

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 6 octobre 2021

AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif à la mise à jour des fiches de description de danger biologique transmissible par les aliments

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.
L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.
Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.
Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).
Ses avis sont publiés sur son site internet.*

L'Anses s'est autosaisie le 1^{er} décembre 2016 pour la mise à jour de plusieurs fiches de description de dangers biologiques transmissibles par les aliments (saisine n°2016-SA-0270). L'une d'entre elles concerne l'histamine.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Afin d'aider les professionnels de la filière agroalimentaire à maîtriser la sécurité sanitaire et à rédiger des guides de bonnes pratiques d'hygiène, l'Anses met à leur disposition des fiches de description des dangers biologiques transmissibles par les aliments.

Ces travaux concernent la mise à jour d'une de ces fiches.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du Comité d'experts spécialisé « Évaluation des risques biologiques dans les aliments » (CES BIORISK). Sur la base d'une fiche de danger initiale rédigée par des rapporteurs, les travaux concernant la mise à jour de la fiche relative à l'histamine (saisine n°2016-SA-0270) ont été discutés et validés en séance le 17 avril 2019, et suivis d'une mise à jour en mars 2021 concernant les données épidémiologiques.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques via le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES BIORISK

Suite à l'expertise collective, la fiche de danger biologique transmissible par les aliments relative à l'histamine a été mise à jour et est jointe en annexe.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse la fiche de danger biologique transmissible par les aliments mise à jour par le CES BIORISK.

Dr Roger Genet

MOTS-CLÉS

Danger biologique ; aliments ; Histamine

Biological hazards ; food ; Histamine

ANNEXE 1

Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments : Histamine

Saisine n°2016-SA-0270, mise à jour : mars 2021

Histamine

Histamine : C₅H₉N₃

2-(1*H*-imidazol-5-yl)ethanamine

N° CAS : 51-45-6

La maladie humaine d'origine alimentaire, dite intoxication histaminique, est causée par l'ingestion d'histamine préformée dans l'aliment par des microorganismes. Lorsque l'intoxication alimentaire survient après la consommation de scombridés (comme les thons, maquereaux et bonites) on parle de scombrotisme.

Caractéristiques et sources d'histamine

Principales caractéristiques microbiologiques

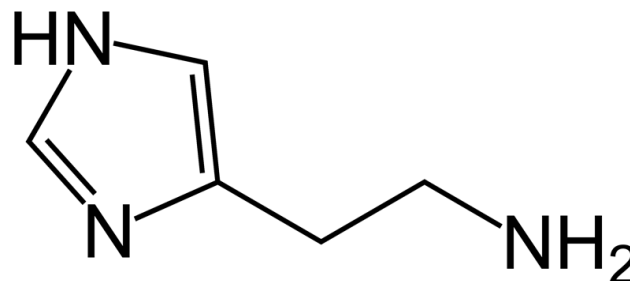
L'histamine est une amine biogène naturellement présente dans l'organisme. C'est un neuromédiateur agissant sur quatre types de récepteurs (présents dans les muscles lisses, l'estomac, le cœur, les fibres nerveuses, les cellules immuno-inflammatoires). L'histamine est impliquée dans de nombreuses fonctions physiologiques ainsi que dans les phénomènes inflammatoires et allergiques. Dans l'organisme, elle est synthétisée par décarboxylation enzymatique de l'histidine. Elle est stockée principalement dans des cellules immunitaires, les mastocytes, qui la libèrent lorsqu'ils sont activés par un agent infectieux ou un allergène.

Dans les aliments, d'autres amines biogènes (putrescine, cadavérine, spermidine, spermine, tryptamine, tyramine, phényl éthylamine) peuvent être présentes et provoquer des effets similaires à ceux de l'histamine ou aggraver les effets quand plusieurs d'entre elles sont présentes.

Source d'histamine

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

Les poissons dont la chair est riche en histidine sont principalement concernés par la formation d'histamine sous l'action de bactéries naturellement présentes, en particulier des entérobactéries mésophiles (*Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Hafnia alvei*, etc.). Des souches de *Morganella morganii* isolées du thon peuvent produire des concentrations élevées d'histamine entre 2 et 5°C. Le rôle des bactéries psychrotrophes (*Photobacterium phosphoreum* et *Morganella psychrotolerans*) dans des produits de la pêche réfrigérés a également été mis en



Formule semi-développée de l'histamine

évidence. Des bactéries lactiques du genre *Carnobacterium* et des *Clostridium perfringens* ont également été impliqués.

La formation d'histamine peut également intervenir lors de la fabrication d'aliments fermentés (fromages, boissons alcoolisées, charcuterie et végétaux). L'activité protéolytique microbienne au cours de la fermentation conduit à la libération de l'histidine, précurseur de l'histamine. Dans les produits laitiers et en particulier les fromages, les produits carnés fermentés et les boissons fermentées comme le vin ou le cidre, ce sont les bactéries lactiques qui semblent être principalement impliquées dans la production d'histamine. Beaucoup d'espèces de bactéries possèdent la capacité de décarboxyler l'histidine en histamine, notamment les lactobacilles, les leuconostocs, les entérocoques et les streptocoques. Pour les fromages, les communautés microbiennes présentes dans le lait, et en particulier les entérobactéries, seraient impliquées dans la production d'histamine et d'autres amines biogènes (tyramine, cadavérine, etc.). A noter qu'*a contrario*, certains microorganismes des produits fermentés peuvent consommer/dégrader l'histamine (*Lactobacillus casei*, *Arthrobacter*, *Brevibacterium*).

Voies de transmission

L'Homme s'intoxique en consommant des aliments contenant de fortes quantités d'histamine.

Maladie humaine d'origine alimentaire

Nature de la maladie

L'organisme possède des enzymes dégradant l'histamine qui peuvent être saturées lors de l'ingestion d'aliments fortement contaminés. Les principaux symptômes de l'intoxication histaminique (ou syndrome de pseudo-allergie) sont liés à l'effet vasodilatateur de l'histamine (**tableau 1**).

Tableau 1 : Caractéristiques de la maladie

Durée moyenne d'incubation	Principaux symptômes	Durée des symptômes	Complications
1 h (de quelques minutes à quelques heures)	Premiers symptômes très divers: rougeur facio-cervicale, éruption cutanée, œdème du visage, bouffées de chaleur, sensation de brûlure dans la gorge, goût de poivre dans la bouche, démangeaisons, picotements de la peau, céphalées, palpitations cardiaques, étourdissements. Symptômes secondaires, de nature gastro-intestinale : nausées, maux d'estomac, vomissements, diarrhées.	3 h (exceptionnellement plusieurs jours dans les cas les plus graves)	Choc anaphylactique

Population sensible¹ : Il existe une forte variabilité individuelle sur le niveau de tolérance à l'histamine qui s'explique par des prédispositions génétiques concernant l'activité de certaines enzymes, par des maladies gastro-intestinales ou des effets iatrogènes associés à la prise médicamenteuse d'inhibiteurs enzymatiques.

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

Relations dose-effet² et dose-réponse³

La dose seuil entraînant le débordement des systèmes de détoxification dépend de multiples facteurs (variabilité individuelle). Selon la FAO/OMS, la dose d'histamine associée à une probabilité de 10 % d'intoxication (BMDL⁴) est de 50 mg chez des personnes intolérantes à l'histamine.

Des données épidémiologiques confortent cette BMDL dans la mesure où aucun cas d'intoxication associé à des teneurs en histamine inférieures à 50 mg.kg⁻¹ dans les poissons n'a été mentionné. Une étude danoise rapporte que pour 90 % des cas d'intoxication histaminique liés aux poissons, les produits impliqués comportaient des teneurs supérieures à 500 mg.kg⁻¹. La plupart des épidémies sont

liées à des niveaux supérieurs à 1000 mg.kg⁻¹.

Les fromages qui ont été impliqués dans des intoxications histaminiques présentaient des teneurs en histamine supérieures à 850 mg.kg⁻¹.

Ces données issues de cas groupés ne prennent en compte ni le rôle additif/synergique exercé par d'autres amines biogènes, ni la présence d'inhibiteurs d'enzymes de détoxification (alcool et médicaments notamment).

Épidémiologie

La surveillance des intoxications histaminiques est assurée par la déclaration obligatoire (DO) des toxi-infections alimentaires collectives (TIAC). Entre 2008 et 2019, il y a eu chaque année en moyenne 11 TIAC confirmées causant en moyenne 67 cas par an. Les intoxications histaminiques sont la première cause des toxi-infections alimentaires liées à la consommation de poissons en France.

Entre 2006 et 2015, les aliments impliqués étaient principalement les poissons (93 % des TIAC causées par l'histamine dont 87% pour le thon). Les plats composites (ravioli, moussaka, salade composée) et les fromages (emmental) étaient associés à 6 % de ces TIAC.

Tableau 2 : Données épidémiologiques françaises relatives aux toxi-infections alimentaires collectives causées par l'histamine en France – Mise à jour mars 2021

Année	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
TIAC à histamine confirmées¹												
Foyers (% ²)	17 (7%)	15 (7%)	4 (2%)	9 (4%)	13 (6%)	3 (2%)	7 (3%)	15 (5%)	11 (3%)	17 (6%)	11 (3%)	8 (2%)
Malades (%)	83 (3%)	71 (3%)	19 (1%)	32 (1%)	62 (3%)	10 (0%)	36 (1%)	135 (4%)	81 (2%)	136 (3%)	75 (2%)	41 (1%)
TIAC à histamine suspectées³												
Foyers (%)	34 (8%)	33 (7%)	23 (5%)	24 (4%)	28 (4%)	26 (3%)	25 (3%)	44 (5%)	31 (3%)	35 (4%)	23 (2%)	28 (3%)
Malades (%)	147 (3%)	137 (2%)	98 (2%)	106 (2%)	91 (1%)	144 (2%)	115 (2%)	190 (3%)	133 (2%)	148 (2%)	213 (3%)	181 (2%)

¹ Foyers dans lesquels une quantité d'histamine compatible avec les signes cliniques a été détectée dans les aliments consommés par les malades.

² % par rapport au total des cas ou foyers avec des agents déterminés

³ Foyers dans lesquels l'histamine n'a pas été trouvée ou recherchée. L'intoxication histaminique est alors suspectée d'après la durée médiane d'incubation et les signes cliniques très caractéristiques présentés par les malades.

¹ Les personnes ayant une probabilité plus forte que la moyenne de développer, après exposition au danger par voie alimentaire [dans le cas des fiches de l'ANSES], des symptômes de la maladie, ou des formes graves de la maladie.

² Relation entre la dose (la quantité d'histamine ingérée au cours d'un repas) et l'effet chez un individu.

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

⁴ La BMDL correspond à la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la Benchmark dose (BMD) : dose correspondant à un niveau spécifié de réponse obtenue par modélisation de la relation dose-réponse à partir de données expérimentales ou épidémiologiques.

Rôle des aliments

Principaux aliments à considérer

Les principales espèces de poissons associées à une grande quantité d'histidine appartiennent aux familles suivantes : *Scombridae* (thon, maquereau, bonite), *Clupeidae* (sardine, hareng), *Engraulidae* (anchois), *Coryphaenidae* (coryphène, mahimahi), *Pomatomidae* (tassergal, poisson serre), *Scomberesocidae* (orphie). Le thon et le maquereau sont les sources les plus courantes d'intoxication à l'histamine (d'où l'expression anglaise de *Scombroid Fish Poisoning*). Les conditions d'hygiène, en particulier lors de l'éviscération et les modalités de conservation des poissons sont des déterminants majeurs de la contamination et la croissance des bactéries capables de synthétiser l'histidine décarboxylase. Le thon, pêché en mer chaude, a une température interne dès la capture supérieure à celle des autres espèces de poisson et est particulièrement sensible aux fluctuations de température durant sa manipulation. Par ailleurs, un traitement de maturation enzymatique⁵ dans la saumure, p.ex. pour les anchois salés, des produits à base d'anchois salés, ou des sauces de poissons, peut conduire à des teneurs en histamine élevées.

La production d'histamine dans les fromages est favorisée par une longue durée d'affinage (roquefort, gruyère, cheddar, gouda, édam, emmental). La grande variabilité dans les teneurs en amines dépend de nombreux facteurs : les caractéristiques biochimiques et la composition des communautés microbiennes des laits et des ferments, puis leur dynamique en cours d'affinage ou la durée de l'affinage en sont quelques exemples.

Des nouveaux aliments tels que les insectes, qui ont été à l'origine de cas d'intoxication en Asie, devraient faire l'objet d'une vigilance particulière.

Selon le panel sur les dangers biologiques (BIOHAZ) de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (Efsa), les catégories d'aliments à considérer en termes de risque sanitaire au regard de l'histamine peuvent être hiérarchisées selon l'ordre décroissant suivant, se basant sur la teneur moyenne en histamine : les anchois salés, les sauces de poissons, les légumes fermentés (p. ex. choucroute), les fromages, les autres poissons et produits de la pêche (poissons frais, congelés ou en conserve non fermentés) et les saucisses fermentées. En se basant sur l'exposition des consommateurs (données de consommation des différents Etats membres), cette hiérarchie devient : les poissons et produits de la pêche, les saucisses fermentées, les fromages, les sauces de poissons et les légumes fermentés. En l'absence de données de consommation, les anchois salés n'ont pas été inclus dans le calcul de l'exposition.

Traitements d'inactivation en milieu industriel

L'histamine est une molécule thermostable et aucun traitement thermique industriel ne permet de réduire sa concentration dans les principaux aliments à considérer.

La maîtrise de l'histamine devrait s'appuyer sur un ensemble de conditions et de mesures visant, dans les produits riches en histidine, à prévenir sa formation. A ce titre, les traitements d'inactivation usuels permettant d'abaisser la charge des bactéries histaminogènes, dont l'inhibition par le froid (positif et négatif), font partie de ces mesures de maîtrise.

Des méthodes de biopréservation des aliments (pouvoir inhibiteur de microorganismes vis-à-vis de bactéries histaminogènes) peuvent contribuer à maîtriser la formation d'amines biogènes dans les produits de la pêche.

Surveillance dans les aliments

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

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

- les produits de la pêche fabriqués à partir d'espèces de poissons associées à une grande quantité d'histidine ($n^8=9$, $c=2$, $m^9=100 \text{ mg.kg}^{-1}$, $M=200 \text{ mg.kg}^{-1}$) ;
- les produits de la pêche ayant subi un traitement de maturation aux enzymes dans la saumure, fabriqués à partir d'espèces de poissons associées à une grande quantité d'histidine ($n=9$, $c=2$, $m=200 \text{ mg.kg}^{-1}$, $M=400 \text{ mg.kg}^{-1}$) ;
- la sauce de poisson produite par fermentation de produits de la pêche ($n=1$, $c=0$, $m=M=400 \text{ mg.kg}^{-1}$).

Pour les deux premières catégories, ces limites s'appliquent aux espèces de poissons appartenant aux familles suivantes : *Scombridae*, *Clupeidae*, *Engraulidae*, *Coryphenidae*, *Pomatomidae*, *Scomberesocidae*.

A ce jour, il n'existe pas de réglementation applicable à d'autres aliments.

Diverses méthodes analytiques peuvent être utilisées pour détecter des teneurs élevées d'histamine (chromatographie en couche mince, méthodes immuno-enzymatiques). La méthode de chromatographie liquide haute performance (ISO 19343:2017), retenue dans le Règlement (CE) n°2073/2005 modifié, permet la quantification des amines biogènes.

⁵ Maturation enzymatique : il s'agit d'une opération longue au cours de laquelle le poisson acquiert, en présence de fortes concentrations en sel, une flaveur et une texture caractéristiques sous l'action d'enzymes endogènes (tissulaires et digestives du poisson) et bactériennes

⁶ D est le temps nécessaire pour diviser par 10 la population du danger microbiologique initialement présente.

⁷ D₁₀ est la dose (en kGy) nécessaire pour réduire une population à 10% de son effectif initial.

⁸ n = nombre d'unités constituant l'échantillon ; c = nombre maximal de résultats pouvant présenter des valeurs comprises entre m et M.

⁹ m : limite de concentration correspondant à une qualité satisfaisante ; M : limite de concentration correspondant à une qualité insatisfaisante.

Recommandations aux opérateurs

Produits de la pêche

L'histamine est une molécule thermostable qui peut donc persister dans les conserves. Le seul moyen de prévention consiste à limiter à la fois la contamination et la prolifération microbienne par la mise en œuvre des bonnes pratiques d'hygiène : éviscération et refroidissement (< 2 °C) rapides, respect de la chaîne du froid.

Ceci est particulièrement important dans le cas du thon qui est surtout pêché dans les mers chaudes.

Produits laitiers

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

Hygiène domestique

Recommandations aux consommateurs

Respect des bonnes pratiques d'hygiène et maintien de la chaîne du froid.

Liens

Références générales

Anses, 2012. « Avis de l'Anses du 17 janvier 2012 relatif à la demande d'appui scientifique et technique sur la définition des produits de la pêche à maturation enzymatique auxquels s'applique un critère pour l'histamine ».

<https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC2010sa0261.pdf>

Anses, 2018. « Avis et rapport de l'Anses relatif à l'attribution des sources des maladies infectieuses d'origine alimentaire - Partie 2: Analyse des données épidémiologiques »

<https://www.anses.fr/fr/system/files/BIORISK2015SA0162Ra-2.pdf>

Dalgaard P, Emborg J, Kjolby A, Sorensen N and Ballin N, 2008. « Histamine and biogenic amines - formation and importance in seafood. ». In: Improving seafood products for the consumer. Borresen T, ed. Woodhead Publishing Ltd., Cambridge, UK.

EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ), 2011. « Scientific Opinion on Scientific Opinion on risk based control of biogenic amine formation in fermented foods ». EFSA Journal 2011;9(10):2393. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2393.pdf>

EFSA (European Food Safety Authority), 2017. « Assessment of the incidents of histamine intoxication in some EU countries ». EFSA supporting publication 2017:EN-1301. 37 pp. doi:10.2903/sp.efsa.2017.EN-1301

FAO/WHO, 2013. « Public Health Risks of Histamine and other Biogenic Amines from Fish and Fishery Products ». Meeting report. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/89216>

Moniente, M, García-Gonzalo, D, Ontañón, I, Pagán, R, Botello-Morte, L. « Histamine accumulation in dairy products: Microbial causes, techniques for the detection of histamine-producing microbiota, and potential solutions ». Compr Rev Food Sci Food Saf. 2021; 20: 1481–1523. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12704>

Liens utiles

Santé Publique France :

<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-infectieuses-d-origine-alimentaire/toxi-infections-alimentaires-collectives>

Laboratoire national de référence (LNR) pour l'Histamine : ANSES – Laboratoire de sécurité des aliments (Site de Boulogne-Sur-Mer). <https://www.anses.fr/fr/content/laboratoire-national-de-r%C3%A9f%C3%A9rence-histamine>