lacapède, 1801)

- *Scomberomurus sinensis*
- *Scomberomurus cavalla*
- *Scomberomurus commerson*

- *Scomberomurus concolor*
- *Scomberomurus multiradiatus*
- *Scomberomurus niphonius*
- *Scomberomurus munroi*
- *Scomberomurus guttatus*
- *Scomberomurus koreanus*
- *Scomberomurus regalis*
- *Scomberomurus lineolatus*
- *Scomberomurus plurilineatus*
- *Scomberomurus queenslandicus*
- *Scomberomurus semifasciatus*
- *Scomberomurus tritor*
- *Scomberomurus maculatus*
- *Scomberomurus brasiliensis*
- *Scomberomurus sierra*

Le genre *Grammatorcynus*

- *Grammatorcynus bicarinatus*
- *Grammatorcynus bilineatus*

Le genre *Rastrelliger*

- *Rastrelliger Brachysoma*
- *Rastrelliger faughni*
- *Rastrelliger kanagurta*

Le genre *Scomber* (Linné, 1758)

- *Scomber scombrus* (Linné, 1758)
- *Scomber australasicus*
- *Scomber japonicus* (Houttuyn, 1782)

Le genre *Gasterochisma*

- *Gasterochisma melampus*

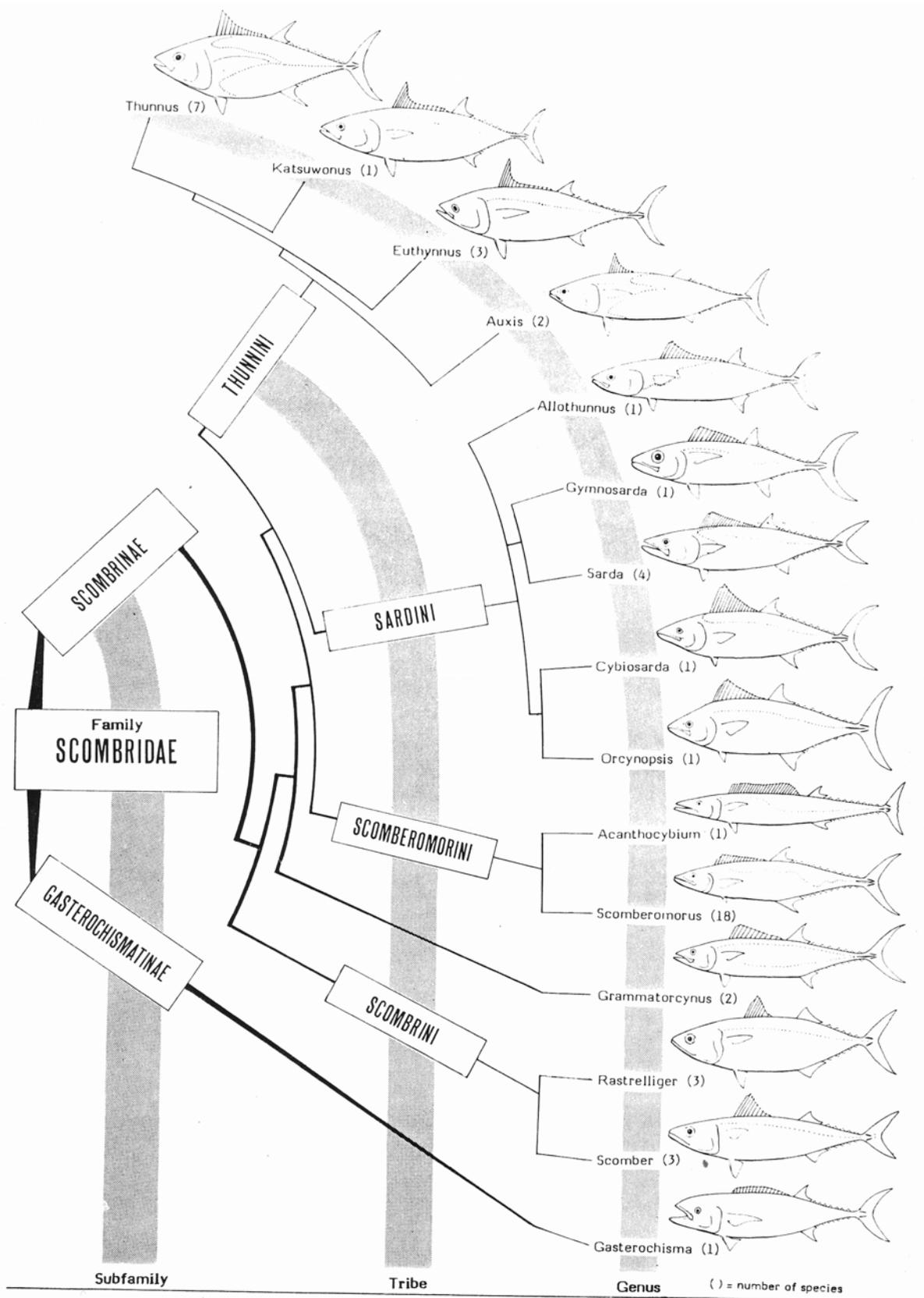


Figure 1 : Classification des Scombridés [18]

C - LES PRINCIPALES ESPECES D'INTERET COMMERCIAL EN FRANCE

Le Maquereau commun – *Scomber scombrus* (Linné, 1758)



Scomber scombrus

Le maquereau se capture en pêche industrielle surtout au chalut pélagique et en pêche artisanale à la ligne.

Les lieux de pêche français sont principalement situés en mer Celtique, un peu dans le golfe de Gascogne et accessoirement à l'ouest de l'Ecosse. C'est un poisson demi-gras (8% de lipides) commercialisé à l'état frais et en conserves.

Répartition géographique

Atlantique nord-est, de l'Islande et du nord de la Norvège jusqu'au Maroc, Méditerranée, mer Noire, mer Baltique, mer Blanche, Atlantique nord-ouest.

Répartition bathymétrique

Pélagique, il vit sur le plateau continental de la surface jusqu'à 200 à 250 m de profondeur.

Caractères distinctifs

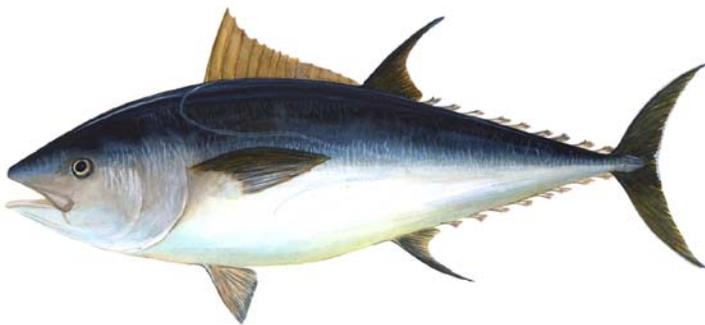
Le maquereau commun a ses deux nageoires dorsales largement séparées l'une de l'autre. La première dorsale possède 10 à 13 rayons épineux. La seconde dorsale et l'anale sont suivies de 4 à 6 (le plus souvent 5) pinnules. La coloration du dos est bleu-vert avec de nombreuses lignes sombres plus ou moins obliques et parallèles. Celle des flancs est argentée.

Taille maximale : 50 cm

Taille commune : 12-35 cm

Taille minimale autorisée (CEE du 7/10/1986) : 30 cm en mer du Nord, 20 cm dans les autres régions.

Le thon rouge – *Thunnus thynnus* (Linné, 1758)



Le thon rouge est principalement capturé à la senne en Méditerranée, à la ligne dans le sud du golfe de Gascogne et sporadiquement au chalut pélagique. Sa chair rouge, de conservation délicate, est appréciée. Elle est commercialisée à l'état frais ou en conserves.

Répartition géographique

Atlantique à l'est, abondant vers le nord jusqu'au golfe de Gascogne, se raréfiant autour des Iles Britanniques, devenant occasionnel en Islande et sur les côtes de Norvège, en Méditerranée et dans les eaux chaudes et tempérées de l'atlantique, du Pacifique et de l'océan Indien.

Répartition bathymétrique

Dans nos régions il vit surtout en surface, descendant jusqu'à 500 m de profondeur dans les eaux plus chaudes.

Caractères distinctifs

Le thon rouge a des pectorales très courtes n'atteignant pas la fin de la première dorsale qui est proche de l'origine de la seconde dorsale. Le corps est bleu-noir sur le dos, blanc argenté sur les flancs et le ventre sans tâches ou lignes sombres.

Taille maximale : 3 m

Taille commune : 1-2 m

Poids minimal autorisé : (CEE du 7/10/1986) : 6.4 Kg en Atlantique.

Le germon – *Thunnus alalunga* (Bonnaterre, 1788)



La chair de couleur claire (sauf autour de l'arête) est très estimée. Le germon était surtout commercialisé en conserves, mais étant donné son prix de départ trop élevé pour les conserveurs et la concurrence du thon tropical, il est de plus en plus vendu en frais.

Autre dénomination de vente admise : thon blanc.

Répartition géographique

Atlantique, à l'est s'étendant vers le nord jusqu'en Irlande, en Méditerranée, dans les eaux chaudes et tempérées de l'Atlantique, du Pacifique et de l'océan Indien.

Répartition bathymétrique

Dans nos régions, il vit surtout en surface, descendant à plus de 200 m de profondeur dans les mers chaudes.

Caractères distinctifs

Le germon a des nageoires pectorales très longues dépassant nettement l'origine de la seconde dorsale. La nageoire caudale présente vers l'arrière une bordure blanche. Les pinnules anales et dorsales sont entièrement noires. Il possède 25 à 31 branchicténies sur le premier arc branchial.

Taille maximale : 125 cm

Taille commune : 100 cm

Bonite à dos rayé – *Sarda sarda* (Bloch, 1793)



La bonite à dos rayé est pêchée soit à la senne, soit au chalut pélagique, soit au filet maillant. C'est un excellent poisson pour la pêche sportive. Nos captures proviennent de Méditerranée et du sud du golfe de Gascogne. Sa chair est très estimée. Il est commercialisé en frais.

Autre dénomination de vente admise : bonite.

Répartition géographique

Atlantique, à l'est s'étendant vers le nord jusqu'à l'Ecosse et le sud de la Norvège. Eaux tempérées et chaudes de l'Atlantique. Méditerranée, mer Noire.

Répartition bathymétrique

Elle vit en surface dans les eaux côtières.

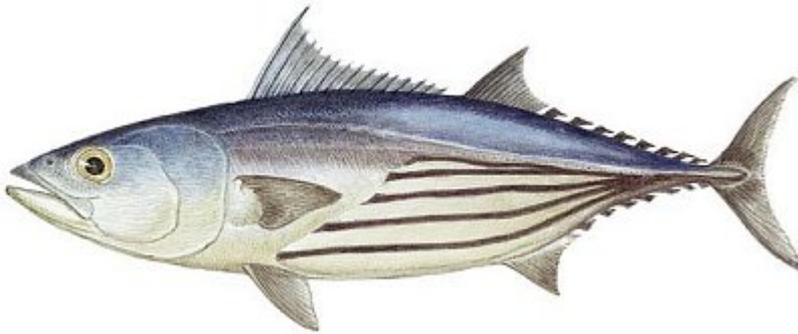
Caractères distinctifs

La bonite à dos rayé est caractérisée par la présence sur le dos de 5 à 12 rayures sombres presque longitudinales. Elle a une assez grande bouche qui se termine vers l'arrière, au moins au niveau du bord postérieur de l'œil mais le plus souvent au-delà. Sa première dorsale comporte de 20 à 23 épines.

Taille maximale : 90 cm.

Taille commune : 50 cm.

Bonite à ventre rayé – *Euthynnus pelamis* (Linné, 1758)



La bonite à ventre rayé est capturée soit à la canne à l'appât vivant, soit à la senne coulissante. Sa présence sur nos côtes méditerranéenne et atlantique est occasionnelle. Autre dénominations de vente admises : listao, thon (consève).

Répartition géographique

On la trouve en Atlantique, à l'est s'étendant du nord au golfe de Gascogne, en Méditerranée, dans les régions tropicales et subtropicales des océans Atlantique, Pacifique et Indien.

Répartition bathymétrique

Elle vit en surface en haute mer, approchant peu des côtes.

Caractères distinctifs

La bonite à ventre rayé se reconnaît à la présence sur le ventre de 4 à 6 rayures sombres longitudinales parfois réduites soit à des lignes discontinues soit à des tâches noires. La coloration du dos est bleu sombre ou violacé uniforme. Elle possède 14 à 16 rayons épineux à la première nageoire dorsale. Sa Langue porte deux crêtes cartilagineuses longitudinales.

Taille maximale : 1 m.

Taille commune : 80 cm

Critères de fraîcheur des poissons osseux

Tableau II : Critères de fraîcheur des poissons osseux [4]

Critères	Poisson à la sortie de l'eau	En pratique	Poisson non consommable
Odeur	Légère, agréable, rappelant l'algue marine pour les poissons d'eau de mer ou les herbes aromatiques pour les poissons d'eau douce	Divers stades intermédiaires	Désagréable, âcre, acide, ammoniacale, putride
Aspect général	Brillant, avec éclat métallique et reflets irisés		Mat, sans éclat ni reflets
Rigidité du corps	Corps rigide, arqué, consistance ferme et en même temps élastique		Corps flasque, mou, consistance molle, la pression des doigts laisse des marques
Sécrétions	Poissons humides, mucus transparent, pas de sécrétions visibles		Présentes et gluantes
Ecailles	Fortement adhérentes, brillantes		Soulevées, se détachant facilement
Peau	Tendue, bien colorée, bien adhérente		Ridée, décolorée, facilement déchirable
(Eil	Clair, vif, brillant, luisant, convexe, transparent, occupant toute la cavité orbitaire		Terne, vitreux, opalin, opaque, concave, affaissé dans l'orbite
Opercule	Adhérent, sans taches		Légèrement soulevé, avec des taches rouge brun
Branchies	Humides, brillantes, roses ou rouge sang	Divers stades intermédiaires	Sèches, grisâtres ou plombées
Abdomen	Forme normale (ni gonflé, ni affaissé, ni tendu, ni déchiré) sans taches		Flasque, déformé, souvent gonflé, avec des taches colorées (bleu foncé, verdâtre ou noirâtre)
Anus	Hermétiquement fermé		Béant, souvent proéminent
Viscères	Lisses, propres, brillants, nacrés, péritoine adhérent à la paroi de la cavité viscérale		Affaissés, gonflés, péritoine fragile

II L'INTOXICATION HISTAMINIQUE

A - SIGNES CLINIQUES ET SYMPTÔMES [46, 7,16]

L'ingestion de poisson contenant de fortes concentrations d'histamine entraîne, après une latence de quelques minutes à quelques heures des signes cliniques qui miment une réaction allergique :

- vasodilatation, flush de la face et du cou,
- urticaire généralisé très prurigineux,
- céphalées, vertiges,
- gonflement des paupières, des lèvres, de la langue et de la gorge,
- brûlure laryngée et sensation d'un goût poivré caractéristique dès la première bouchée,
- bourdonnements d'oreilles,
- myalgie,
- palpitations, hypotension, malaise,
- anxiété,

Le syndrome digestif est plus tardif, n'apparaît que chez 25% des victimes décrites par Arnold et Brown (1978) [6]. Il associe nausées, vomissements, douleurs épigastriques, diarrhée, soif intense et élévation de la température. Des troubles respiratoires s'ajoutent parfois au tableau clinique.

Les symptômes ne sont pas constants et varient très rapidement dans le temps pour un malade donné.

Les formes graves sont exceptionnelles, touchant alors surtout les fonctions cardiaques et respiratoires chez des sujets ayant un terrain prédisposé. La symptomatologie évolue spontanément vers la guérison en quelques heures. Plus rarement elle pourra se prolonger quelques jours. La guérison se fait sans séquelles.

Le tableau III compare les proportions respectives des différents symptômes observés au cours de trois épisodes survenus en France, à Taïwan et en Californie. L'expression clinique est à l'évidence très variable ; le signe le plus fréquent est selon la série les vertiges, le flush ou la diarrhée. Les troubles gastro-intestinaux, spécialement la diarrhée, sont de plus en plus fréquents au fil des années par rapport aux observations antérieures.

Tableau III : Répartition des symptômes au cours de 3 TIAC à l'histamine observée à Brest (France), à Kaohsiung (Taïwan) et à Catalina Island (Californie) [12,13]

	Brest		Kaohsiung (11)	Catalina Island (6)
	Nb	%	%	%
Nombre de cas	20		115	17
Symptôme	Nb	%	%	%
Diarrhée	18	90	13	59
Céphalées	9	45	51	63
Flush du visage, du cou et/ou du thorax	6	30	62	94
Douleurs abdominales	6	30		41
Cuisson, fourmillement du visage et/ou des lèvres	4	20	35	24
Malaise	4	20		44
Nausées	2	10	37	82
Tachycardie	2	10	30	60
Vertiges	2	10	78	24
Vomissements	1	5		53
Prurit	0	0	28	76
Fièvre	0	0	24	

B - DIAGNOSTIC [46, 53, 57]

Il n'existe pas encore de méthode de détection à la fois rapide, sensible, spécifique et peu coûteuse.

Le caractère collectif permet usuellement de suspecter le diagnostic étiologique. Le diagnostic de toxi-infection alimentaire peut être posé lorsque l'on relève l'apparition d'au moins deux cas groupés ayant la même symptomatologie. Si le diagnostic demande confirmation, le dosage de l'histamine dans l'aliment suspecté ou dans le plasma des patients est un bon indicateur.

Il a aussi été décrit une élévation de l'excrétion urinaire d'histamine chez 3 victimes d'intoxication scombroïde.

Le tableau clinique ne doit pas être confondu avec une réaction allergique. Il est cependant facile de distinguer une intoxication histaminique d'une réaction allergique :

- Lorsque la maladie se déclare, celle ci touche souvent la totalité des personnes ayant consommé le poisson alors qu'une allergie au poisson est relativement rare.
- Les patients malades déclarent qu'ils ont déjà mangé du poisson par le passé sans problèmes.
- Il est possible de déterminer une réaction allergique à l'aide d'un prick test effectué avec un extrait de l'aliment ou un poisson similaire connu pour contenir de faibles concentrations en histamine.

Lorsque la diarrhée est le symptôme prédominant, l'histamine n'est probablement pas la seule toxine incriminée.

Dans les cas où les palpitations sont le symptôme prédominant un ECG peut être nécessaire.

C - DOSES TOXIQUES [15, 25]

La FDA (Food and Drug Administration) fixe la teneur en histamine précurseur de troubles à 20 mg/100 g (200ppm) de poisson et le seuil de toxicité à 50 mg/100g.

La communauté Européenne a établi un niveau acceptable de 100 ppm d'histamine pour le thon et autres poissons de la famille des *Scombridae* et *Scomberesocidae*.

D - TRAITEMENT [16, 46]

Dans les cas d'intoxications légères, les symptômes disparaissent spontanément en quelques heures.

Le traitement de base est l'utilisation d'antihistaminiques H1, antagonistes compétitifs de l'histamine. Il en existe plusieurs familles, leur administration peut se faire par voie orale, parentérale ou cutanée. Quelques publications rapportent l'activité des antihistaminiques H2.

Les formes graves relèvent de l'oxygénothérapie, de médicaments bronchodilatateurs et éventuellement d'une réanimation respiratoire et métabolique. En cas de production excessive de mucus, on réalisera une aspiration bronchique. De même, en cas de spasme laryngé, il faudra recourir à l'intubation, voire à la trachéotomie.

E - PROPHYLAXIE DES INTOXICATIONS [4, 25, 32]

- Ne pas manger un poisson si vous détectez un goût inhabituel poivré.
- Une intoxication de grande ampleur nécessiterait l'information des autorités hospitalières et des médias.
- Sous les climats chauds, les poissons scombrotiques doivent être congelés promptement ou rapidement mangés après la pêche.
- Respect rigoureux des réglementations de la pêche industrielle et de la congélation.
- Surveillance des marchés.
- Destruction des lots douteux.
- Règles d'hygiène rigoureuses, surtout au cours des transports, de la manutention et des étapes de conditionnement.

La localisation des souches productrices des différentes amines est variable, avec une concentration nette au niveau des viscères et des branchies. Ainsi l'éviscération et l'étêtage, aussitôt après la capture, restent les meilleures mesures de prévention visant à limiter l'altération et la production de ces amines.

L'histidine est aussi présente dans la myoglobine, l'hémoglobine et les catalases ; le sang est donc susceptible d'en contenir une grande quantité. La saignée immédiate des thons après la capture, alors qu'ils sont encore vivants, est

une méthode de prophylaxie très efficace des intoxications histaminiques car elle diminue la quantité d'histidine libre restant après éviscération.

La directive n°91/493 du Conseil des Communautés Européennes, fixant les règles sanitaires régissant la production et la mise sur le marché des produits de la pêche, établit des recommandations : la teneur moyenne en histamine de 9 échantillons ne doit pas dépasser 100 ppm, 2 échantillons peuvent avoir une teneur dépassant 100 ppm mais n'atteignant pas 200 ppm, aucun échantillon doit avoir une teneur dépassant 200 ppm.

III ETUDE GENERALE DE L'HISTAMINE

A - ETUDE PHARMACOLOGIQUE [17,33]

L'histamine est une amine biogène découverte par Dale en 1910. C'est la 2-(4-imidazolyl) éthylamine. On la trouve dans des plantes aussi bien que dans des tissus animaux.

Elle est formée par décarboxylation de l'histidine sous l'action d'une histidine décarboxylase, dont le coenzyme est le phosphate de pyridoxyl (vitamine B6).



Ses caractéristiques physico-chimiques sont

- solubilité dans l'eau, l'alcool et le chloroforme à chaud,
- solubilité modérée dans l'éther,
- U.V. négative,
- Forte polarité,
- Identifiable par chromatographie de partage,
- Résistante à +210°C.

Bien que l'on trouve de l'histamine dans la plupart des tissus, elle est répartie très irrégulièrement.

La plus grande partie de l'histamine se trouve sous forme liée dans les mastocytes ou les basophiles. Elle y est stockée dans des granules où elle est combinée à l'héparine, polysaccharide sulfaté, et à une protéine. Son turn-over y est lent : après déplétion, il faut plusieurs semaines pour le retour au niveau initial.

L'histamine est largement distribuée dans le tissu pulmonaire, le tissu cutané, le tissu hépatique.

Hors des mastocytes on trouve de l'histamine dans les neurones histaminergiques du cerveau, dans le tissu cutané humain, dans la muqueuse gastrique.

La concentration d'histamine dans le plasma est inférieure à 1 microgramme par litre mais elle peut être plus élevée chez les asthmatiques. La concentration sanguine est de 10 à 100 microgrammes par litre, elle est localisée essentiellement dans les basophiles. Sa concentration s'élève au cours des leucémies myéloïdes chroniques et chez les ulcéreux.

Dans la cellule gastrique et le système nerveux, le renouvellement de l'histamine est rapide car elle est libérée continuellement.

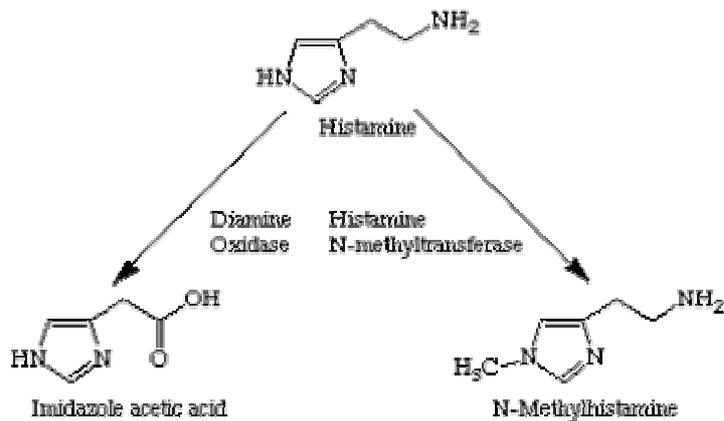
L'histamine traverse difficilement la barrière intestinale sauf quand elle est associée à d'autres amines de dégradation, putrescine et cadavérine.

L'histamine est inactivée dans l'organisme par trois processus enzymatiques.

Le premier est une désamination oxydative sous l'effet d'une diamine-oxydase, l'histaminase, présente dans le rein, la muqueuse intestinale, les plaquettes sanguines et à un moindre degré dans le foie et les poumons. Il se forme de l'imidazolacétaldéhyde que se transforme en acide imidazolacétique.

Le deuxième processus est une transméthylation sur la fonction amine secondaire sous l'influence d'une N-méthyltransférase. La méthylhistamine formée est ensuite attaquée par une aminoxydase pour donner l'aldéhyde méthyl-imidazol-acétique qui se transforme en acide.

Le troisième mécanisme est une acétylation de la fonction amine primaire qui survient dans l'intestin sous l'influence d'enzymes microbiennes. Il se forme de l'acétyl-histamine.



L'histamine exerce ses effets biologiques en se combinant à des récepteurs cellulaires spécifiques localisés à l'intérieur ou sur la membrane de la cellule. Les 3 différents récepteurs de l'histamine caractérisés jusqu'à présent sont appelés H1, H2, H3.

Les récepteurs H1 se trouveraient dans les bronches, l'intestin, les glandes salivaires, la médullosurrénale.

Les récepteurs H2 dans le cœur, la paroi gastrique, les mastocytes et les leucocytes basophiles.

Les 2 types de récepteurs se rencontreraient dans le système nerveux central, les vaisseaux et la paroi des capillaires.

L'activation des récepteurs H1 entraîne la contraction de l'iléon de cobaye, la contraction des bronches, la sécrétion salivaire, la sécrétion de la médullosurrénale.

L'activation des récepteurs H2 induit la tachycardie de l'oreillette de cobaye, la sécrétion de suc gastrique par l'estomac, l'inhibition des contractions de l'utérus.

Les récepteurs H3, de découverte récente, sont encore à l'étude. On les trouve dans le cerveau où ils jouent un rôle de rétrorégulation de la synthèse et de la libération de l'histamine, dans les ganglions cholinergiques du système nerveux autonome et dans les terminaisons nerveuses parasympathiques, dans les fibres sympathiques périvasculaires. Leur stimulation inhibe la transmission sympathique

ainsi que la libération d'acétylcholine dans les fibres nerveuses induisant la bronchoconstriction.

Il existerait des récepteurs H4.

Tableau IV : Répartition des récepteurs H1 et H2 [17]

<i>Cœur</i>	Effet chronotrope + Effet inotrope + Effet dromotrope – Stimulation AMP _c	H ₂ H ₂ H ₂ H ₂
<i>Vaisseaux</i>	Dilatation Augmentation de la perméabilité capillaire	H ₁ et H ₂ H ₁ et H ₂
<i>Bronches</i>	Contractions	H ₁
<i>Estomac</i>	Sécrétion acide Stimulation AMP _c Ulcère expérimental	H ₂ H ₂ H ₂
<i>Intestin</i>	Contraction	H ₁
<i>Médullosurrénale</i>	Sécrétion	H ₁
<i>Glandes salivaires</i>	Sécrétion	H ₁
<i>Système nerveux central</i>	Stimulation AMP _c Hypothermie Vomissements Sécrétion de la vasopressine	H ₁ et H ₂ H ₁ et H ₂ H ₁ et H ₂ H ₁ et H ₂
<i>Mastocytes et basophiles</i>	Inhibition de la libération d'histamine	H ₂

Libération dans le choc anaphylactique

La libération brutale de l'histamine des tissus et des mastocytes est déclenchée par une réaction antigène-anticorps ou par certains produits chimiques ou médicaments. Elle entraîne une hypotension, une vasodilatation cutanée, une accélération cardiaque, un bronchospasme, une contracture intestinale.

La réaction antigène-anticorps est provoquée par administration répétée de substances anaphylactogènes.

La réaction anaphylactique s'observe par répétition des doses, à la deuxième ou à la troisième injection. Un certain nombre de substances libère directement l'histamine, dès la première injection (venins de serpent, d'abeille, de chenilles).

Il est important de bien distinguer le scombrotisme des réactions allergiques.

B - PRESENCE DE L'HISTAMINE AU NIVEAU DU TRACTUS DIGESTIF [19]

1) ORIGINE ENDOGENE

La muqueuse digestive est le lieu le plus riche en histamine de l'organisme : 17 µg/g au niveau gastrique, 10 µg/g au niveau duodénojejunal. Ces fortes teneurs s'expliquent par la synthèse et le stockage de l'histamine dans les mastocytes, cellules très abondantes dans la muqueuse digestive.

De nombreuses bactéries capables de décarboxyler l'histidine ont été isolées dans l'intestin (*Escherichia coli*, *Klebsiella* ...)

2) ORIGINE EXOGENE

Cette origine exogène est due aux apports alimentaires. De nombreux aliments, toutes familles confondues, renferment naturellement de l'histamine ou des amines biogènes à l'état frais.

C - PROTECTION CONTRE LA PENETRATION DE L'HISTAMINE EXOGENE [19,14]

On observe deux grands types de protection contre le passage systémique de l'histamine :

- protection au niveau du tractus digestif
- protection au niveau du foie

Au niveau du tractus digestif, l'histamine va rencontrer un premier barrage constitué par les mucoprotéines (mucines) du suc intestinal. Cette première barrière semble jouer un rôle fondamental.

Le deuxième barrage est constitué par les glycoprotéines du glycocalix, couche recouvrant la muqueuse stomacale ou intestinale.

Les molécules qui franchiront la muqueuse seront soumises à des dégradations enzymatiques ou à l'action de polynucléaires éosinophiles (troisième barrage). Les enzymes présentes au niveau gastrique sont des N méthyl transférases. Les enzymes présentes au niveau intestinal sont des monoamines oxydases, des diamineoxydases et des méthyltransférases. Les métabolites obtenus provoquent l'afflux de polynucléaires éosinophiles riches en histaminases, pouvant détruire des quantités importantes d'histamine.

Après avoir traversé l'épithélium, l'histamine non métabolisée arrive au foie par la veine porte. On y trouve une enzyme hépatique, la méthyltransférase qui va cataboliser la majorité de l'histamine présente.

Les molécules d'histamine non catabolisées seront ensuite captées par les protéines sériques ou adsorbées sur les plaquettes.

Il faut préciser que les molécules d'histamine non absorbées par la paroi gastrique ou intestinale sont catabolisées par les enzymes issues des bactéries intestinales puis éliminées par les fèces.

La flore concernée est constituée par des *Pseudomonas*, *Proteus*, *Escherichia coli*, *Vibrio*, *Clostridium* ou *Klebsiella*.

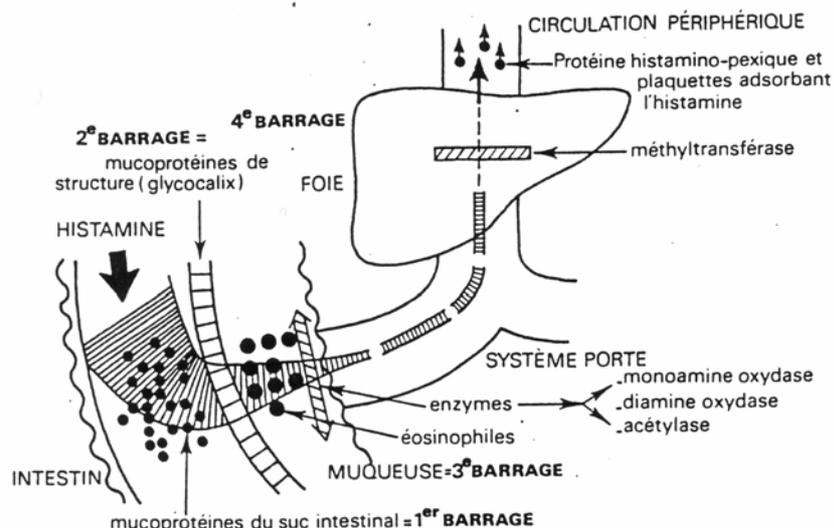


Figure 2 : Les mécanismes de défense contre l'histamine intraluminale (d'après Moneret-Vautrin, 1990) [19]

IV FORMATION DE L'HISTAMINE DANS LES DENREES ALIMENTAIRES

A- LES MECANISMES

1) DECARBOXYLATION DE L'HISTAMINE [2,4]

La principale voie de formation de l'histamine est la transformation de l'histidine libre sous l'action d'une enzyme, l'histidine décarboxylase.

L'histidine est acide aminé essentiel présent surtout dans les pigments (hémoglobine, myoglobine, cytochromes et catalases). Elle peut subir une décarboxylation enzymatique :

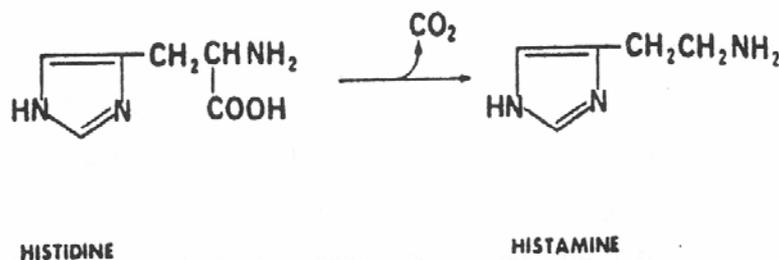


Figure 3 : Décarboxylation enzymatique de l'histidine

A ce niveau, deux mécanismes principaux sont envisageables selon l'origine de l'enzyme

a. Intervention d'une histidine décarboxylase d'origine bactérienne

Un grand nombre de souches bactériennes est capable de transformer l'histidine libre en histamine par décarboxylation.

b. Intervention d'une histidine décarboxylase d'origine tissulaire

C'est un phénomène d'autolyse tissulaire. Sous l'action d'enzymes histidine décarboxylases tissulaires il y a formation d'histamine post-mortem. Cependant les concentrations en histamine obtenues par autolyse sont nettement inférieures à celles obtenues par voie microbienne.

2) VOIE DE L'ACIDE UROCANIQUE [4]

Une enzyme tissulaire, l'histidine désaminase, catalyse la formation de l'acide urocanique.

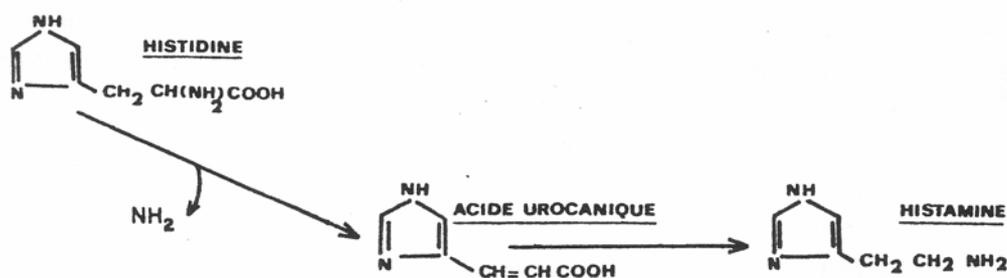


Figure 4 : voie de l'acide urocanique [4]

B - LES MICRO-ORGANISMES RESPONSABLES DE LA FORMATION D'HISTAMINE DANS LES ALIMENTS

Il est maintenant établi que la principale source d'histamine rencontrée dans les intoxications histaminiques est celle de la décarboxylation enzymatique d'origine bactérienne.

Un certains nombres de bactéries sont capables de transformer l'histidine libre en histamine. Cependant, seul un nombre limité d'entres elles ont été isolées et identifiées dans des poissons incriminés dans une intoxication histaminique [20,29,57,43].

Les principales bactéries responsables de la décomposition des scombridés appartiennent à la famille des *Enterobacteriaceae*. Mais *Proteus morganii*,

Klebsiella pneumoniae, et *Hafnia alvei* sont les seules bactéries productrices d'histamine à avoir été isolées dans des poissons à la suite d'intoxications [41].

TAYLOR et SPECKHARD pensent que ces 3 bactéries formellement incriminées ne sont pas naturellement présentes dans le poisson fraîchement pêché.

Proteus morganni a été le plus fréquemment mentionné. D'autres bactéries ont été isolées : *Escherichia coli*, *C.perfringens*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Vibrio alginolyticus*, *Vibrio alginolyticus*, *Lactobacillus buchneri*, *Lactobacillus 30a*, *citrobacter spp.*

EMILIO I. *et al* ont isolé sur des échantillons de thon rouge, bonite et maquereau achetés à différents marchés dans la région de Barcelone, de nouvelles bactéries formatrices d'histamine telle que *Plesiomonas shigelloides*, *Enterobacter intermedium*, *Serratia marcescens*, *Serratia plymuthica* et *Serratia fonticola* [39].

D'autres bactéries peuvent former de l'histamine mais dans des laps de temps beaucoup plus longs, bien après l'apparition d'une détérioration des caractères organoleptiques du poisson.

Toutes ces bactéries très histamino-prolifératives n'ont pas encore été toutes découvertes. Pour exemple, une étude japonaise a isolé une espèce non identifiée de bactérie, baptisée « Groupe N » capable de produire des quantités importantes d'histamine dans des conditions de basses températures et en présence de sel. MASAYO OKUZUMI et son équipe dans des travaux publiés en 1982 et 1983 isolèrent ces bactéries halophiles-psychrophiles dans des muscles sombres de maquereaux et sardines [43].

En 1982, BEHLING et TAYLOR proposent une classification des bactéries productrices d'histamine en 2 classes [8] :

- les espèces capables de produire une grande quantité d'histamine (>100 mg/100 ml) dans un bouillon de thon, pendant une période d'incubation courte (<24 heures), à des températures au-dessus de 15 °C.

On y trouve *P. morganii*, *K. pneumoniae*, *E. aerogenes*

- les espèces capables de produire une plus faible quantité d'histamine (>25 mg/100 ml) après une incubation prolongée (>48 heures) et à des températures de 30 °C et plus.

On y trouve *H. alvei*, *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*.

C - LES PARAMETRES MODIFIANT LA PRODUCTION D'HISTAMINE

1) PARAMETRES LIES A L'ESPECE OU A L'INDIVIDU

Comme nous l'avons vu, les poissons les plus souvent impliqués dans une intoxication histaminique appartiennent à la famille des Scombridés, avec surtout le thon, les bonites et les maquereaux [52, 53]. Cependant d'autres poissons appartenant à d'autres familles peuvent aussi provoquer ce type d'intoxication. On trouve les sardines, anchois, harengs, marlin noir, etc... Ainsi le terme d'intoxication scombroid est inexact. Le terme d'intoxication histaminique est plus approprié.

Pour un même poisson, la concentration en histamine est variable selon le lieu de prélèvement.

HILMER rapporte que dans une bonite le gradient en histamine était plus important à la section antérieure et diminuait en approchant de la queue [29].

ABABOUC et son équipe ont montré que sur des sardines fraîches, la partie la plus contaminée était l'ouïe, ensuite la peau puis les viscères [3].

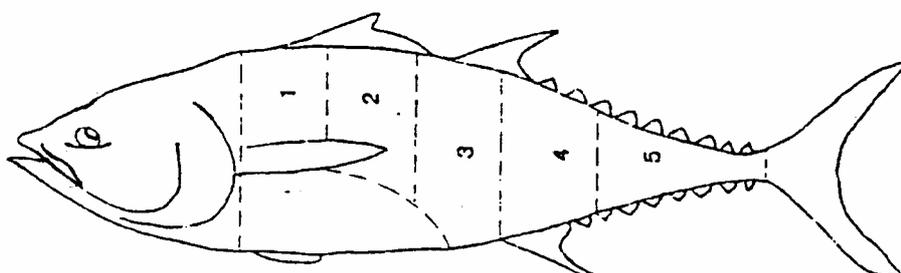
LERKE *et al.* ont montré que le taux d'histamine variait sur la longueur du thon avarié avec des concentrations plus importantes près de la cavité abdominale [37].

On pense que l'intestin est la principale source de bactéries responsables de la formation d'histamine. La destruction post-mortem de l'intestin libère son contenu microbien vers la cavité viscérale et le tissu antérieur du muscle, si bien

que des tissus distants peuvent avoir de faibles concentrations en histamine faussant ainsi les conclusions des recherches [7].

La teneur élevée des enzymes protéolytiques dans la région intestinale est responsable du processus autolytique rapide.

Tableau V : Concentration en histamine dans différentes parties de listaos incubés pendant 24 heures à des températures variables (traduit d'après Franck and coll., 1981) [14]



Température (°C)	Histamine (mg/100g de thon)				
	1	2	3	4	5
15.6	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1
21.1	2.8	1.0	0.9	1.0	0.8
23.9	74.5	6.5	3.2	2.5	4.9
26.7	102.0	6.9	1.6	4.5	2.9
29.4	114.0	72.5	56.0	52.2	71.5
32.2	248.0	--	41.3	--	45.2
35.0	369.0	241.0	84.4	59.1	59.6
37.8	643.0	540.0	472.0	479.0	534.0
40.6	354.0	236.0	--	185.0	255.0

La teneur en histidine des poissons permet d'opposer deux groupes : les poissons à chair sombre (aussi nommés à muscles rouges), particulièrement riche en histidine et les poissons à chair blanche (ou muscles blancs), plus pauvre en histidine [4].

Ces différences s'expliquent par la plus grande richesse des muscles sombres en cytochromes qui contiennent de l'histidine.

TAKAGI *et al.* ont examinés la quantité d'histidine et d'histamine produites dans 21 espèces aquatiques pendant la détérioration. Leurs conclusions étaient conformes à celles d'autres chercheurs. Il y a plus d'histamine produite dans les poissons à muscles rouges comme chez les thons et maquereaux que dans les espèces à muscles blancs. Cependant des études montrent que dans une espèce donnée, ce sont en fait les muscles blancs qui contiennent le plus d'histamine [51].

WENDAKOON *et al.* rapportèrent que dans le muscle foncé, les niveaux d'amines étaient toujours beaucoup plus élevés et la production d'amine était plus rapide que celle dans le muscle blanc [61].

Tableau VI : concentrations en amines biogènes dans les muscles clairs et sombres et dans la paroi intestinale chez *Thunnus alalunga* (Gloria *et al.*, 1999) [24,21]

Samples	Biogenic amines ¹ (ppm)						
	SPM	SPD	HIM	PUT	CAD	SER	Total
light muscle upper loin	0.68 ^b (0.12)	0.26 ^c (0.07)	0.00 ^b	0.22 ^{ab} (0.07)	0.13 ^b (0.02)	0.00 ^b	1.29 ^c (0.17)
lower loin	1.21 ^b (0.26)	0.25 ^c (0.05)	0.00 ^b	0.14 ^b (0.05)	0.11 ^b (0.06)	0.00 ^b	1.77 ^c (0.37)
dark muscle	2.50 ^{ab} (0.97)	0.79 ^b (0.18)	0.00 ^b	0.06 ^b (0.03)	0.07 ^b (0.05)	0.00 ^b	3.42 ^b (0.72)
intestine wall	5.35 ^a (2.46)	3.63 ^a (1.18)	0.52 ^a (0.25)	0.43 ^a (0.16)	1.96 ^a (0.59)	4.38 ^a (1.33)	16.3 ^a (4.59)

1 Mean values (standard deviation) were calculated by using 0 for not detected levels (spermine -SPM, spermidine-SPD, histamine-HIM, putrescine-PUT, cadaverine-CAD \approx 0.08; and serotonin-SER \approx 0.18 mg/100g). Mean values with the same superscript in the same column do not differ significantly ($p \leq 0.05$, Turkey test).

2) PARAMETRES PHYSIQUES

a. La température

La température est le facteur externe le plus important dans la formation de l'histamine. De nombreuses études ont été faites montrant la relation très forte entre température et production d'histamine. La détermination des températures minimales, optimales et maximales dépendent des espèces de poissons, des conditions physiques (pH, salinité), des différentes espèces bactériennes présentes ainsi que l'importance de la contamination [29].

La relation entre la croissance bactérienne et la production d'histamine est complexe. Observés pour la première fois par BELLAMY et GUNSALUS (1944), les travaux de Ronald R. EITENMILLER semblent confirmer que températures optimales de production de l'enzyme histidine décarboxylase, de production de l'histamine et de croissance bactérienne sont différentes. EITENMILLER mesure une température optimale de l'activité enzymatique égale à 37°C [20].

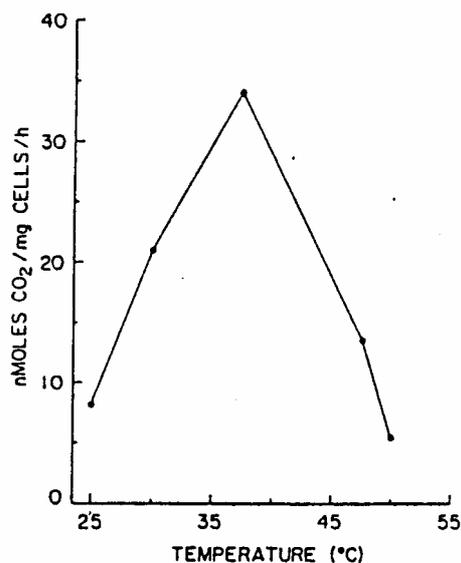


Figure 5 : Influence de la température sur des thons volontairement contaminés par *Proteus morganii* (D'après Eintenmiller 1979) [20]

KIM, Field, CHANG, et WEI étudient la croissance microbienne et la formation d'histamine dans le maquereau espagnol lors d'entreposages à 0°C, +4°C, +15°C et 25 °C [34].

Au départ, on trouve peu de microorganismes dans les branchies, la peau et les intestins du poisson frais et peu d'histamine dans les branchies. L'histamine est trouvée dans le muscle si le poisson est entreposé à une température d'au moins +4°C. La plus forte teneur en histamine est trouvée au bout de 2 jours à une température optimale de +25°C.

A +15 °C, une quantité significative d'histamine est encore produite dans le muscle du poisson bien que les microorganismes producteurs soient moins fréquemment détectés qu' à +25°C.

A 0 °C, aucune production d'histamine n'a lieu jusqu'à 14 jours d'entreposage.

Cependant, ABABOUC et son équipe ont montré que le stockage prolongé à une température de 0°C peut conduire à l'accumulation d'histamine à des doses toxiques. Le temps de conservation est bien un paramètre à prendre en compte [1,3].

MIDDLEBROOKS *et al.* ont montré que des bactéries pouvaient se développer et atteindre un seuil significatif après un temps prolongé dans des maquereaux décomposés à 0°C [41].

NIELS KRISTIAN KLAUSEN et HANS HENRIK HUSS étudient en 1987 la croissance et la production d'histamine par *Morganella morganii* selon différentes conditions de température [35]. Leurs travaux ont montré qu'il n'y avait pas formation d'histamine dans le maquereau stocké dans la glace, alors qu'une rapide augmentation a été notée à 10 °C. Autre fait intéressant, le stockage à 10 °C pendant deux jours n'a pas révélé de production d'histamine alors que le stockage suivant à une température de 0°C a montré la formation d'une quantité considérable de production d'histamine alors même qu'aucune croissance bactérienne n'est enregistrée. Cette production d'histamine est due à l'activité de l'enzyme histidine décarboxylase produite par *M. morganii* pendant la croissance bactérienne et que cette enzyme reste active après transfert à une faible température d'incubation.

Ces chiffres montrent que la température lors du stockage est un facteur critique influençant la formation d'histamine. Une réfrigération dès la capture de l'animal et ininterrompue semble alors capitale.

SUMPENO PUTRO et MOHAMAD SALEH ont mesuré la production d'histamine dans deux lots de bonites ; l'un glacé directement à bord du bateau de pêche ; l'autre glacé après quelques heures [47]. Leurs résultats prouvent que la quantité d'histamine contenue dans les bonites est significativement plus importante lorsque la réfrigération est retardée. De la même manière, les caractères organoleptiques se détériorent beaucoup plus rapidement dans le lot où la glaciation est retardée.

Des expériences similaires ont donné les mêmes résultats pour des conserves de bonite. Le taux d'histamine est toujours plus faible lorsque le poisson a été glacé dès la prise sur le bateau.

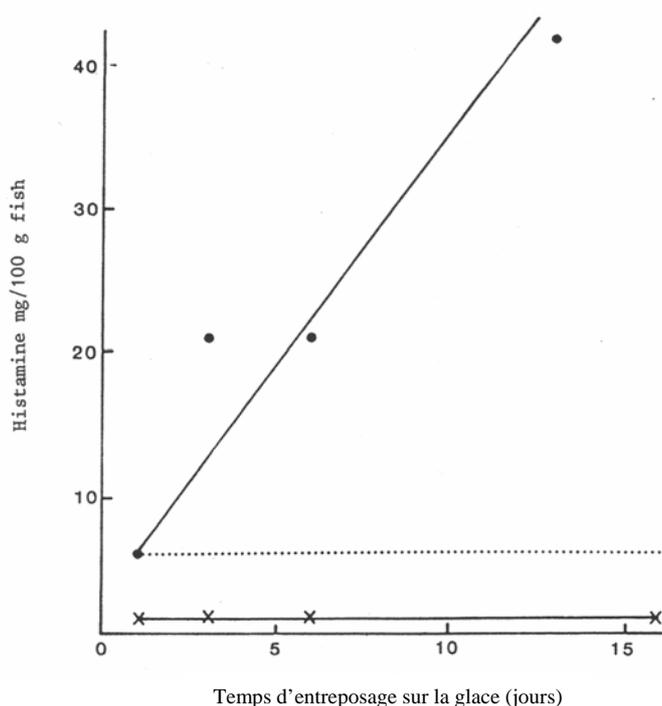


Figure 6 : Effet de la réfrigération tardive sur la production d'histamine chez le maquereau (x poisson glacé ; ° poisson glacé après 12 heures ; concentration d'histamine attendue après glaciation retardée) [44]

Tous les scientifiques s'accordent donc à dire que la réfrigération immédiate des produits de la pêche et le maintien à des températures proches de 0°C retardent considérablement la formation d'histamine par les micro-organismes [4]. En effet, même si la production d'histamine est toujours possible, le stockage à 0°C la réduit généralement à un niveau négligeable.

Il semble y avoir un lien entre la saison, la température, le contenu en histidine et la formation d'histamine dans les productions de poisson [45].

On trouve plus d'histidine libre et d'histamine en été, période pendant laquelle l'eau et le poisson sont à leur maximum de température.

CHUAN-YI YEH *et al.* se sont intéressés à l'importance de la saison dans la production d'amines biogènes chez différentes espèces de poissons. Ils ont clairement montré que cette production était beaucoup plus importante en été [15].

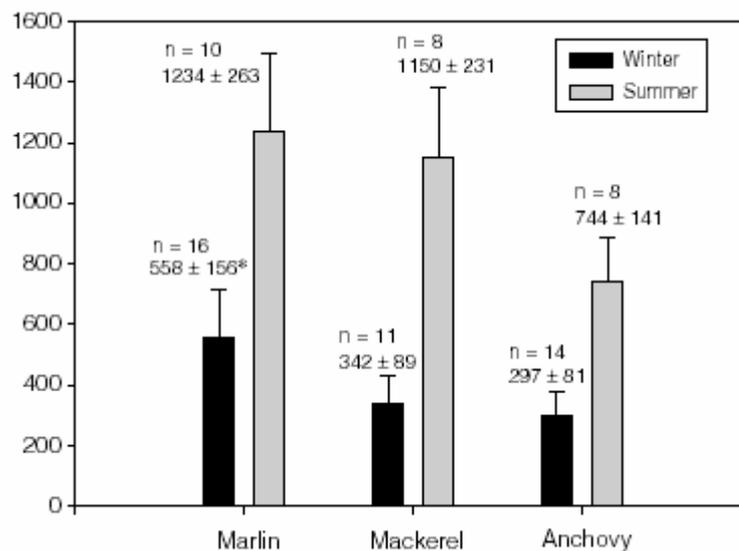


Figure 7 : Production d'amines biogènes chez plusieurs espèces de poissons en été et en hivers [15]

b. Le pH

Tout comme la température, il faut tenir compte de l'action du pH spécifiquement sur la modification de la croissance bactérienne, la modification de la production de l'enzyme et sur la modification de l'activité de cette enzyme. Il existe de grandes variations suivant les germes étudiés.

Les travaux d'EITENMILLER sur des bactéries *Proteus morganii* ont montré que la production de l'enzyme était maximale à un pH=5.0 alors qu'à ce pH la croissance bactérienne est faible [20]. A un pH=8.5, la production de l'enzyme est minimale. Par contre à un pH=5 l'activité de l'enzyme est très faible. L'activité optimale de l'enzyme est obtenue à un pH=6.5

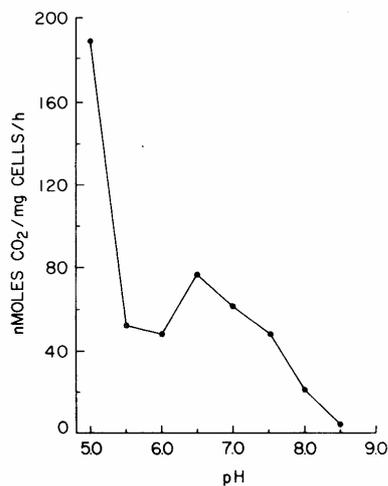


Figure 8 : Influence du pH sur la production de l'enzyme histidine décarboxylase [20]

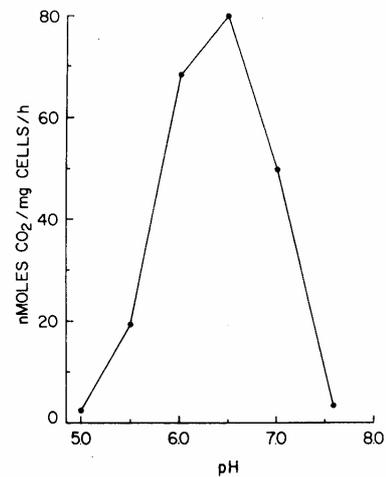


Figure 9 : Influence du pH sur l'activité de l'histidine [20]

Nous remarquons sur ces graphiques que l'histidine décarboxylase reste active pour des valeurs de pH éloignés de l'optimum.

c. La salinité [2, 21, 28]

TAYLOR et SPECKHARD (1984) ont rapporté que le NaCl jusqu'à une concentration de 2% n'empêchait pas la croissance et la formation d'histamine par *M.morganii* et *Klebsiella pneumoniae*.

Par contre HENRY CHIN et KOHLER (1986) ont montré que des concentrations de NaCl de 3.5 à 5.5% pouvaient inhiber la formation d'histamine par des bactéries.

ABABOUC *et al.* ont montré que la croissance des bactéries et la formation d'histamine sont retardées lorsque l'on expose les sardines à une concentration de 8% de sel, ceci à température ambiante ou lors d'un stockage dans la glace.

Une autre étude intéressante menée par ABABOUC montre les interactions entre les 3 principaux paramètres physiques que sont la température, le pH et la salinité. Ils ont étudié la production d'histamine par 3 genres de *Proteus* selon différentes conditions de températures, de pH et de salinité. Les mesures ont montré que la production d'histamine était la plus élevée aux plus grandes températures (25°C et 35°C).

Pour un pH de 5, la plus importante production d'histamine a été observée à une température de 25°C.

L'histamine a été produite à des doses significatives même en présence d'une concentration de 8% de NaCl à chacune des 3 températures d'essai et aux 3 niveaux de pH.

L'inhibition de la production d'histamine par l'addition de sel n'était pas très importante et jamais complète.

Tableau VII : Effets du pH, du sel et de la température d'incubation sur l'activité de l'histidine décarboxylase chez 3 isolats de bactéries [2]

Conditions expérimentales			<i>Morganella</i>	<i>Proteus</i> sp	<i>Proteus</i> sp	
pH	T(°C)	NaCl (%)	<i>morganii</i> A361	A.73	A.74	
5	4	0	6.1 ^a	4.8	2.7	
		4	6.2	5.1	1.4	
		8	3.1	2.3	0.2	
	25	0	18.1	14.3	7.9	
		4	18.3	18.1	5.6	
		8	15.1	11.8	5.2	
	35	0	16.5	11.8	4.1	
		4	12.3	12.2	1.3	
		8	12.2	10.4	1.3	
	6	4	0	4.6	7.6	0.8
			4	5.6	ND	0.3
			8	4.4	4.1	0.1
25		0	16.9	10.7	5.0	
		4	14.2	17.1	1.1	
		8	7.3	ND	0.8	
35		0	12.0	12.7	7.5	
		4	14.2	5.7	2.6	
		8	5.4	5.3	1.4	
7		4	0	6.3	5.7	6.9
			4	4.6	7.5	1.2
			8	4.6	3.3	1.3
	25	0	13.8	8.5	2.5	
		4	14.8	6.7	2.4	
		8	6.5	3.8	0.1	
	35	0	12.7	13.1	1.7	
		4	11.9	9.5	3.6	
		8	5.7	2.6	0.8	

d. Teneur en CO₂ de l'air [11]

REDDY *et al.* ont montré qu'un stockage du poisson en atmosphère enrichie en CO₂ inhibait la croissance des bactéries aérobies généralement responsables de la détérioration du poisson, augmentant ainsi la durée de conservation.

3) PARAMETRES BIOCHIMIQUES

a. Présence de sucre [4]

Il semble que certaines bactéries sont sensibles à la présence de glucides, utilisés comme source d'énergie utile à la synthèse et à la production de leurs enzymes.

b. Teneur en histidine [20]

Les travaux de EITENMEILLER ont montré que l'enzyme histidine décarboxylase était inductible. En effet, lorsque l'on ajoute de l'histidine libre dans le milieu de culture, l'activité spécifique de l'enzyme augmente et donc la production d'histamine.

Il a été prouvé que les poissons à chair sombre contenaient plus d'histamine libre que les poissons à chair blanche.

Tableau VIII : Teneur en histidine libre contenu dans le muscle squelettique de quelques poissons [45]

Fish species		Histidine (mg%)
Frigate mackerel	<i>Auxis tapeinocephalus</i>	1 460
Skipjack	<i>Katsuwonus pelamis</i>	1 340
Yellowfin tuna	<i>Thunnus albacares</i>	1 220
Yellowtail	<i>Seriola quinqueradiata</i>	1 160
Little tuna	<i>Euthunnus affinis yaito</i>	1 090
Swordfish	<i>Makaira mitsukurii</i>	831
Black marlin	<i>Makaira mazara</i>	763
Big-eye tuna	<i>Thunnus obesus</i>	745
Yellowtail	<i>Seriola aureovittata</i>	732
Rainbow runner	<i>Elagatis bipinnulata</i>	709
Southern bluefin	<i>Thunnus maccoyii</i>	667
Dolphin	<i>Coryphaena hippurus</i>	486
Rudder fish	<i>Seriola purpurascens</i>	286

(Suyama and Yoshizawa, 1973)

Comme nous l'avons dit précédemment, le sang peut contenir une grande quantité d'histidine. Ainsi, les parties les plus vascularisées seront les plus riches en histidine libre ce qui explique que pour un même thon, tous les morceaux n'auront pas la même toxicité.

4) PARAMETRES MICROBIOLOGIQUES

La bactérie doit avoir le potentiel génétique pour synthétiser l'enzyme. Les bactéries formatrices d'histamine peuvent soit provenir de la flore intestinale, soit provenir d'une contamination faisant suite à sa capture.

KIMATA a estimé que les bactéries productrices d'histamine représentaient environ 1% de la flore microbienne de surface [6]. La flore habituelle du poisson est constituée de bactéries relativement psychrophile et halophile. On y trouve le genre *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Photobacterium*, *Moraxella*. Ce sont des bactéries qui possèdent une forte activité histamino-formatrice. C'est pourquoi il est possible de retrouver des taux élevés d'histamine de façon très précoce dans certains poissons.

Cette flore microbienne est variable, dépendant de facteurs liés au poisson lui-même mais aussi de facteurs environnementaux. Les résultats des études sur l'effet de la température sur la production d'histamine avec détermination des températures optimales et les températures limites sont souvent différents [8].

Enfin, il est intéressant de noter que la flore responsable de la production de l'histamine n'est pas associée à la putréfaction microbienne. En effet, le poisson peut contenir des quantités élevées d'histamine sans qu'une odeur de putréfaction ou de modifications organoleptiques soient apparentes.

Il semble que la grande majorité des bactéries histamino-formatrices proviennent d'une contamination après la prise sur les bateaux de pêches, lors de la transformation, de la distribution ou dans les restaurants et chez les particuliers [36].

Les travaux de Steve L. TAYLOR et Marci W. SPECKHARD semblent confirmer cette hypothèse [55, 56]. De plus, il est important de préciser que la détérioration et la production d'amines sont produites par des microorganismes variés. Ainsi des temps d'entreposage identiques pour les espèces semblables de poissons peuvent produire des niveaux variables d'intoxications.

Tableau IX : Production d'histamine et activité de l'histidine décarboxylase de certaines souches bactériennes [4]

Strain	Histidine decarb. activity	Maximum histamine production (mg. %)		
		tuna homogenate	skipjack homogenate	pork homogenate
<i>Proteus</i> sp. 23*	0	0	0	0
<i>Hafnia</i> 116*	0	0	0	0
<i>Hafnia</i> 314*	55	175	—	—
<i>Hafnia</i> 305*	105	290	200	86
<i>Hafnia</i> 308*	345	365	245	165
<i>E. coli</i> 10448	30	0	0	0
<i>Hafnia</i> 2027	190	240	—	—
<i>E. coli</i> hem. 17346	660	380	420	110
<i>P. morganii</i> 680	930	585	240	160

* Strains isolated from toxic tuna samples.

— Not determined.

Histidine decarboxylase activity is expressed as the amount of histamine (in μg) produced by 1 mg dried contaminating bacterial strains in 18 hours at 37°C in 1 ml. testing medium.

5) TRAITEMENT DU POISSON

En général, les concentrations d'histamine dans les poissons nouvellement pêchés sont basses.

a. Eviscération

Les données sur l'effet de l'éviscération sur la production d'amines biogènes sont contradictoires.

Selon BONNIE SUN PAN, il existe une relation entre la formation d'histamine et l'éviscération des poissons [45]. L'histamine contenue dans un maquereau non éviscéré est dix fois plus importante que dans un maquereau éviscéré après stockage pendant 140 heures à température ambiante. Dans le maquereau, bien que le foie possède une plus faible teneur en histidine libre que le muscle, il produit beaucoup plus rapidement d'histamine pendant le stockage.

L'étude de HARDY et SMITH sur des maquereaux (*Scomber scombrus*) glacés juste après la prise a montré que le traitement n'influençait pas la production d'amines. Le taux d'histamine était bas dans les deux lots de poissons, éviscéré et non éviscéré, et a augmenté rapidement lors de la détérioration [27].

b. Décongélation [45]

Dans les fabriques de conserves, la décongélation est habituellement faite par douchage à l'eau. Le niveau d'histamine augmente en fonction des méthodes de décongélation, du temps de décongélation, de la température et de la vitesse de l'eau. Le temps de dégel requis pour ramener la température du centre du poisson à 0°C est proportionnel à la taille du poisson avec un coefficient de régression. Prolonger la décongélation augmente le taux d'histamine.

c. Précuisson [45]

Les poissons éviscérés sont placés dans des paniers de maille et précuits dans un cuiseur-vapeur. L'histamine diminue légèrement après la précuisson.

d. Refroidissement [45]

Après la précuisson, les poissons sont refroidis dans des paniers, généralement la nuit.

Des études ont montré que le taux d'histamine n'augmente que légèrement après un refroidissement de 12 heures à température ambiante. Si on prolonge ce refroidissement dans les mêmes conditions, alors le taux d'histamine augmente rapidement. Cependant, un refroidissement pendant 24 heures à température de 4 °C n'a pas montré d'augmentation significative d'histamine.

e. Le parage [45]

Le parage consiste à retirer la tête, les écailles, la peau, les nageoires, les viscères, les arêtes et les muscles rouges.

Il semble que la population microbienne mésophile aérobie et anaérobie n'augmente pas significativement après 30 minutes lors de cette étape. Cependant on observe une hausse significative si elle se prolonge plus longtemps.

f. Conditionnement [59]

WEI *et al.* Ont montré que l'emballage sous vide n'avait aucun effet bénéfique dans le contrôle de la production d'histamine et la croissance bactérienne. Le stockage à basse température était plus efficace que l'emballage sous vide.

6) CONCLUSION [20, 39]

Les analyses effectuées par les différents scientifiques nous aident à mieux comprendre le mécanisme de l'intoxication histaminique.

Le pH normal dans le muscle du poisson correspond étroitement au pH optimal de l'activité de l'histidine décarboxylase (6.5) et est suffisamment bas pour permettre la production de cette enzyme. La disponibilité de l'histidine dans le muscle permet d'agir en tant qu'inducteur et substrat dans la réaction enzymatique de synthèse de l'histamine. Ainsi, le muscle du poisson représente un environnement idéal pour la formation d'histamine.

L'histamine peut être formée en grande quantité si les principaux points sont vérifiés :

- Présence de microorganismes possédant l'histidine décarboxylase.
- Présence du substrat, l'histidine, dans sa forme libre et en quantité suffisante.
- Réunions de conditions favorables, pour le développement et la prolifération des microorganismes, pour la synthèse de l'histidine décarboxylase.
- Présence d'une flore suffisamment importante au départ.
- Une température élevée.
- Un temps d'incubation suffisamment long.

En outre la composition et le type de bactéries histamino-formatrices dans le poisson peuvent être influencés par d'autres facteurs comme les habitudes alimentaires, la localisation géographique, la saison, la température de l'eau, la

salinité de l'eau, le matériel de pêche, les filets, la manière dont le produit est manipulé après la prise (transports du poisson, la glace, le plancher du marché, la qualité de l'eau utilisée pour mouiller le poisson).

Les bactéries productrices d'histamine initialement présentes dans le poisson frais à de faibles concentrations peuvent produire des quantités toxicologiques significatives d'histamine si elles peuvent se développer à des températures élevées pendant un temps donné.

La contribution d'autres amines biogènes n'est pas bien comprise. Les recherches ont montré que la production d'histamine est plus grande dans les muscles blancs que dans les muscles rouges. En revanche la concentration en histidine est plus importante dans les espèces de poisson à viande rouge.

V MECANISME DE L'INTOXICATION

A - MISE EN EVIDENCE DE LA RESPONSABILITE DE L'HISTAMINE

Il est aujourd'hui clair que l'histamine est l'agent causal de l'intoxication aux scombridés. De nombreuses études ont été menées de part le monde et ont montré l'implication de l'histamine.

L'étude de MORROW *et al.* ont mesuré l'excrétion urinaire de l'histamine et de son métabolite, la N-méthylhistamine, chez trois personnes atteintes d'intoxication après consommation de marlin [42]. Le poisson incriminé contenait une concentration importante d'histamine. Les échantillons d'urine collectés une heure à quatre heures après l'ingestion du poisson ont montré des taux d'histamine et de N-méthylhistamine respectivement de 9 à 20 fois la normale et de 15 à 20 fois la normale. Cette histamine est très probablement dérivée du poisson dégradé.

Les diverses études réalisées permettent d'établir que [53]

- les échantillons de poissons suspectés dans une intoxication histaminique ont révélé des taux élevés d'histamine.
- Les symptômes de l'empoisonnement des scombridés sont compatibles avec la participation de l'histamine.
- Ces intoxications reproduisent les mêmes symptômes que ceux observés dans les réactions allergiques ou à la suite de l'administration intraveineuse d'histamine.
- Surtout, l'efficacité de l'utilisation des antagonistes histaminiques dans le traitement de ces intoxications montre bien l'implication de cette amine dans cette affection.

IENISTEA a rapporté les effets délétères par rapport à la quantité d'histamine ingérée à un repas :

Tableau X : toxicité en fonction de la quantité d’histamine ingérée [31]

Empoisonnement faible	8-40 mg d’histamine
Désordres d'intensité modérée	70-1.000 mg d’histamine
Incidents graves	1.500-4.000 mg d’histamine

B - ACTION PHARAMACOLOGIQUE ET TOXIQUE DE L’HISTAMINE [53, 17, 33]

4) EFFETS DE L’HISTAMINE SUR LES TISSUS ET LES ORGANES

a. Système cardiovasculaire

Chez l’homme, l’injection d’histamine provoque une diminution de la pression artérielle systolique et diastolique ainsi qu’une augmentation de la fréquence cardiaque liée d’une part à la stimulation de l’adénylcyclase et augmentation de l’AMP cyclique, provoquant un effet chronotrope positif et inotrope positif ; et d’autre part à une tachycardie réflexe. In vivo, elle dilate les méta-artérioles et les sphinctères précapillaires.

L’effet dilatateur artériolaire provoque des rougeurs du visage et du cou, une sensation de chaleur et des céphalées (l’histamine induit une dilatation des vaisseaux cérébraux).

L’histamine augmente la perméabilité des vaisseaux capillaires liée à une séparation des cellules endothéliales, et permet ainsi une exsudation du plasma et de molécules pouvant être aussi grandes que des petites protéines, dans le tissu périvasculaire et la formation d’œdème. Cet effet est aussi responsable de l’urticaire, témoignant de la libération intradermique d’histamine. La fuite plasmatique entraîne une hémococoncentration et peut provoquer un collapsus vasculaire avec perte de conscience, caractéristique, appelé choc histaminique.

b. Muscle lisse du tractus gastro-intestinal

Sur l'intestin, on observe une contracture puissante, mise en évidence sur l'iléon isolé de cobaye. Le tube digestif humain n'est pas aussi sensible que celui du cobaye, mais de fortes doses d'histamine peuvent causer de la diarrhée en partie à cause de cet effet.

c. Muscle lisse des bronches

L'histamine provoque une bronchoconstriction. Cette constriction bronchique est compliquée d'œdème de la glotte. Les sujets asthmatiques sont beaucoup plus sensibles à l'histamine.

d. Muscle lisse de l'utérus

L'utérus humain est moins sensible que chez le cobaye. Cependant, les femmes enceintes qui présentent une réaction anaphylactique peuvent avorter à la suite des contractions provoquées par l'histamine.

e. Terminaisons nerveuses

L'histamine est un stimulant puissant des terminaisons nerveuses sensibles, particulièrement celles transmettant la douleur et la démangeaison.

f. Tissus sécrétoires

L'histamine est un stimulant puissant de la sécrétion gastrique et, à un moindre degré, de la production de pepsine et de facteur intrinsèque gastrique. Elle est un excitoganglionnaire et détermine la sécrétion d'adrénaline par la médullosurrénale.

g. La triple réaction

Injectée dans le derme, l'histamine provoque une réaction vasculaire papulo-érythémateuse typique appelée triade de Lewis.

Au point d'injection apparaît une teinte rouge liée à la dilatation des petits vaisseaux.

Autour se développe un érythème plus clair et plus étendu qui progresse plus lentement en un contour irrégulier. On pense que cette vasodilatation est causée par un réflexe axonal.

Une boule d'œdème forme en une minute et demie un renflement plus pâle (capillaires collabés). Cet effet est dû à la transduction plasmatique.

La sensation de démangeaison peut aussi accompagner l'apparition de ces effets.

5) UTILISATION THERAPEUTIQUE

L'histamine est préconisée comme désensibilisant associée à des gamma globulines humaines d'origine placentaire, en injections sous-cutanées répétées de 0.15 µg (Histaglobine) chez les sujets allergiques (asthme, urticaire, œdème de Quincke, migraines...). Le seul agoniste histaminergique commercialisé aujourd'hui est la bétahistine (SERC*) qui est un faible agoniste H₁ utilisé pour ses propriétés vasodilatatrices dans le traitement des syndromes de Ménière (vertiges, acouphènes, surdité). La bétahistine est aussi un agoniste H₃ qui pourrait diminuer la libération d'histamine au niveau des synapses histaminergiques du système nerveux central.

Le bétazole est un agoniste H₂, utilisé comme réactif pharmacologique, non commercialisé en tant que médicament. Il est utilisé pour évaluer la capacité de sécrétion acide de l'estomac.

6) LES ANTAGONISTES DE L'HISTAMINE

- Les antagonistes physiologiques

Le plus important est l'adrénaline. Elle agit sur des récepteurs différents de ceux de l'histamine et s'oppose à son action sur le muscle lisse. L'injection d'adrénaline peut alors sauver la vie d'un malade en cas de réaction anaphylactique et dans les autres situations où se produit une libération massive d'histamine.

- Les inhibiteurs de la libération

Ils réduisent la dégranulation des mastocytes due au déclenchement immunologique de la réaction antigène-IgE. L'acide cromoglicique semble avoir cet effet et il est utilisé dans le traitement de l'asthme.

- Les antagonistes des récepteurs histaminiques

a. Les antihistaminiques H1

Les antihistaminiques H1 sont utilisés depuis plus de cinquante ans dans le traitement de diverses manifestations d'origine allergique. Ce sont des amines liposolubles stables ayant une structure générale illustrée dans la figure 10.

La plupart de ces produits sont similaires en ce qui concerne la résorption et la distribution. Ils sont rapidement résorbés après une administration par voie orale, avec des concentrations sanguines maximales survenant en 1 à 2 heures. Ils sont largement distribués dans l'organisme, y compris dans le système nerveux. Ils sont métabolisés de manière intense, essentiellement par les systèmes des microsomes hépatiques. La plupart ont une durée d'action effective de 4 à 6 heures après une administration unique, mais la méclozine et des antihistaminiques plus récents tels que la loratidine, la méquitazine, la cétirizine, desloratadine, **xyzall** agissent plus longtemps avec une durée d'action de 21 à 24 heures.

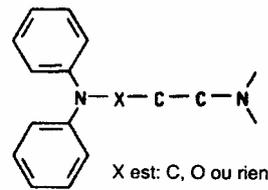


Figure 10 : Structure générale des médicaments antagonistes H₁

Effets

Les antihistaminiques H₁, en se fixant sur les récepteurs H₁, inhibent d'une manière compétitive les effets H₁ de l'histamine et plus particulièrement l'effet vasodilatateur et l'augmentation de la perméabilité capillaire à l'origine des réactions œdémateuses. Ils ne s'opposent pas aux réactions antigène/anticorps, ni à la libération d'histamine. Par ailleurs, outre leur effet antihistaminique, beaucoup de produits ont un ou plusieurs effets pharmacologiques parallèles, par exemple atropinique ou adrénolytique, également à prendre en compte.

Utilisation thérapeutique

Les antihistaminiques H₁ sont utilisés pour le traitement symptomatique de diverses manifestations allergiques cutanées (urticaire) ou muqueuses (rhinite, rhume des foins, conjonctivite). Ils ne sont pas efficaces dans l'asthme. Insuffisants à eux seuls pour traiter un choc anaphylactique ou un œdème du larynx, ils pourraient les prévenir. Ils sont aussi utilisés dans le mal des transports et dans les troubles vestibulaires.

Il est habituel de classer les antihistaminiques H₁ soit en fonction de leur ancienneté et de leur effet sur la vigilance : les anciens, sédatifs, et les nouveaux, non sédatifs, soit en fonction de l'existence ou non d'un effet parallèle atropinique ou non. Cette distinction est souvent à nuancer car un produit considéré comme non sédatif ou non atropinique peut, dans certaines circonstances ou chez certaines personnes, entraîner des manifestations correspondant à ces effets.

Antihistaminiques H1 sédatifs

Prométhazine	: PHÉNERGAN* Cp, Sirop, Inj, Crème
Alimémazine	: THÉRALÈNE* Cp, Sirop, Sol buv, Inj
Dexchlorphéniramine	: POLARAMINE* Cp, Sirop, Inj POLARAMINE REPETABS, Cp
Bromphéniramine	: DIMÉGAN* Gél, Sirop
Buclizine	: APHILAN* Cp
Carbinoxamine	: ALLERGÉFON* Cp
Doxylamine	: MÉRÉPRINE* Sirop
Dimenhhydrinate	: DRAMAMINE* Cp MERCALM* Cp NAUSICALM* Gélules, Sirop
Diphenhydramine	: NAUTAMINE* Cp
Méclizine, méclozine	: AGYRAX* Cp
Oxotamide	: TINSET* Cp, Sol buv

Antihistaminiques H1 non sédatifs

Cétirizine	: VIRLIX* Cp : ZYRTEC* Cp, Gouttes
Lévocétirizine	: XYZALL * Cp
Loratadine	: CLARITYNE* Cp, Sirop (enfant)
Desloratadine	: AERIUS * Cp
Féxofénadine	: TELFAST* Cp
Mizolastine	: MIZOLLEN* Cp
Ebastine	: KESTIN* Cp
Méquitazine	: PRIMALAN* Cp

Antihistaminiques H1 à usage local

Azélastine	: ALERDUAL*, ALLERGODIL* Collyres
Lévocabastine	: LEVOPHTA* Collyre

Emédastine	: EMADINE* Collyre
Olapatadine	: OPATANOL* Collyre
Azélastine	: ALLERGODIL* Sol nasale
Prométhazine	: PHENERGAN* crème
Diphenhydramine	: BUTIX* Gel

Effets indésirables

Les premiers antihistaminiques H₁ entraînent habituellement une somnolence et leur prescription à des personnes devant avoir une activité demandant une vigilance normale, comme la conduite d'un véhicule, est contre-indiquée. Par leur effet adrénolytique alpha, surtout lorsqu'ils sont administrés par voie parentérale, ils pourraient s'opposer à l'action vasoconstrictrice de l'adrénaline, administrée par exemple en cas de choc anaphylactique.

Les nouveaux antihistaminiques H₁ n'entraînent qu'exceptionnellement une somnolence. Cette possibilité, même rare, doit cependant être prise en compte lors d'une première prescription. Il n'est pas conseillé de prescrire un antihistaminique H₁ sédatif chez l'enfant de moins de 1 an car, bien que ceci ne soit pas démontré, il pourrait augmenter le risque de mort subite. A titre d'exemple, selon leur RCP, le Phénergan* sirop peut être utilisé à partir de 1 an, le Zyrtec* solution buvable et la Clarityne* sirop, à partir de 2 ans.

Effets indésirables de type atropinique : de nombreux antagonistes H₁, particulièrement ceux des sous-groupes éthanolamine et éthylènediamine, ont des effets de type atropinique sur les récepteurs muscariniques périphériques. Cet effet peut être responsable de certaines conséquences comme une rétention urinaire et un flou visuel.

Les antihistaminiques H₁ non sédatifs, terfénadine et astémizole, pouvaient donner, surtout en cas de surdosage, par inhibition des canaux potassiques, des anomalies de la conduction cardiaque avec allongement de l'intervalle QT, voire même des torsades de pointes. Ils ont été retirés du commerce.

Anesthésie locale : La plupart des antagonistes H₁ sont des anesthésiques locaux efficaces. Ils bloquent les canaux du sodium dans les membranes excitables de la même façon que la procaïne et la lidocaïne. La diphénhydramine et la prométhazine sont en réalité aussi puissantes que la procaïne en tant qu'anesthésiques locaux. Ils sont quelquefois utilisés pour produire une anesthésie locale chez des malades allergiques aux médicaments anesthésiques locaux conventionnels.

Divers autres effets indésirables des antihistaminiques H₁ ont été signalés, notamment des réactions allergiques. Une allergie médicamenteuse est relativement fréquente, en particulier après une utilisation locale.

Tous les antihistaminiques H₁, y compris ceux qui sont destinés au traitement du mal des transports, sont déconseillés durant les trois premiers mois de la grossesse, plus pour des raisons de principe que sur des constatations de malformations. La prométhazine a été prescrite à de nombreuses femmes enceintes sans entraîner de malformations.

b. Les antihistaminiques H₂

Les antagonistes H₂ ou antihistaminiques H₂ ont été découverts beaucoup plus tardivement que les antagonistes H₁. Le premier médicament commercialisé a été la cimétidine. La fréquence de l'ulcère gastro-duodéal et des symptômes gastro-intestinaux qui lui sont liés a suscité un grand intérêt pour le potentiel thérapeutique des antagonistes du récepteur H₂. Leur capacité à réduire la sécrétion acide de l'estomac a fait que les représentants de cette classe figurent parmi les médicaments les plus prescrits.

Effets

Les antagonistes H₂ inhibent compétitivement et de façon réversible les récepteurs H₂ de l'histamine. Cet effet est tout à fait sélectif, dans la mesure où les antagonistes H₂ ne modifient pas les effets liés au récepteur H₁. La principale conséquence est l'inhibition de la sécrétion gastrique acide qu'elle soit basale, diurne et nocturne, ou stimulée par les repas. L'efficacité anti-sécrétoire des

différents antagonistes H₂ semble identique aux posologies conseillées. En effet, alors qu'il existe des différences de puissance marquées parmi les représentants de cette classe, aucun produit n'apparaît plus efficace pour réduire la sécrétion acide.

Ces médicaments ont peu d'effets sur le fonctionnement du muscle lisse gastrique et sur la pression du sphincter inférieur de l'œsophage.

Pharmacocinétique

La biodisponibilité des antagonistes H₂ va de 50% pour la ranitidine et la famotidine à environ 90% pour la nizatidine et la posologie conseillée en tient compte. Ils s'administrent surtout le soir pour réduire l'acidité gastrique nocturne. Leur élimination est essentiellement rénale.

La cimétidine possède une particularité : alors que les autres antagonistes H₂ ont peu d'effet sur le cytochrome P-450, la cimétidine l'inhibe et peut provoquer des interactions avec beaucoup de médicaments.

La cimétidine se fixe aux récepteurs androgéniques et cause des effets anti-androgéniques.

Utilisation thérapeutique

Comme l'acidité gastrique favorise l'apparition des ulcères et retarde leur cicatrisation, les antihistaminiques H₂ sont indiqués dans le traitement des ulcères œsophagiens (par reflux acide) et des ulcères gastriques et duodénaux ainsi que dans celui des hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse où on recourt surtout aux antagonistes H₂ injectables.

Cimétidine	: TAGAMET* Cp 200, 400, 800 mg, Inj
Ranitidine	: AZANTAC* Cp 150 et 300 mg, Inj : RANIPLEX* Cp 150 et 300 mg, Inj
Famotidine	: PEPDINE* Cp 20 et 40 mg, Inj
Nizatidine	: NIZAXID* Gélules 150 et 300 mg, Inj

Les antagonistes H₂ constituent un traitement possible de l'ulcère gastrique ou duodénal mais il en existe d'autres, en particulier les inhibiteurs de la pompe à protons qui sont les plus efficaces pour inhiber la sécrétion acide de l'estomac. Par ailleurs, pour traiter l'ulcère gastrique ou duodénal, on peut recourir aux antibiotiques susceptibles d'éradiquer *Helicobacter pylori*. La présentation la moins dosée des antagonistes H₂ est en vente libre en pharmacie dans l'indication du traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien.

Dans le syndrome de Zollinger-Ellison, l'hypersécrétion acide est causée par une tumeur sécrétant de la gastrine. Chez de nombreux malades, les médicaments bloquant le récepteur H₂ contrôlent de manière efficace les symptômes liés à l'excès de sécrétion acide.

Chez les malades ayant une mastocytose diffuse ou une leucémie à basophiles, associées à des taux sanguins élevés d'histamine, les médicaments antagonistes des récepteurs H₂ peuvent contrôler les symptômes liés à ces récepteurs. Dans le cas des autres affections (par exemple, oesophagite due à un reflux, hernie hiatale, ulcères de stress et ulcères iatrogènes), le bénéfice apporté par ces médicaments n'a pas été établi de façon aussi nette.

Effets indésirables

Ces médicaments sont bien tolérés et des effets indésirables ne sont signalés que dans 1 à 2% des cas. Les effets indésirables les plus souvent rapportés sont la diarrhée, les sensations vertigineuses, la somnolence, les céphalées et les exanthèmes. Les autres incluent la constipation, les vomissements et les arthralgies. La cimétidine est associée avec le plus grand nombre d'effets indésirables.

Tous les antagonistes H₂ peuvent donner une bradycardie par suppression de l'effet chronotrope positif de l'histamine et divers autres effets indésirables, généralement sans gravité.

La cimétidine a des effets indésirables de type endocrinien : elle augmente la concentration de prolactine plasmatique et peut entraîner une gynécomastie et

une galactorrhée. Elle a également un effet antiandrogène en déplaçant la dihydrotestostérone des sites de fixation et des cas d'impuissance ont été signalés, ainsi qu'une réduction du nombre de spermatozoïdes.

En raison de l'inhibition du cytochrome P-450, la cimétidine peut ralentir la vitesse des biotransformations hépatiques de divers autres médicaments, comme les anticoagulants oraux, les benzodiazépines, inhibiteurs calciques et sulfamides, les β -bloquants, la ciclosporine, la théophylline, dont la concentration peut s'élever au-delà des limites habituelles.

Une dysarthrie, des états délirants ou confusionnels semblent plus fréquents chez les sujets âgés. Ces effets sont plus souvent associés à la cimétidine.

Le traitement par la cimétidine a été associé à des granulopénies, des thrombocytopénies, des neutropénies, et même des anémies aplastiques dans de très rares cas. Des cholestases réversibles ont aussi été signalées.

C - MISE EN EVIDENCE DE L'EXISTENCE DE POTENTIALISATEURS DE L'INTOXICATION

1) les amines biogènes

Même si l'implication primordiale de l'histamine dans l'intoxication ne fait aucun doute, il existe néanmoins des ambiguïtés.

WEISS *et al.* ont été les premiers en 1932 à parler du paradoxe lors de la prise orale d'histamine. Ils ont montré que l'administration orale de 180 mg d'histamine ne produisait pas d'effets notables alors que l'injection intraveineuse de 7 μ g d'histamine amenait à une vasodilatation et une augmentation de la fréquence cardiaque [60].

Ce paradoxe entre l'absence ou la baisse de toxicité de l'histamine pure et la toxicité de doses équivalentes d'histamine dans les poissons avariés peut s'expliquer par l'existence de potentialisateurs de la toxicité de l'histamine dans les poissons pourris. Ces potentialisateurs serviraient à abaisser la dose de seuil

d'histamine nécessaire pour obtenir les symptômes d'un empoisonnement aux scombridés chez l'homme.

Dans l'étude de Michael N. CLIFFORD *et al.*, des volontaires ont consommé 25 ou 50 grammes de maquereau frais ou détérioré contenant diverses quantités d'histamine endogènes ou rajoutées[16]. Malgré des quantités importantes d'histamine rajoutées, les signes rapportés ne furent pas significatifs d'une intoxication histaminique. Ils conclurent que l'histamine ne pouvait pas être le seul agent responsable de l'intoxication.

Dans des études publiées en 1978, BJELDANES *et al.* ont suggéré qu'un acide aminé, la cadavérine, pouvait agir de façon synergique avec l'histamine pour produire les symptômes rencontrés chez les victimes d'intoxication scombroïde [10]. Ils remarquèrent que l'administration simultanée d'histamine et d'une quantité faible de cadavérine augmentait la DL50 de 30% chez des cobayes alors que pour l'administration de chacun des produits aux mêmes doses la DL50 était nulle.

En générale, histamine, putrescine, cadavérine, tyramine, tryptamine, phényléthylamine, la spermine et le spermidine sont considérées comme étant les amines biogéniques les plus importantes dans les aliments. Ces bioamines sont des diamines qui peuvent être produites post mortem à partir de la décarboxylation des acides aminés libres spécifiques dans le tissu du poisson. Le procédé de décarboxylation peut procéder par deux voies biochimiques : par des enzymes endogènes présentes naturellement dans les tissus ; et par des enzymes exogènes libérées par divers microorganismes. La production endogène des diamines est insignifiante comparée à la voie exogène.

La nature de la flore microbienne et de la composition du produit affectent la quantité de décarboxylase qu'une cellule bactérienne peut libérer.

Tableau XI : Amines biogéniques et leurs précurseurs chimiques (Shalaby 1996) [21]

Amine Biogénique	Précurseur
Histamine	Histidine
Putrescine	Ornithine
Cadavérine	Lysine
Tyramine	Tyrosine
Tryptamine	Tryptophane
☐ phényléthylamine	Phénylalanine

L'implication de ces enzymes dans l'intoxication histaminique n'est pas encore élucidée. De fortes hypothèses laissent penser que des amines biogènes comme la putrescine, cadaverine, spermine et spermidine dans les tissus des poissons peuvent potentialiser l'effet toxique de l'histamine en inhibant sa dégradation par les enzymes intestinales, telle que l'enzyme diamine oxydase (DAO) et l'histamine N-méthyltransferase (HMT) [57]. La DAO est une enzyme non sélective qui oxyde plusieurs diamines dont l'histamine, la cadaverine et la putrescine.

L'HMT est une enzyme sélective qui requiert un S-adenosylmethionine comme donneur de méthyl.

La majeure partie de l'histamine administrée par voie orale est excrétée, après action des enzymes DAO et HMT principalement et des enzymes monoamine oxydases secondairement, dans les urines sous formes de métabolites beaucoup moins toxiques que l'histamine elle-même.

L'administration simultanée d'histamine et d'autres diamines telles la cadaverine et la putrescine ont pour conséquence d'augmenter l'absorption d'histamine non métabolisée dans l'intestin du rat in vitro et l'augmentation de l'excrétion urinaire de l'histamine non métabolisée chez les rats in vivo. Ces expériences menées sur des rats semblent bien montrer l'action inhibitrice de ces

potentialisateurs sur les enzymes qui catabolisent l'histamine au niveau intestinal et extra-intestinal, provoquant ainsi d'une part une augmentation de l'absorption et d'autre part une augmentation de la demie vie d'élimination de l'histamine.

Il est toutefois difficile d'extrapoler ces résultats chez l'homme. Chez le rat, la DAO est l'enzyme prédominante dans le catabolisme de l'histamine alors que chez l'homme, c'est la méthylation qui prédomine, même si la DAO est la principale enzyme que l'on rencontre dans l'intestin.

De nombreux travaux ont montré que l'histidine décarboxylase n'était pas très répandue chez les bactéries [2]. D'autres études ont montré que la production de cadaverine et de putrescine semblait plus répandue chez les bactéries que celle de l'histamine, surtout dans la famille des *Enterobacteriaceae*. Un grand nombre d'espèces possède l'ornithine décarboxylase et/ou la lysine décarboxylase. Mais un faible nombre possède en plus l'histidine décarboxylase. Par exemple, *Morganella morganii* possède l'histidine et l'ornithine décarboxylase ; *Klebsiella planticola* possède l'histidine et la lysine décarboxylase ; *Enterobacter aerogenes* possède les trois décarboxylases. La formation de ces potentialisateurs est probablement due le plus souvent à l'activité de bactéries qui ne génèrent pas d'histamine.

Les travaux de M.E. AFILAL et E. ZLAJJI ont montré que les souches productrices des différentes amines appartiennent surtout aux familles des *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae* et *Vibrionaceae* et sont malheureusement les plus fréquentes dans l'environnement [5].

De plus, ces enzymes provoqueraient une augmentation de la libération de l'histamine endogène.

Le muscle du poisson est naturellement riche en acides aminés libres et le contenu peut augmenter encore davantage en post mortem.

La fixation de l'histamine par les mucines des sucs digestifs est d'autant plus élevée que le pH est plus acide. La présence simultanée de substances très basiques, telles que les diamines (putrescine ou spermine), interfère sur cette

captation en l'inhibant. L'histamine peut ainsi traverser la muqueuse intestinale et exercer ses effets toxiques.

2) endotoxines de bactéries

ARNOLD et BROWN ont décrit la possibilité que des endotoxines bactériennes, qui sont répandues, pourraient produire une hypersensibilité à l'histamine [6]. Ces composés sont complexes, thermostables, produits principalement par des bactéries Gram négatif. Ils sont également connus pour être capables d'induire la libération d'histamine chez les animaux, semblable à ce que l'on trouve dans les réactions anaphylactiques.

3) inhibiteurs enzymatiques

En 1977, URAGODA et KOTTEGODA rapportèrent que des médicaments antituberculeux augmentent le risque d'intoxication lorsque les patients mangent des aliments riches en histamine (thon, fromage) [58].

L'absorption de certaines substances s'opposant au métabolisme de l'histamine est susceptible de provoquer des intoxications à la suite de l'ingestion d'une faible quantité d'histamine [53].

- inhibiteurs de l'histamine méthyltransférase (HMT) :

L'HMT est une enzyme très sélective vis-à-vis de l'histamine. Dans la réaction enzymatique, la S-adénosylméthionine sert de groupement donneur de méthyl. L'HMT est inhibée par des analogues de la S-adénosylméthionine comme par exemple la S-adénosylhomocystéine. On trouve aussi Les médicaments antipaludéens (chloroquine, amodiaquine), les médicaments antihistaminiques, des amines biogènes (cadavérine, putrescine, tyramine, tryptamine, agmatine, phényléthylamine..).

- inhibiteurs de la diamine-oxydase (DAO) :

La DAO n'est pas sélective vis-à-vis de l'histamine. Un inhibiteur bien connu est l'aminoguanidine. D'autres inhibiteurs comprennent des bases telles les amidines et les guanidines, des agents carbonyles, des hydrazines substituées, des

agents chélateurs et des amines biogènes. De nombreux antihistaminiques inhibent la DAO ainsi que des principes antituberculeux comme l'isoniazide.

- inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO) :

Plusieurs inhibiteurs de MAO ont été identifiés (hydrazides, hydrazines et amines). On y trouve les médicaments antidépresseurs.

4) facteurs liés à l'individu [19]

Il existe une sensibilité individuelle devant l'intoxication histaminique.

Des troubles fonctionnels de la muqueuse intestinale peuvent provoquer une hyperperméabilité de celle-ci qui peut être partielle ou totale. Cette barrière intestinale peut être fragilisée par la prise courante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'aspirine, par des laxatifs irritants comme la phénolphtaleine, par des antibiotiques qui vont changer la flore intestinale.

L'abus d'alcool est un facteur de sensibilité en provoquant une irritation locale et une vasodilatation.

VI DOSAGE DES AMINES BIOGENES

[2, 11, 14, 23, 54, 57]

Plusieurs méthodes ont été développées pour détecter la formation d'histamine et autres amines biogènes dans la nourriture et en particulier le poisson. Ces méthodes font appel à des analyses biologiques et chimiques.

A - METHODES BIOLOGIQUES

1) Contraction d'un iléon

Cette méthode consiste à provoquer sur un iléon de porc ou de cobaye des contractions par l'action de l'histamine sur les fibres musculaires lisses.

2) Test daphnies

Des daphnies, petits crustacés, sont placés dans des solutions contenant des extraits de poissons. On étudie leur mobilité, celle-ci diminuant avec le temps et sont proportionnelles à la concentration en histamine présente dans le milieu. On mesure la dose létale 50 en fonction de la durée d'exposition des daphnies et des gradients de concentration en histamine.

B - METHODES CHIMIQUES

Deux problèmes demeurent. Le premier est un manque dans la standardisation de la méthodologie de détection de l'histamine. Le second est que la présence seule d'histamine n'est pas nécessairement un indicateur fiable de risque d'intoxication histaminique. Depuis la méthode d'iléum de cobaye de Geiger (1954), beaucoup de procédures analytiques diverses ont été publiées.

La préparation de l'échantillon passe d'abord par une étape de séparations puis le dosage proprement dit.

1) Les méthodes séparatives

a. Chromatographie couche mince (CCM)

L'histamine et autres amines biogènes sont extraites par le méthanol en général puis l'extrait est placé sur un support solide (gel de silice) qui est la phase stationnaire. La phase mobile liquide est composée d'un solvant de migration (chloroforme, méthanol, ammoniac).

La migration du solvant est révélée avec de la ninhydrine. Les amines biogènes apparaissent sous forme de spots. La détermination de l'histamine se fait en comparant les Rf des échantillons à celles des standards.

Le seuil de détection peut aller de 2 mg à 5 mg d'histamine pour 100g d'échantillon.

Il s'agit d'un dosage qualitatif, semi quantitatif en comparant l'intensité de la couleur à celle des différents témoins, ou quantitatif si on l'effectue après une densitométrie. C'est une technique peu coûteuse, très utilisée.

b. Chromatographie échangeuse d'ions

L'extrait est placé sur une résine échangeuse de cations, l'histamine est extraite puis est complexée à l'orthophtaldéhyde, puis lue au spectrofluorimètre. Le choix de l'orthophtaldéhyde comme agent de dérivation est basé sur le fait que les amines primaires réagissent sur celui-ci pour former des thio-indoles substitués absorbant fortement à 350 nm et fluorescents à 450 nm. La sensibilité est de l'ordre du mg pour 100 mg d'échantillon.

c. Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP)

C'est une méthode qui permet de séparer l'histamine des autres amines biogènes grâce à la spécificité du dosage. Elle est considérée comme la méthode de référence pour le dosage qualitatif et quantitatif de l'histamine. La CLHP est le plus souvent couplée à une technique colorimétrique ou fluorimétrique.

-Dérivatisation pré-colonne : La CLHP est réalisée sur le dérivé fluorescent stable, obtenu par complexation au chlorure de dansyl.

-Dérivatisation post-colonne : la CLHP est réalisée préalablement à la formation du dérivé coloré (à la ninhydrine) ou fluorescent (à l' OPT).

La sensibilité est de l'ordre du picomole.

d. Chromatographie en phase gazeuse (CPG)

Les amines sont transformées en dérivés volatils en employant comme réactif le perfluoropropionyl ou le trifluoroacétyl.

2) Les méthodes de visualisation

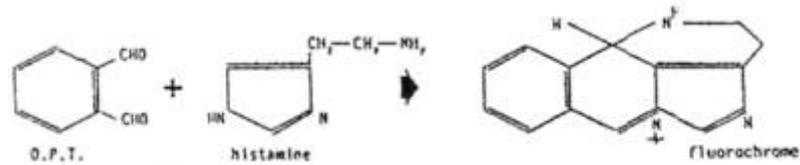
a. Colorimétrie

L'histamine est complexée avec le dinitrofluorobenzène, le réactif de Pauly ou la ninhydrine. Puis dosage par colorimétrie. C'est une méthode peu spécifique, l'histamine interférant avec l'histidine.

b. Fluorimétrie

Les plus anciennes méthodes de dosage reposent sur le fait que les amines biologiques ne présentent pas de groupement chimique permettant leur détection directe, par absorption UV par exemple. En revanche leur groupement amine peut concourir à former des dérivés fluorescents :

- soit formés à l'aide de chlorures d'acide (chlorure de benzoyle, chlorure de dansyl), le dérivé est alors relativement stable mais non spécifique des amines primaires. On sépare donc ensuite les dérivés formés par chromatographie couche mince.
- soit formés à l'aide de réactifs fluorogènes spécifiques comme la fluorescamine ou l'orthophtaldéhyde (OPT) :



Cette méthode de dosage initialement décrite par Shore dès 1959 a ensuite été perfectionnée puis automatisée (1972-1973). L'avantage de cette technique reste sa simplicité, cependant, la séparation de l'histamine des molécules interférentes, en particulier de l'histidine, reste délicate. C'est pourquoi, depuis le milieu des années 1980, on associe souvent cette méthode à une séparation par chromatographie, réalisée sur les éléments fluorés s'ils sont suffisamment stables; ou plus simplement sur l'échantillon à doser. La sensibilité du dosage est alors assez bonne, de l'ordre du picomole par injection.

c. Méthode radio-enzymatique

Des techniques plus récentes utilisent des enzymes aux isotopes marqués. Le principe en est très simple, il repose sur l'alkylation enzymatique de l'histamine par un groupement méthyle marqué par un traceur radioactif. Peu pratique, cette méthode atteint toutefois une sensibilité excellente.

d. Méthodes immunologiques

Historiquement la détermination de l'histamine a été difficile due à un manque de méthodes de mesures rapides. Aujourd'hui ces méthodes rapides sont disponibles.

Il existe des kits commerciaux qui utilisent la technique ELISA : Le kit ALERT° (sensibilité 5-50 ppm, qualitative, 2h), VEROX° (sensibilité <5 ppm, quantitative entre 0-50 ppm, 1h). Il existe également plusieurs kits d'enzymes.

VII EVALUATION DE LA FRAICHEUR ET DE LA QUALITE [3, 26, 40]

Aucune méthode instrumentale n'est généralement assez fiable pour évaluer la fraîcheur et la qualité des poissons. Il est intéressant de combiner dans les contrôles qualité méthodes instrumentales et analyses sensorielles.

A - METHODES SENSORIELLES

Des méthodes sensorielles sont exigées lors de contrôles qualités pour l'évaluation de la fraîcheur et pour la détermination de la durée de conservation des produits de la mer. Des règlements de l'union européenne exigent l'évaluation de la fraîcheur de la plupart des poissons destinés au marché européen.

Les poissons entiers ou découpés sont évalués selon l'apparence, l'odeur, les yeux, les branchies et la cavité abdominale. Ils sont alors placés dans les catégories extra (E), A, B ou impropre à la consommation (C).

Une autre méthode définit l'index de qualité. Elle permet une évaluation simple et rapide des poissons en fonction des espèces concernées. La qualité du poisson est déterminée à l'aide de caractéristiques visuelles, olfactives et tactiles, notées entre 0 et 3, de bas points indiquant la meilleure qualité. La somme de tous les points s'appelle des points de démerite, ou point d'index de QI (quality index). Ces points augmentent de façon linéaire avec le temps d'entreposage. Ce rapport direct entre points de QI et temps d'entreposage permet de calculer la durée de conservation restante des poissons frais une fois stockés à 0°C ou à d'autres températures.

Tableau XII : Index de qualité de la morue [26]

Paramètre de qualité		Point
Aspect général	Aspect extérieur	0 - 3
	Peau	0 - 1
	Viscosité	0 - 3
	Rigidité	0 - 1
Yeux	Clarté	0 - 2
	Forme de pupille	0 - 2
Ouïes	Couleur	0 - 2
	Odeur	0 - 3
	Viscosité	0 - 2
Couleur de chair		0 - 2
Sang		0 - 2
Somme de points de démerite		

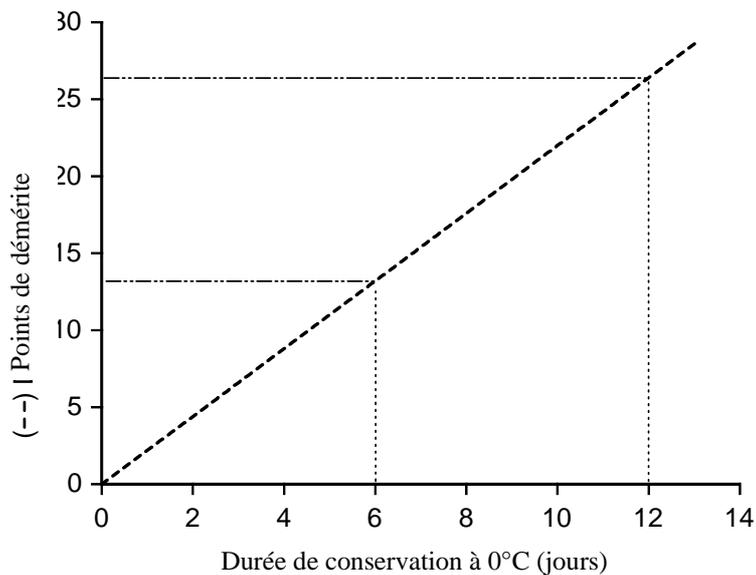


Figure 11 : Evolution typique des points sensoriels en fonction du temps [26]

Les méthodes sensorielles sont essentielles dans le contrôle qualité et la détermination de la durée de conservation des produits de la pêche. Cependant, ces méthodes sont difficiles à calibrer et dépendent de la subjectivité de la personne qui réalise ces tests. En conséquence, les méthodes instrumentales sont nécessaires pour compléter les évaluations sensorielles.

B - METHODES INSTRUMENTALES

1) Méthodes microbiologiques

L'activité microbienne est responsable de la détérioration des produits frais et conservés. C'est pour cela que des normes obligatoires en Europe, Japon et Etats-Unis déterminent le nombre total de microorganismes acceptable. Cependant seule une petite fraction des microorganismes présents sur les produits a réellement une importance sur la détérioration du produit. Ces organismes grandissent plus vite que ceux appartenant à la flore microbienne et produisent éventuellement des métabolites responsables des changements organoleptiques

du poisson. On y trouve *Shewanella putrefaciens*, *Photobacterium phosphoreum*, *Brochothrix thermosphacta*.

2) Méthodes biochimiques et chimiques

On utilise le TVB-N (total volatile basic nitrogen). Il est représenté par la triéthylamine (TMA), l'ammoniaque, et la diméthylamine (DMA). La commission européenne demande le contrôle de ces composés lorsque des produits semblent altérés. Des limites critiques de 25, 30 et 35 mg/TVB-N/100g ont été établies pour différentes espèces de poissons.

Le TMA est un métabolite microbien et ne peut seulement être utilisé comme index de détérioration et non comme un index de fraîcheur.

De nombreuses bactéries sont capables de produire une ou plusieurs amines biogènes telle l'agmatine, la cadavérine, l'histamine, la putrescine, la spermidine, la spermine et la tyramine. Ces amines biogènes sont stables à la chaleur. La production de ces amines dépend des concentrations en substrats qui sont des acides aminés libres, très variables en fonction des espèces de poissons.

On détermine un index de qualité = $(\text{mg/kg histamine} + \text{mg/kg putrescine} + \text{mg/kg cadavérine}) / (1 + \text{mg/kg spermidine} + \text{mg/kg spermine})$.

Plus récemment, un index d'amines biogènes fut établi (biogenic amine index ou BAI) : $\text{BAI} = \text{mg/kg histamine} + \text{mg/kg cadavérine} + \text{mg/kg tyrosine} + \text{mg/kg putrescine}$. Cet index semble être plus valable que la détermination de l'index de qualité.

La valeur acceptable du BAI a été fixée à 50 mg/kg.

Sur la base de nombreux composés volatils, déterminés initialement par chromatographie en phase gazeuse, il a été possible d'évaluer des produits en accord avec des analyses sensorielles. Ces composés peuvent être détectés par des indicateurs colorés ou par des nez électroniques. Ce genre d'indicateur coloré peut se montrer très utile pour le consommateur qui ne peut évaluer l'état de fraîcheur d'un poisson lorsque celui-ci est emballé.

Les détecteurs de gaz ou « nez électroniques » ne requièrent qu'un petit échantillon et un temps d'analyse très court.

La mesure des propriétés diélectriques est utilisée depuis près de 40 ans pour déterminer la qualité et le temps de conservation. Ces propriétés diélectriques des poissons diminuent avec le temps d'entreposage, presque suivant une ligne droite. Ces instruments permettent des mesures rapides et non destructives. Cependant ils ne sont pas adaptés à l'évaluation des poissons congelés ou dégelés. Pour ces raisons, ainsi que le prix élevé de ces instruments, leur utilisation dans l'évaluation dans le secteur des produits de la mer reste limitée.

Toutes ces techniques rapides de mesures instrumentales citées dessus peuvent être intégrées dans diverses étapes de la fabrication du produit. Cependant, la fraîcheur peut aussi être déterminée par un système de traçabilité avec l'enregistrement et le suivi de la température du produit au moment de sa prise. Cette alternative se montre généralement plus facile à mettre en œuvre, moins chère et plus fiable.

C - LEGISLATION

Alors qu'une concentration en histamine inférieure à 50 ppm est considérée comme étant raisonnable, plus de la moitié des cas d'intoxications histaminiques ont révélé des taux d'histamine n'excédant pas 50 ppm. Un faible taux d'histamine ne représente donc pas l'assurance d'un produit sain. Les autres amines biogènes doivent être prises en compte [15].

SPANJER *et al.* ont suggéré que la somme des concentrations d'histamine, putrescine et de cadaverine dans les poissons et leurs produits dérivés ne devait pas dépasser 300 ppm [50].

La communauté Européenne a suggéré qu'à l'avenir un maximum de 300 ppm pour les amines biogéniques totales dans les poissons et les produits de la pêche représentent une limite acceptable.

Un index chimique fût proposé pour évaluer la qualité des conserves de thon :

$$\frac{(\text{histamine} + \text{putrescine} + \text{cadaverine})}{(1 + \text{spermidine} + \text{spermine})}$$

Spermidine et spermine se développent lentement pendant la détérioration du poisson. Putrescine et cadaverine augmentent beaucoup plus rapidement. Les travaux de SIMS *et al.* ont montré une bonne corrélation entre l'évaluation sensorielle et les taux de putrescine et de cadaverine [49].

CONCLUSION

L'intoxication histaminique reste peu reconnue ou tout au moins peu rapportée en France.

Lorsque les cas sont isolés ou qu'ils n'ont pas pu être reliés, ils ne sont pas déclarés car non constitutifs d'une toxi-infection alimentaire collective. Or cette intoxication peut toucher simultanément un grand nombre de consommateurs, posant alors de délicats problèmes d'organisation des secours. A cette sous-déclaration s'ajoute un risque certain d'erreur diagnostique. Il est fréquent d'associer les symptômes à une réaction allergique, amenant injustement l'éviction du poisson dans le régime alimentaire de la victime.

La consommation de poisson augmente en France du fait de ses qualités diététiques mais aussi du fait d'une brûlante actualité épidémiologique qui valorise le poisson par rapport à certaines viandes.

L'existence d'une réglementation européenne devrait permettre une harmonisation des attitudes communautaires en matière de normes pour le dosage de l'histamine.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABABOUCHE L., AFILAL M.E., BENABDELJELIL I.I., BUSTA F.F.
Quantitative changes in bacteria, amino acids and biogenic amines in sardine (*Sardina pilchardus*) stored at ambient temperature (25 to 28 °C) and ice.
Int. J. Food. Sci. Tech., 1991, 26, 297-306.
2. ABABOUCHE L., AFILAL M.E., RHAFIRI S., BUSTA F.F.
Identification of histamine-producing bacteria isolated from sardine (*Sardina pilchardus*) stored in ice and at ambient temperature (25°C).
Food Microbiology, 1991, 8, 127-136.
3. ABABOUCHE L.H., SOUIBRI L., RHALIBY K., OUAHDI O., BATTAL M.,
BUSTA F.F.
Quality changes in sardines (*Sardina pilchardus*) stored in ice and at ambient temperature.
Food Microbiology, 1996, 13, 123-132.
4. ABITAN G.
L'histamine dans les denrées alimentaires.
Thèse Vétérinaire, Alfort 1986, 50 p.
5. AFILAL M. E., ZLAJI E.
Isolement de bactéries mésophiles productrices d'amines biogènes dans *Sarda pilchardus*.
Industries Alimentaires et Agricoles, 1997, 114, 273-277.
6. ARNOLD S.H., BROWN W.D.
Histamine toxicity from fish products.
Advances in Food Research, 1978, 24, 113-154.
7. BEDRY R., GABINSKI C., PATY M.C.
Diagnosis of scombroid poisoning by measurement of plasma histamine.
N. Engl. J. Med., 2000, 17, 342 (7), 520-521.
8. BEHLING A.R., TAYLOR S.L.
Bacterial Histamine Production as a Function of Temperature and Time of Incubation.
Journal of Food Science, 1982, 47, 1311-1317.
9. BILLON J.
Intoxications alimentaires d'origine histaminique.
Rev. Tech. Vet. Alim., 1978, 77, 112-116.

10. BJELDANES L., SCHUTZ D., MORRIS M.
On the aetiology of scombroid poisoning : Cadaverine potentiation of histamine toxicity in the guinea pig.
Food and Cosmetic Toxicology, 1978, 16 (2), 157-159.
11. BOULEY C.
Intoxications histaminiques : poissons en cause, conditions de survenue et mécanismes pathogéniques actuellement connus.
Thèse Vet. Nantes, 1999, 122 p.
12. BOUTIN J.-P.
A propos d'une toxi-infection alimentaire collective (TIAC) à l'histamine survenue à Brest.
Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 1997, n° 25, 16-117.
13. BOUTIN J.-P.
les intoxications alimentaires histaminiques.
Santé publique 1998, volume 10, n°1, 29-37.
14. BREGEON N.
Dosage rapide de l'histamine dans le thon
Mémoire Diplôme d'Ingénieur C.N.A.M, 1992, 72 p.
15. CHUAN-YI YEH, SHIN-JUNG LIN, DENG-FWU HWANG.
Biogenic Amines and Histamine of Marlin Fillet and Spotted Mackerel Fillet Sampled from Cafeteria and Anchovy from Fish Market in Keelung.
Journal of Food and Drug Analysis, 2004, Vol.12, N° 2, 128-132.
16. CLIFFORD M.N., WALKER R., WRIGHT J., HARDY R., MURRAY C.K.
Studies with Volunteers on the Role of Histamine in Suspected Scombrototoxicosis.
Journal of the Science of Food and Agriculture, 1989, 47, 365-375.
17. COHEN Y.
Pharmacologie. (Abrégés)
Masson, 4ème édition, 489 p.
18. COLLETTE B.B., NAUEN C.E.
FAO species catalogue. Vol 2. Scombrids of the world. An annotated and illustrated catalogue of tunas, mackerels, bonitos, and related species known to date.
FAO Fisheries Synopsis, 1983, 125, vol 2, 137p.

19. COUILLEAU C.
L'histamine dans les conserves de Thon : Une réglementation nécessaire ?
Etude IFREMER, 1985, 84 p.
20. EITENMILLER R.R., ORR J.H., WALIS W.W.
Histamine Formation in Fish : Microbiological and Biochemical Conditions.
Chemistry and Biochemistry of Marine Food Products, 1982, 39-49.
21. FLICK G.J., ORIA M.P., DOUGLAS L.
Potential Hazards in Cold-Smoked Fish : Biogenic Amines.
Journal of Food Science, 2001, supplement to vol.66, n° 7, 1088-1099.
22. FRANK H.A., YOSHINAGA D.H., I-PAI WU.
Normograph for Estimating Histamine Formation in Skipjack Tuna at Elevated
Temperatures.
Marine Fisheries Review, 1983, 45 (4-6), 40-44.
23. GIORGIO B., TISSE C., GUERERE M.
Mise au point d'une méthode de dosage des amines biogènes. Application
aux conserves de sardines.
Sciences des Aliments, 1993, 13, 737-750.
24. GLORIA M.B.A., DAESCHEL M.A., CRAVEN C., HILDERBRAND K.S.
Histamine and other biogenic amines in albacore tuna.
Journal of Aquatic Food Product Technology, 1999, 8 (4), 54-69.
25. GOPAKUMAR K., SURENDRAN P.K., VIJAYAN P.K.
Incidence of histamine decarboxylating bacteria and histamine levels in fish
sold in retail markets.
FAO Fisheries Report, 1988, N°401 Supplement, 126-128.
26. GRAM L., HUSS H.H.
Fresh and processed fish and shellfish.
The Microbiological Safety and Quality of Foods, 2000, Lund, B.M., A.C.
Baird-Parker and G.W. Gould (eds). Aspen Publishers, Inc. Gaithersburg,
Maryland, USA, 472-506.
27. HARDY R., SMITH J.G.M.
The storage of mackerel (*Scomber scombrus*). Development of histamine and
rancidity.
Journal of the Science of Food and Agriculture, 1976, 27, 595-599.

28. HENRY CHIN K.D., KOEHLER P.E.
Effect of salt concentration and incubation temperature on formation of histamine, phenethylamine, tryptamine and tyramine during miso fermentation.
Journal of Food Protection, 1986, 49, n°6, 423-427.
29. HILMER A., FRANK H .
Histamine formation in tuna
American Chemical Society, Washington, DC : ACS symposium series 262, 1984, 443-451.
30. HUGHES J., MERSON M.
Fish and shellfish poisoning.
New England Journal of Medecine, 1976, 295, 1117-1120.
31. IENISTEA C.
Significance and detection of histamine in food.
The microbiological safety of foods, 1973, 327-343.
32. Journal officiel des Communautés Européennes.
Directive n° 91/493, fixant les règles sanitaires régissant la production et la mise sur le marché des produits de la pêche. 1991, 24 septembre, L 268, 15-34.
33. KATZUNG B.G.
Pharmacologie fondamentale et clinique.
Piccin, 5^{ème} édition, 1992, 1150 p.
34. KIM S.H., FIELD K.G., CHANG D.S., WEI C.I., AN H.
Identification of bacteria crucial to histamine accumulation in Pacific mackerel during storage.
Journal of Food Protection, 2001, 64 (10), 1556-1564.
35. KLAUSEN N.K., HUSS H.H.
Growth and histamine production by *Morganella morganii* under various temperature conditions.
International Journal of Food Microbiology, 1987, 5, 147-156.
36. LEHANE L., OLLEY J.
Histamine fish poisoning revisited.
International Journal of Food Microbiology, 2000, 58 (1-2), 1-37.

37. LERKE P.A., WERNER S.B., TAYLOR S.L., GUTHERTZ L.S.
Scombroid poisoning. Report of an outbreak.
Western Journal of Medicine, 1978, 129 (5), 381-386.
38. LIPP E.K., ROSE J.B.
Le rôle des poissons et des fruits de mer dans les toxi-infections alimentaires
aux Etats-Unis d'Amérique.
Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 1997, 16(2), 620-640
39. LOPEZ-SABATER E.I., RODRIGUEZ-JEREZ J.J., HERNANDEZ-HERRERO
M., MORA-VENTURA M.T.
Incidence of histamine-forming bacteria and histamine content in scombroid
fish species from retail markets in the Barcelona area.
International Journal of Food Microbiology; 1996, 28, 411-418.
40. MALLE P., VALLE M.
Assay of Biogenic Amines Involved in Fish Decomposition.
Journal of AOAC International, 1996, 79, n° 1, 43-49.
41. MIDDLEBROOKS B.L., TOOM P.M., DOUGLAS W.L., HARRISON R.E.,
MCDOWELL S.
Effects of Storage Time and Temperature on the Microflora and Amine
Development in Spanish Mackerel (*Scomberomorus maculatus*).
Journal of Food Science, 1988, 53, n° 4, 1024-1029.
42. MORROW J.D., MARGOLIES G.R., ROWLAND J., ROBERTS L.J.
Evidence that histamine is the causative toxin of scombroid-fish poisoning.
The New England Journal of Medicine, 1991, 324 (11), p 716-719.
43. OKUZUMI M., YAMANAKA H., KUBOZUKA T.
Occurrence of various histamine-forming bacteria on/in fresh fishes.
Bulletin of the Japanese Society of Scientific Fisheries, 1984, 50 (1), 161-167.
44. OLLEY J., OREJANA F.
Post harvest handling. Effect of delayed icing. Other species. Dans Histamine
in marine products : production by bacteria, measurement and prediction of
formation.
FAO Fisheries Technical Paper 252, 1985, p 33.

45. PAN B.S.
Histamine in canned products. Dans Histamine in marine products : production by bacteria, measurement and prediction of formation.
FAO Fisheries Technical Paper 252, 1985, 40-44.
46. PULCE C.
Intoxication histaminique d'origine alimentaire ou intoxication scombroïde.
Vigitox, 2003, 20, 2-3.
47. PUTRO S., SALEH M.
Post harvest handling. Effect of delayed icing. Skipjack tuna. Dans Histamine in marine products : production by bacteria, measurement and prediction of formation.
FAO Fisheries Technical Paper 252, 1985, 30-32.
48. QUERO J.-C.
Les poissons de mer des pêches françaises.
Edition Delachaux et Niestlé, 1997.
49. Sims, G. G., Farn, G. and York.
Quality indices for canned skipjack tuna : correlation of sensory attributes with chemical indices.
J. Food Sci., 1992, 57, 1112-1115
50. SPANJER, M. C. And Van Roode.
Towards a regulatory limit for biogenic amines in fish, cheese, and sauerkraut.
De Ware(n)-Chemicus 21, 139-167
51. TAKAGI M., IIDA A., MURAYAMA I.I., SOMA S.
On the formation of histamine during loss of freshness and putrefaction of various marine products.
Bull. Fac. Fish, Hokkaido Univ., 1969, 20, 227-234.
52. TAYLOR S .L.
Histamine poisoning associated with fish, cheese, and other foods.
World Health Organization, 1985, p 1-47.
53. TAYLOR S.L., HUI J.Y., LYONS D.E.
Toxicology of scombroid poisoning. In Seafood Toxins, E.P. Ragelis, ed.
American Chemical Society, Washington, DC : ACS symposium series 262, 1984, 417-430.

54. TAYLOR S.L., LIEBER E.R., LEATHERWOOD M.
A Simplified Method for Histamine Analysis of Foods.
Journal of Food Science, 1978, 43, 247-250.
55. TAYLOR S.L., SPECKHARD M.W.
Inhibition of bacterial histamine production by sorbate and other antimicrobial agents.
Journal of Food Protection, 1984, 47 (7), 508-511.
56. TAYLOR S.L., SPECKHARD M.W.
Isolation of histamine-producing bacteria from frozen tuna.
Marine Fisheries Review, 1983, 45 (4-6), 35-39.
57. TAYLOR S.L., SUMNER S.S.
Determination of histamine, putrescine, and cadaverine.
Seafood Quality Determination, 1986, 235-245.
58. URAGODA C.G., KOTTEGODA S.R.
Adverse reactions to isoniazid on ingestion of fish with a high histamine content.
Tubercle, 1977, 58, 83-89.
59. WEI C.I., CHEN C.-M., KOBURGER J.A., OTWELL W.S., MARSHALL M.R.
Bacterial growth and histamine production on vacuum packaged tuna.
Journal of Food Science, 1990, 55 (1), 59-63.
60. WEISS S., ROBB G.P., ELLIS L.B.
The systemic effects of histamine in man.
Archives of Internal Medicine, 1932, 49, 360-396.
61. WENDAKOON C.N., MURATA M., SAKAGUCHI M.
Comparison of non-volatile amine formation between the dark and white muscles of mackerel during storage.
Nippon Suisan Gakkaishi, 1990, 56 (5), 809-818

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Classification des Scombridés

Figure 2 : Les mécanismes de défense contre l'histamine intraluminale

Figure 3 : Décarboxylation enzymatique de l'histidine

Figure 4 : voie de l'acide urocanique

Figure 5 : Influence de la température sur des thons volontairement contaminés par *Proteus morganii* (D'après Eintenmiller 1979)

Figure 6 : Effet de la réfrigération tardive sur la production d'histamine chez le maquereau

Figure 7 : Production d'amines biogènes chez plusieurs espèces de poissons en été et en hivers

Figure 8 : Influence du pH sur la production de l'enzyme histidine décarboxylase

Figure 9 : Influence du pH sur l'activité de l'histidine

Figure 10 : Structure générale des médicaments antagonistes H1

Figure 11 : Evolution typique des points sensoriels en fonction du temps

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Quelques poissons responsables d'intoxications à l'histamine

Tableau II : Critères de fraîcheur des poissons osseux

Tableau III : Répartition des symptômes au cours de 3 TIAC à l'histamine observée à Brest (France), à Kaohsiung (Taïwan) et à Catalina Island (Californie)

Tableau IV : Répartition des récepteurs H1 et H2

Tableau V : Concentration en histamine dans différentes parties de poissons incubés pendant 24 heures à des températures variables (traduit d'après Franck and coll., 1981)

Tableau VI : concentrations en amines biogènes dans les muscles clairs et sombres et dans la paroi intestinale chez *Thunnus alalunga* (Gloria et al., 1999)

Tableau VII : Effets du pH, du sel et de la température d'incubation sur l'activité de l'histidine décarboxylase chez 3 isolats de bactéries

Tableau VIII : Teneur en histidine libre contenu dans le muscle squelettique de quelques poissons

Tableau IX : Production d'histamine et activité de l'histidine décarboxylase de certaines souches bactériennes

Tableau X : toxicité en fonction de la quantité d'histamine ingérée

Tableau XI : Amines biogéniques et leurs précurseurs chimiques (Shalaby 1996)

Tableau XII : Index de qualité de la morue

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
I LA FAMILLE DES <i>SCOMBRIDAE</i>	6
A - CARACTERISTIQUES COMMUNES	
B - CLASSIFICATION	
C - LES PRINCIPALES ESPECES D'INTERET COMMERCIAL	
EN FRANCE.....	10
II L'INTOXICATION HISTAMINIQUE.....	17
A - SIGNES CLINIQUES ET SYMPTÔMES	
B - DIAGNOSTIC.....	18
C - DOSES TOXIQUES.....	19
D - TRAITEMENT	
E - PROPHYLAXIE DES INTOXICATIONS.....	20
III ETUDE GENERALE DE L'HISTAMINE.....	22
A - ETUDE PHARMACOLOGIQUE	
B - PRESENCE DE L'HISTAMINE AU NIVEAU DU TRACTUS	
DIGESTIF.....	26

1) ORIGINE ENDOGENE

2) ORIGINE EXOGENE

**C - PROTECTION CONTRE LA PENETRATION DE
L'HISTAMINE EXOGENE**

**IV FORMATION DE L'HISTAMINE DANS LES
DENREES ALIMENTAIRES..... 28**

A- LES MECANISMES

1) DECARBOXYLATION DE L'HISTAMINE

a. Intervention d'une histidine décarboxylase d'origine bactérienne

b. Intervention d'une histidine décarboxylase d'origine tissulaire..... 29

2) VOIE DE L'ACIDE UROCANIQUE

**B - LES MICRO-ORGANISMES RESPONSABLES DE LA
FORMATION D'HISTAMINE DANS LES ALIMENTS**

**C - LES PARAMETRES MODIFIANT LA PRODUCTION
D'HISTAMINE..... 31**

1) PARAMETRES LIES A L'ESPECE OU A L'INDIVIDU

2) PARAMETRES PHYSIQUES..... 34

a. La température

b. Le pH..... 38

c. La salinité..... 39

d. Teneur en CO₂ de l'air..... 40

3) PARAMETRES BIOCHIMIQUES	
a. Présence de sucre	
b. Teneur en histidine.....	41
4) PARAMETRES MICROBIOLOGIQUES	
5) TRAITEMENT DU POISSON.....	
	43
a. Eviscération	
b. Décongélation.....	44
c. Précuisson	
d. Refroidissement	
e. Le parage	
f. Conditionnement.....	45
6) CONCLUSION	
V MECANISME DE L'INTOXICATION.....	47
A - MISE EN EVIDENCE DE LA RESPONSABILITE DE L'HISTAMINE	
B - ACTION PHARMACOLOGIQUE ET TOXIQUE DE L'HISTAMINE.....	
	48
7) EFFETS DE L'HISTAMINE SUR LES TISSUS ET LES ORGANES	
a. Système cardiovasculaire	
b. Muscle lisse du tractus gastro-intestinal.....	49
c. Muscle lisse des bronches	
d. Muscle lisse de l'utérus	
e. Terminaisons nerveuses	
f. Tissus sécrétoires	
g. La triple réaction.....	50

8) UTILISATION THERAPEUTIQUE	
9) LES ANTAGONISTES DE L'HISTAMINE.....	51
a. Les antihistaminiques H1	
b. Les antihistaminiques H2.....	55
C - MISE EN EVIDENCE DE L'EXISTENCE DE POTENTIALISATEURS DE L'INTOXICATION.....	58
1) les amines biogènes	
2) endotoxines de bactéries.....	62
3) inhibiteurs enzymatiques	
4) facteurs liés à l'individu.....	63
VI DOSAGE DES AMINES BIOGENES.....	64

A - METHODES BIOLOGIQUES

- 1) Contraction d'un iléon
- 2) Test daphnies

B - METHODES CHIMIQUES

1) Les méthodes séparatives.....	65
a. Chromatographie couche mince (CCM)	
b. Chromatographie échangeuse d'ions	
c. Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP)	
d. Chromatographie en phase gazeuse (CPG).....	66
2) Les méthodes de visualisation	
a. Colorimétrie	

b. Fluorimétrie	
c. Méthode radio-enzymatique.....	67
d. Méthodes immunologiques	

VII EVALUATION DE LA FRAICHEUR ET DE LA QUALITE.....	68
---	-----------

A - METHODES SENSORIELLES

B - METHODES INSTRUMENTALES.....	69
---	-----------

1) Méthodes microbiologiques

2) Méthodes biochimiques et chimiques.....	70
--	----

C – LEGISLATION.....	71
-----------------------------	-----------

CONCLUSION.....	72
------------------------	-----------

BIBLIOGRAPHIE.....	74
---------------------------	-----------

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX