



**HAL**  
open science

## Histaminose

Grégoire Sauteraud

► **To cite this version:**

| Grégoire Sauteraud. Histaminose. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03329148

**HAL Id: dumas-03329148**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03329148v1>**

Submitted on 30 Aug 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE**  
**UFR SANTE – Département PHARMACIE**

Année : 2021

N°

**THESE**

**Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 22 juin 2021

Par

***Sauteraud Grégoire***

Né le 12 décembre 1993 à Rouen

***Histaminose***

Président du jury : Pr. Favennec, Loïc, PU-PH

Membre du jury : Dr. Tetart, Florence, PH

Directeur de thèse : Dr. Martinet, Jérémie, MCU-PH



**UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE**  
**UFR SANTE – Département PHARMACIE**

Année : 2021

N°

**THESE**

**Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 22 juin 2021

Par

***Sauteraud Grégoire***

Né le 12 décembre 1993 à Rouen

***Histaminose***

Président du jury : Pr. Favennec, Loïc, PU-PH

Membre du jury : Dr. Tetart, Florence, PH

Directeur de thèse : Dr. Martinet, Jérémie, MCU-PH



## Remerciements

### Professeurs :

Je souhaite remercier le docteur Jérémie Martinet pour toute la bienveillance et la confiance dont il a fait preuve durant la rédaction de cette thèse. Je souhaite le remercier pour l'ensemble de ses remarques judicieuses qui m'ont permis d'enrichir et d'améliorer cette thèse. Enfin, je lui suis reconnaissant de m'avoir transmis sa passion de l'immunologie, dès la deuxième année de mes études.

Je souhaite remercier le docteur Florence Tetart d'avoir accepté que je réalise un stage fléché au sein de son service lors de ma 5<sup>ème</sup> année Hospitalo-Universitaire. Je tiens également à la remercier de prendre part à mon jury lors de la soutenance de ma thèse.

Je souhaite remercier le professeur Loïc Favennec d'avoir accepté de présider mon jury lors de la soutenance de ma thèse.

Enfin, je remercie la faculté de médecine et de pharmacie de Rouen de m'avoir accueilli durant toutes ces années.

### Famille :

Je tiens à remercier mes parents pour tout leur soutien apporté lors de la réalisation de mes études de pharmacie. Je leur serai éternellement reconnaissant d'avoir su m'accompagner pendant toutes ces années. Je tiens à remercier ma maman, Dominique, pour m'avoir aidé non seulement dans la traque aux fautes d'orthographe lors de la rédaction de cette thèse, mais également pour ses remarques hautement pertinentes lorsque certains points étaient à améliorer. Il est regrettable qu'elle ne puisse être membre du jury, mais dans mon cœur elle constitue bel et bien le 4<sup>ème</sup> membre du jury. Je tiens également à remercier mon papa, Éric, pour tout le soutien logistique apporté lors de cette thèse. N'étant pas issu du domaine médical, il ne pouvait pas m'aider sur le fond de ma thèse, néanmoins je ne compte plus le nombre de fois où il m'a apporté son aide.

Je tiens à remercier ma sœur, Ségolène, de m'avoir donné le courage nécessaire lors des derniers instants de rédaction de ma thèse. Je n'oublie pas non plus tous les moments de complicité que nous avons pu avoir ensemble. J'ai également une pensée pour Cédric et pour le petit Paul.

Je tiens à remercier mes grands-parents, Paul et Huguette, pour tous ces bons moments passés en famille. Merci à papy pour tous ces moments de pêche qui ont bien évidemment influencé la rédaction du scombrotisme.

Je tiens enfin à remercier l'élue de mon cœur, Gabrielle Noël, de partager ma vie depuis toutes ces années. Merci pour tous ces bons moments passés et à venir. Merci de m'avoir aidé à devenir l'homme que je suis aujourd'hui. Même si les mots histaminose et scombrotisme sont désormais bannis de la maison, je tiens à la remercier de m'avoir soutenu lors de la rédaction de cette thèse. Enfin, même si elle a souvent effacé mon texte en passant sur mon clavier, j'ai une pensée envers notre chat, notre thon-thon, de m'avoir soutenu tous les jours lors de la rédaction de ma thèse.

### Amis :

Merci au docteur Aurélien Anthore pour tous ces cafés interminables pendant lesquels nous refaisons le monde tout en parlant d'histaminose et de crise du système de santé en France. Je tiens également à le féliciter d'avoir gagné le concours visant à déterminer qui de nous deux soutiendrait sa thèse en premier.

Je tiens à remercier le docteur Guillaume Bellêtre pour tous ces bons moments et ces fous rires passés à la fac, notamment au « 4<sup>ème</sup> ».

Je tiens à remercier Agathe Lempereur de m'avoir soutenu lors de ces études, mais également d'avoir été présente lorsque j'en avais besoin.

Je remercie aussi Fanny Irola pour son soutien apporté lors de la rédaction de cette thèse. A ces parties endiablées de Fortnite.

Je tiens à remercier Jayson Fugen pour son soutien lors de ces études. A notre amitié qui dure depuis tant d'années.

Je tiens également à remercier Philippe Garcia pour son soutien tout au long de ces années.

Enfin, je tiens à remercier tous les copains dont je ne citerai malheureusement que le nom : Adrien, Alexis, Analivia, Auda, Emmanuel, Clément, Cyril, Emma, Florence, Julien, Manon, Marine, Louis, Quentin, Sarah.

A tous ceux dont j'ai oublié le nom, pardon par avance, je pense quand-même à vous.

### Vous :

Enfin, merci à vous lecteur de prendre la peine de vous immiscer dans l'histaminose.

**« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »**





## Liste des enseignants chercheurs

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN  
-----

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**  
ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**  
**Professeur Agnès LIARD**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

I – MEDECINE
--------------

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale

Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CHB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CHB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mme Julie <b>GUEUDRY</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie

Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HCN	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian <b>SCHWARZ</b>	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Hervé <b>TILLY</b> ( <i>surnombre</i> )	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie Maxillo-Faciale

Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HC	Rhumatologie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Najate <b>ACHAMRAH</b>	HCN	Nutrition
Mme Elodie <b>ALESSANDRI-GRADT</b>	HCN	Virologie
Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel <b>BESNIER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney <b>GILARD</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent <b>MARGUET</b>	HCN	Histologie
Mme Chloé <b>MELCHIOR</b>	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien <b>MIRANDA</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas <b>MOUREZ (détachement)</b>	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	UFR	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
M. Abdellah <b>TEBANI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie

Mr Julien **WILS**

HCN Pharmacologie

**PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mr Thierry **WABLE**

UFR Communication

Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL**

UFR Anglais

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Thomas <b>CASTANHEIRO MATIAS</b>	Chimie Organique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER</b> (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE-BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla <b>EL GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Chervin <b>HASSEL</b>	Virologie

Mme Maryline <b>LECOINTRE</b>	Physiologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy <b>RAZAKANDRAINIBE</b>	Parasitologie
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mme Caroline <b>BERTOUX</b>	Pharmacie

#### **PAU-PH**

M. Mikaël **DAOUPHARS**

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde **GUERIN** Anglais

#### **ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES**

Mme Alice <b>MOISAN</b>	Virologie
M. Henri <b>GONDÉ</b>	Pharmacie

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Soukaina <b>GUAOUA-ELJADDI</b>	Informatique
Mme Clémence <b>MEAUSOONE</b>	Toxicologie

#### **ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT**

Mme Ramla **SALHI** Pharmacognosie



<b>LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</b>
---

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)                      UFR      Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)                      UFR      Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET**    UFR      Médecine générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**                                      UFR      Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD**                                      UFR      Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH**                                      UFR      Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN**    UFR      Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia **BOURDON**    UFR      Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN**                                      UFR      Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD**    UFR      Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN**    UFR      Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie <b>PEZZINO</b>	Orthophonie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien **VALET**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*

## Table des matières

Remerciements.....	5
Liste des enseignants chercheurs.....	9
Table des matières.....	19
Liste des tableaux.....	29
Liste des figures.....	31
Glossaire.....	32
Préambule.....	35
1 – Contexte immunologique entourant l’histaminose : Mastocytose, Syndrome d’Activation Mastocytaire et Hypersensibilité à l’histamine.....	35
Partie I – Principes fondamentaux.....	37
I.1 – Connaissances actuelles fondamentales en immunologie.....	37
I.1.1 – Introduction concernant les systèmes immuns.....	37
I.1.1.1 – Un système de défense multicouche.....	37
I.1.1.2 – Du progéniteur commun à l’effecteur : les lignées myéloïdes et lymphoïdes.....	38
I.1.2 – Les différents types de cellules intéressant l’histaminose et leurs interactions .....	39
I.1.2.1 – Cellule dendritique.....	39
I.1.2.1.1 – Description des cellules dendritiques.....	39
I.1.2.1.2 – Cellule dendritique VS Antigène.....	41
I.1.2.1.2.1 – Voie utilisant le CMH-II.....	42
I.1.2.1.2.1.1 – Mécanisme d’apprêtement sur le CMH-II.....	42
I.1.2.1.2.2 – Voie utilisant le CMH-I.....	43
I.1.2.2 – Lymphocyte T.....	43
I.1.2.2.1 – Développement des lymphocytes T.....	43

I.1.2.2.1.1 – Focus sur le lymphocyte T <sub>H</sub> 2.....	44
I.1.2.2.2 – Lymphocyte T et TCR .....	45
I.1.2.3 – Lymphocyte B .....	45
I.1.2.3.1 – Développement des lymphocytes B.....	45
I.1.2.3.2 – BCR et Immunoglobulines, une même entité ?.....	46
I.1.2.3.2.1 – Découpage transversal d'une immunoglobuline : région variable et région constante .....	47
I.1.2.3.2.1.1 – Zoom sur la région variable .....	47
I.1.2.3.2.1.2 – Zoom sur la région constante.....	48
I.1.2.3.2.2 – Découpage longitudinal d'une immunoglobuline : chaînes lourdes et légères .....	49
I.1.2.3.2.3 – l'IgE au sein des différentes immunoglobulines.....	50
I.1.2.3.2.3.1 – Commutation isotypique.....	51
I.1.2.3.3 – Le plasmocyte .....	52
I.1.2.3.4 – Les lymphocytes B mémoires .....	53
I.1.2.4 – Mastocyte .....	54
I.1.2.4.1 – Description des mastocytes.....	54
I.1.2.4.2 – Les mastocytes et la réaction allergique .....	56
I.1.2.4.3 – Contenu des mastocytes .....	57
I.1.2.5 – Polynucléaire basophile.....	58
I.1.2.5.1 – Description des basophiles.....	58
I.1.2.5.2 – Rôles des basophiles.....	59
I.1.2.6 – Résumé des interactions entre les différents acteurs.....	60
I.2 – Les voies de dégranulation mastocytaire .....	61
I.2.1 – Les récepteurs de dégranulation.....	62
I.2.1.1 – Le récepteur FCεR <sub>1</sub> .....	62

I.2.1.1.1 – Structure du FCεR1 .....	62
I.2.1.1.2 – Voie allergique sensibilisante .....	63
I.2.1.2 – La famille de récepteurs MRGPR .....	64
I.2.1.2.1 – Structure des MRGPR .....	64
I.2.1.2.2 – Les MRGPR chez les rongeurs : MRGPR A-B-C--H .....	65
I.2.1.2.2.1 – MRGPRA .....	65
I.2.1.2.2.2 – MRGPRB.....	66
I.2.1.2.2.3 – MRGPRC.....	66
I.2.1.2.2.4 – MRGPRH .....	66
I.2.1.2.3 – Les MRGPR humains hMRGPR D-E-F-G : des récepteurs non liés à l'allergologie .....	66
I.2.1.2.4 – MRGPRX.....	67
I.2.1.2.4.1 – hMRGPR X-1 .....	67
I.2.1.2.4.2 – hMRGPR X-2 : nouvelle approche en allergologie. ....	69
I.2.1.2.4.2.1 – Etude du MRGPRX2 en immuno-allergologie .....	70
I.2.1.2.4.3 – hMRGPR X-3 : prolifération cellulaire.....	70
I.2.1.2.4.4 – hMRGPR X-4 : potentiel oncogène .....	71
I.3 – Physiologie de l'histamine et de ses analogues.....	71
I.3.1 – Revue de l'histamine .....	71
I.3.1.1 – Histoire de l'histamine.....	72
I.3.1.2 – L'histidine, précurseur de l'histamine .....	73
I.3.1.2.1 – Caractéristiques biochimiques et physico-chimiques .....	74
I.3.1.2.2 – Apport alimentaire .....	75
I.3.1.2.3 – Dérivés .....	75
I.3.1.3 – Production d'histamine .....	77
I.3.1.3.1 – Structure de l'histidine décarboxylase .....	77

I.3.1.3.2 – Rôles de l’histidine décarboxylase chez les bactéries .....	78
I.3.1.3.3 – Liste des bactéries à risque d’histaminoproduction .....	78
I.3.1.4 – Stockage de l’histamine.....	82
I.3.1.4.1 – Cellule entérochromaffine.....	82
I.3.1.4.2 – Neurone histaminergique.....	83
I.3.1.5 – Libération de l’histamine.....	83
I.3.1.5.1 – La dégranulation mastocytaire.....	83
I.3.1.6 – Les récepteurs de l’histamine.....	83
I.3.1.6.1 – H1R.....	84
I.3.1.6.1.1 – Localisations .....	84
I.3.1.6.1.2 – Mécanisme d’action du H1R.....	84
I.3.1.6.1.3 – Réponse physiologique du H1R.....	85
I.3.1.6.1.4 – Agonistes / antagonistes du H1R.....	85
I.3.1.6.2 – H2R.....	87
I.3.1.6.2.1 – Localisation .....	87
I.3.1.6.2.2 – Mécanisme d’action du H2R.....	87
I.3.1.6.2.3 – Réponse physiologique du H2R.....	87
I.3.1.6.2.4 – Agonistes / antagonistes du H2R.....	88
I.3.1.6.3 – H3R.....	88
I.3.1.6.3.1 – Localisation .....	88
I.3.1.6.3.2 – Mécanisme d’action du H3R.....	89
I.3.1.6.3.3 – Réponse physiologique du H3R.....	89
I.3.1.6.3.4 – Agonistes / antagonistes du H3R.....	89
I.3.1.6.4 – H4R.....	90
I.3.1.6.4.1 – Localisation .....	90
I.3.1.6.4.2 – Mécanisme d’action du H4R.....	90

I.3.1.6.4.3 – Réponse physiologique du H4R.....	90
I.3.1.6.4.4 – Agonistes / antagonistes du H4R.....	91
I.3.1.7 – Dégradation de l’histamine .....	91
I.3.1.7.1 – La Diamine Oxydase.....	91
I.3.1.7.1.1 – Structure de la DAO .....	91
I.3.1.7.1.2 – Localisation .....	92
I.3.1.7.1.3 – Effet .....	93
I.3.1.7.1.4 – Voie de dégradation médiée par la DAO.....	93
I.3.1.7.2 – L’Histamine N-méthyltransférase.....	93
I.3.1.7.2.1 – Voie de dégradation secondaire de l’histamine.....	93
I.3.1.7.2.2 – Localisation .....	94
I.3.1.7.2.3 – Effet .....	94
I.3.1.7.2.4 – Voie de dégradation médiée par la HNMT.....	94
I.3.1.7.3 – Résumé des voies de dégradation de l’histamine.....	95
I.3.2 – Autres molécules intéressant l’histaminolibération .....	96
I.3.2.1 – Les molécules présentes dans les vésicules mastocytaires.....	96
I.3.2.1.1 – La tryptase .....	96
I.3.2.1.2 – L’héparine .....	97
I.3.2.2 – Les autres amines biogènes.....	98
I.3.2.2.1 – La putrescine.....	98
I.3.2.2.2 – La cadavérine .....	99
I.3.2.2.3 – La tyramine .....	100
Partie II – Un contexte riche en dérèglements immunitaires connexes.....	103
II.1 – Le Syndrome d’Activation Mastocytaire.....	103
II.1.1 – Les différents types de syndrome d’activation mastocytaire .....	104
II.1.1.1 – Le Syndrome d’Activation Mastocytaire primaire.....	104



II.1.1.1.1 – Mastocytose .....	105
II.1.1.1.2 – Syndrome d’Activation Mastocytaire Monoclonal.....	107
II.1.1.2 – Le Syndrome d’Activation Mastocytaire secondaire.....	107
II.1.1.3 – Le Syndrome d’Activation Mastocytaire idiopathique.....	108
II.1.2 – Traitements .....	108
II.2 – L’Urticaire chronique .....	110
II.2.1 – Définition d’une urticaire .....	110
II.2.2 – Mécanismes à l’origine d’une urticaire.....	112
II.2.3 – Les Etiologies de l’urticaire.....	112
II.3 – Maladie cœliaque et non cœliaque .....	121
II.3.1 – La maladie Cœliaque .....	121
II.3.2 – La sensibilité au gluten non cœliaque.....	123
Partie III – L’histaminose .....	125
III.1 – Introduction .....	125
III.2 – Les types d’histaminose .....	125
III.2.1 – Nomenclatures de l’histaminose.....	126
III.2.2 – Type I : Scombrotisme et intoxication à l’histamine.....	128
III.2.2.1 – Scombrotisme .....	129
III.2.2.1.1 – Définition .....	129
III.2.2.1.1.1 – Lexicale .....	129
III.2.2.1.1.2 – Mécanisme à l’origine de la survenue de scombrotisme....	130
III.2.2.1.1.3 – Symptomatologie .....	131
III.2.2.1.1.4 – Epidémiologie .....	140
III.2.2.1.2 – Agents causaux .....	141
III.2.2.1.2.1 – Espèces de poisson les plus à risque de déclencher un scombrotisme .....	141

III.2.2.1.2.2 – Souches bactériennes histaminoproductrices .....	144
III.2.2.1.3 – Surveillance internationale.....	144
III.2.2.1.3.1 – Cadre législatif .....	145
III.2.2.1.3.1.1 – (CE) 852/2004 .....	145
III.2.2.1.3.1.2 – (CE) 853/2004 .....	146
III.2.2.1.3.1.3 – (UE) 2017/625.....	147
III.2.2.1.3.1.4 – (CE) 2073/2005 .....	148
III.2.2.1.3.1.5 – 2003/99/CE.....	151
III.2.2.1.3.2 – Méthode d’identification .....	151
III.2.2.1.4 – Prévenir le scombrotisme – exemple du thon .....	152
III.2.2.1.4.1 – Focus sur le thon : Pourquoi l’espèce des thons est-elle la plus souvent rencontrée lors de cas de scombrotismes ? .....	152
III.2.2.1.5 – En résumé .....	155
III.2.2.2 – Elargissement aux autres produits riches en histidine.....	156
III.2.2.2.1 – Alcools et vin rouge .....	156
III.2.2.2.1.1 – Usages et mésusages.....	156
III.2.2.2.1.2 – Les statistiques de l’alcool en France .....	157
III.2.2.2.1.3 – Taux d’histamine dans différents alcools .....	158
III.2.2.2.1.4 – Alcool et histaminose, quel lien ?.....	158
III.2.2.2.2 – Fromages et produits laitiers.....	159
III.2.2.2.2.1 – Production .....	159
III.2.2.2.2.2 – Histaminoproduction bactérienne et teneurs dans les fromages .....	160
III.2.2.2.2.3 – Etude de la littérature .....	160
III.2.2.2.2.4 – Norme et surveillance .....	162
III.2.2.2.3 – Autres substances riches en histamine .....	162

III.2.2.3 – Conclusion concernant l’intoxication histaminique .....	164
III.2.3 – Type II : Histaminolibération pathologique.....	164
III.2.3.1 – Les aliments histaminolibérateurs .....	165
III.2.3.2 – Les médicaments histaminolibérateurs .....	166
III.2.3.2.1 - Antalgiques.....	166
III.2.3.2.2 – Antibiotiques .....	166
III.2.3.2.3 – Les Produits de contraste Iodés .....	167
III.2.3.2.4 – Décontractants musculaires.....	167
III.2.3.2.5 – Traitement de l’angioœdème héréditaire.....	167
III.2.3.2.6 – Antagonistes de la LH-RH .....	168
III.2.3.2.7 – Modulation de l’hormone de croissance .....	168
III.2.3.3 – Agents infectieux .....	168
III.2.3.4 – Toxines histaminolibératrices.....	169
III.2.3.4.1 – Venins d’hyménoptères.....	169
III.2.3.4.2 – Thaumétopoéine .....	169
III.2.4 – Type III : Déficit en matériel enzymatique .....	171
III.2.4.1 - Type III-A : Déficit en Diamine Oxydase héréditaire .....	171
III.2.4.1.1 – Gène codant la Diamine Oxydase .....	171
III.2.4.2 – Type III-B : Déficit en Diamine Oxydase acquis .....	172
III.2.4.2.1 – Aigu : molécules inhibitrices de la DAO.....	172
III.2.4.2.1.1 – Médicaments .....	173
III.2.4.2.1.2 – Alimentation .....	174
III.2.4.2.2 – Chronique : Altération de la muqueuse intestinale lors des pathologies digestives .....	175
III.2.5 – Type IV : Forme combinée - discussion.....	176
III.2.5.1 – 1 <sup>ère</sup> réflexion : Combinaison des facteurs de risque.....	176

III.2.5.2 – 2ème réflexion : Polymorphisme génétique des autres éléments de la chaîne de l’histamine.....	177
III.3 – Histaminose : Pathologie (82).....	179
III.3.1 – Dermatologie.....	179
III.3.2 – Gastro-entérologie .....	179
III.3.3 – Système circulatoire et cardiologie.....	180
III.3.4 – Système respiratoire .....	180
III.3.5 – Système nerveux .....	181
III.4 – Histaminose : Diagnostic.....	181
III.5 – Les traitements de l’allergie et de l’histaminose .....	186
III.5.1 – Traitement d’un choc anaphylactique .....	186
III.5.2 – Traitement de fond de l’allergie.....	187
III.5.2.1 – Eviction de l’allergène .....	187
III.5.2.2 – Les antihistaminiques .....	188
III.5.2.3 – Les corticoïdes .....	188
III.5.2.4 – Les antileucotriènes.....	189
III.5.2.5 – L’omalizumab.....	189
III.5.2.6 – Le cromoglycate de sodium.....	189
III.5.3 – Traitements spécifiques à l’histaminose.....	189
III.5.3.1 – Diète pauvre en histamine .....	189
III.5.3.2 – Supplémentation en Diamine oxydase.....	190
III.5.3.2.1 – Focus sur la production de diamine oxydase .....	191
III.5.3.2.1.1 – Cadre légal de l’extrait protéique de porc .....	191
III.5.3.2.1.2 – Critères physicochimiques et microbiologiques appliqués à l’extrait de rein de porc (DAO) .....	192
III.5.3.2.2 – Etudes traitant de l’efficacité de la complémentation en DAO .....	193

Partie IV – Conclusion.....	195
Bibliographie.....	196
Annexes .....	214
SERMENT DE GALIEN .....	221

## Liste des tableaux

[Tableau 1](#) - Principaux gènes codant les Immunoglobulines et leurs fonctions

[Tableau 2](#) - Classification des réactions anaphylactiques selon Ring et Mesmmer

[Tableau 3](#) - Résumé des principaux types de MRGPR chez l'homme

[Tableau 4](#) - Liste d'aliments riches en histidine

[Tableau 5](#) - Liste des bactéries histaminoproductrices selon la littérature

[Tableau 6](#) - Classification des pathologies au sein du syndrome d'activation mastocytaire

[Tableau 7](#) - Liste des 3 critères à remplir impérativement pour poser un diagnostic de MCAS

[Tableau 8](#) - Critères majeurs et critères mineurs nécessaires pour poser un diagnostic de mastocytose systémique

[Tableau 9](#) - Symptômes de la mastocytose cutanée et systémique

[Tableau 10](#) - Résumé des principales étiologies des urticaires

[Tableau 11](#) - Classification de l'histaminose

[Tableau 12](#) - Symptômes relevés dans l'étude rétrospective de Bartholomew de 1987 traitant du scombrotisme

[Tableau 13](#) - Symptômes relevés dans la publication de Taylor de 1989 traitant de scombrotisme

[Tableau 14](#) - Symptômes relevés par l'étude du cas de scombrotisme chez des soldats publiée dans le Bulletin Epidémiologie Hebdomadaire

[Tableau 15](#) - Symptômes mentionnés dans la fiche de danger biologique dédiée à l'histamine publiée sur le site de l'ANSES

[Tableau 16](#) - Symptômes associés au scombrotisme mentionnés sur le site de la SMFU, classés et adaptés sous forme de tableau

[Tableau 17](#) - Mise en évidence de la relation dose-effet de l'histamine publiée dans Histamine and Histamine Intolerance

[Tableau 18](#) - Classification du risque lié à l'exposition en histamine en fonction de la concentration en histamine contenue dans le poisson contaminé, chez l'homme

[Tableau 19](#) - Effets les plus susceptibles de survenir lors d'un scombrotisme après métanalyse des cas rapportés dans la littérature scientifique

[Tableau 20](#) - Liste des principales espèces de poissons riches en histidine

[Tableau 21](#) - Résumé des normes européennes concernant la teneur en histamine maximale autorisée dans les produits de la pêche

[Tableau 22](#) - Résumé des situations possibles définissant le plan d'échantillonnage à 3 classes

[Tableau 23](#) - Taux d'histamine attendus selon l'alcool choisi

[Tableau 24](#) - Taux d'histamine attendu dans les fromages

[Tableau 25](#) - Liste d'aliments riches en histamine

[Tableau 26](#) - Liste des aliments identifiés comme histaminolibérateurs

[Tableau 27](#) - Liste résumant les principales SNP non synonymes affectant la DAO

[Tableau 28](#) - Résumé des molécules inhibitrices de la diamine oxydase, ainsi que le statut de leur commercialisation sur le marché Français

[Tableau 29](#) - Liste des principales SNP retrouvées au sein de l'histidine décarboxylase, du H1R, du H2R, du H4R et enfin au sein de la HNMT

[Tableau 30](#) - Analyse des études visant à améliorer les symptômes de patients atteints d'histaminose au moyen d'une supplémentation en DAO

[Tableau 31 \(Annexe 1\)](#) - Résumé des symptômes liés au scombrotisme, mise en évidence d'un plus probable effet commun et comparaison avec les effets observés lors d'une intolérance à l'histamine

## Liste des figures

[Figure 1](#) – Représentation schématique d'une immunoglobuline E

[Figure 2](#) – Figure empruntée montrant les récepteurs mastocytaires

[Figure 3](#) – Réaction de Curtius

[Figure 4](#) – Structure chimique de la L-histidine

[Figure 5](#) – Structure chimique de l'ergothionéine

[Figure 6](#) – Structure chimique de la carnosine

[Figure 7](#) – Structure chimique de l'ansérine

[Figure 8](#) – Formation de l'histamine par décarboxylation

[Figure 9](#) – Voies de dégradation de l'histamine

[Figure 10](#) – Structure de la putrescine

[Figure 11](#) – Structure de la cadavérine

[Figure 12](#) – Structure de la tyramine

[Figure 13](#) – Mécanismes à l'origine de la survenue d'une histaminose

[Figure 14](#) – Température musculaire chez le thon rouge de l'Atlantique

[Figure 15](#) - Arbre diagnostique de l'histaminose

[Figure 16 – Annexe 2](#) - Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence



## Glossaire

<b>ADGER2</b> :	Adhesin G protein-coupled receptor E2
<b>AINS</b> :	Anti-inflammatoire non stéroïdien
<b>Anses</b> :	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
<b>BCR</b> :	B-Cell Receptor
<b>CAO</b> :	Copper amine oxidase
<b>CCR2</b> :	C-C Chemokine Receptor Type 2
<b>CCL2</b> :	CCR2 Agonist Chemokine Ligand 2
<b>cDc</b> :	Cellule dendritique conventionnelle
<b>CDR</b> :	Complementary-Determining Regions
<b>CHO</b> :	Chinese Hamster Ovary Cells
<b>CMH</b> :	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
<b>CPA</b> :	Cellule Présentatrice de l'Antigène
<b>CysLT1</b> :	Récepteur cystéiné de type 1
<b>DAG</b> :	Diacylglycérol
<b>DAO</b> :	Diamine Oxydase
<b>DC-SIGN</b> :	Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin
<b>DDASS</b> :	Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales
<b>EFSA</b> :	European Food Safety Authority
<b>EGR1</b> :	Early Growth Response Protein 1
<b>ERK1/2</b> :	Extracellular Signal-Regulated Kinase
<b>FAO</b> :	Food and Agriculture Organization of the United Nations
<b>FcR</b> :	Récepteur au Fragment Constant
<b>FcγR</b> :	Récepteur au Fragment Constant des IgG
<b>FcεRI</b> :	Récepteur au Fragment Constant des IgE
<b>FEDIA</b> :	Food-dependent exercise-induced anaphylaxis
<b>FR</b> :	Framework Region
<b>GALT</b> :	Gut-Associated Lymphoid Tissues
<b>HACCP</b> :	Hazard Analysis Critical Control Point
<b>Hdcp</b> :	Histidine/histamine antiporter
<b>H1 = H1R</b> :	Récepteur H1 à l'histamine
<b>H2 = H2R</b> :	Récepteur H2 à l'histamine
<b>H3 = H3R</b> :	Récepteur H3 à l'histamine
<b>H4 = H4R</b> :	Récepteur H4 à l'histamine
<b>HDC</b> :	Histidine Decarboxylase
<b>HEK293</b> :	Human Embryonic Kidney Cells 293
<b>HL</b> :	Histaminolibérateur
<b>HMW-Gs</b> :	High Molecular Weight Glutenin subunit
<b>HNMT</b> :	Histamine N-méthyltransférase
<b>IFN-α</b> :	Interféron α
<b>IDAO</b> :	Inhibiteur de Diamine Oxydase
<b>Ig</b> :	Immunoglobuline
<b>IM</b> :	Intramusculaire
<b>IP3</b> :	Inositol triphosphate

IPP :	Inhibiteur de la Pompe à Protons
ITAM :	Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif
IV :	Intraveineux
<b>MCAS :</b>	Mast Cell Activation Syndrome
MCT :	Mastocytes muqueux
MCTC :	Mastocytes séreux
MRGPR :	MAS-Related G Protein-coupled Receptors
<b>NCGS :</b>	Non-Celiac Gluten Sensitivity
NFAT:	Nuclear Factor of Activated T-cells
NLRP3 :	NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3
NMBA :	NeuroMuscular Blocking Agent
<b>OMS :</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>P70S6K :</b>	Ribosomal protein S6 kinase beta-1
PAF :	Platelet Activating Factor
PAMP :	Pathogen-Associated Molecular Pattern
pDC :	Cellules Dendritiques Plasmocytoïdes
PIP2 :	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate
PLC :	Phospholipases C
PKC :	Phosphokinases C
PTX :	Toxine pertussique
<b>RCPG :</b>	Récepteur Couplé aux Protéines G
<b>SC :</b>	Sous-cutané
SNP :	Single-Nucleotide Polymorphism
SFP :	Scombroid Fish Poisoning
STAT6 :	Signal Transducer and Activator of Transcription 6
<b>T<sub>1/2</sub> :</b>	Demi-vie
TCR :	T-Cell Receptor
TIAC :	Toxi-Infection Alimentaire Collective
TPQ :	2,4,5-trihydroxyphenylalanine quinone
TRP :	Transient Receptor Potential
TyrP :	Transporteur de la tyramine
<b>WDEIA :</b>	Wheat-dependant Exercice-Induced
WHO :	World Health Organization
<b>XPB1 :</b>	X-box Binding Protein 1
<b>YLD :</b>	Years Lived with Disability
YLL :	Years of life lost



## Préambule

### **1 – Contexte immunologique entourant l’histaminose : Mastocytose, Syndrome d’Activation Mastocytaire et Hypersensibilité à l’histamine.**

Avant de commencer ce travail sur l’histaminose et d’étudier pas à pas ce qui a conduit à déterminer cette maladie comme telle, il convient tout d’abord de la situer dans un contexte de maladies immuno-allergologiques connexes déjà riche.

L’histaminose ou intolérance à l’histamine est une maladie récemment découverte (les premières études traitant du sujet datent de 1987), principalement en dehors de la France, et qui est également nommée dans la littérature étrangère sous le terme de « Histamine Intolerance » ou « HIT » ou « HIS » ou parfois sous le terme de « Histaminosis ». Bien qu’elle fasse l’objet d’une analyse approfondie dans la partie III de cette thèse, l’histaminose peut s’expliquer brièvement comme une dyshistaminémie pathologique multifactorielle, transitoire ou non, pouvant conduire à des réactions anaphylactiques non sensibilisantes non allergiques. Le terme “histaminose” sera donc préféré à celui « d’intolérance à l’histamine » afin de souligner la notion fondamentale de seuil qui régit cette maladie, désignée par l’emploi du suffixe “ose”, suffixe couramment appliqué en toxicologie. En effet, l’histaminose est une intoxication immuno-allergique qui peut être grave, voire mortelle dans certains cas, comme en témoignent les premiers cas d’histaminose liés au scombrotisme ayant été décrits il y a de nombreuses années (1). L’histaminose s’appuie par ailleurs sur une composante multifactorielle qui la rend particulièrement difficile à mettre en exergue pour quiconque n’ayant pas étudié ses composantes. Or c’est bien le problème de ce mal, car il s’agit d’une maladie souvent effleurée mais jamais pointée du doigt, ce qui explique la totale méconnaissance quant à sa prévalence dans la population. En effet bien qu’on puisse parfois estimer la prévalence des réactions anaphylactiques idiopathiques à 35% (2), on évalue plus souvent la

prévalence dans la population de l'histaminose (composante des réactions anaphylactiques idiopathiques) autour de 1% (3). Néanmoins nous pouvons d'ores et déjà pointer du doigt le sous-diagnostic, et donc la très probable sous-évaluation de la prévalence réelle de ces pathologies dans la société. Tous ces points seront par ailleurs revus en détail dans la troisième et dernière partie de cette thèse dédiée à l'histaminose.

La dégranulation mastocytaire, processus par lequel s'enclenche une histaminolibération, peut-être le facteur amorçant une histaminose. La dégranulation mastocytaire est un processus physiologique pouvant faire l'objet de dérèglements et ainsi devenir pathologique, comme ça peut être le cas lors des différents syndromes d'activation mastocytaire.

## **Partie I – Principes fondamentaux**

Avant de débiter la description de l'histaminose, maladie toxico-allergologique, il semblait nécessaire de rappeler les bases fondamentales de l'immunologie et physiopathologique de l'allergologie.

### **I.1 – Connaissances actuelles fondamentales en immunologie**

#### **I.1.1 – Introduction concernant les systèmes immuns**

Le système immunitaire est un organe mobile mis en place par l'organisme pour repérer, analyser et se protéger vis-à-vis de tout mécanisme indésirable au bon fonctionnement des autres organes, que ce soit dans le cas d'infection (bactérie, virus, parasites...) ou bien lors de troubles endogènes particuliers. C'est un système qui nécessite d'être adaptatif afin de pouvoir lutter efficacement contre des situations jusqu'à présent inconnues, mais il se doit également d'être adaptatif afin de développer une tolérance à l'égard de situations reconnues comme bénignes pour ne pas épuiser l'organisme (mise en place d'une tolérance vis-à-vis de la flore commensale par exemple). Cette faculté d'adaptation du système immunitaire peut cependant dysfonctionner et donner lieu à des réactions immunes à l'encontre de molécules autrefois tolérées comme c'est le cas lors de l'acquisition de nouvelles allergies.

##### **I.1.1.1 – Un système de défense multicouche**

Il est possible de classer le système immunitaire en 2 types : le système immunitaire inné dont le rôle est d'apporter une réponse spontanée et rapide (de l'ordre de quelques

minutes) et le système immunitaire acquis ou adaptatif dont le rôle est quant à lui d'apporter une réponse plus tardive (quelques heures à quelques jours), mais également plus précise et efficace que celle du système immunitaire inné (4).

Le système immunitaire inné débute au niveau des barrières anatomiques telles que la peau, la muqueuse orale, l'épithélium respiratoire et le tube digestif. Tout élément pouvant traverser ces barrières anatomiques fera ensuite l'objet d'un contrôle par les couches suivantes du système immunitaire.

Après les barrières anatomiques viennent ensuite les protéines préformées (comme les protéines du complément, les protéines antimicrobiennes) mais également le système de complément qui a pour objectif de permettre l'opsonisation des pathogènes, c'est-à-dire de faciliter la phagocytose du pathogène. Les phagocytes vont ainsi « avaler » (absorber) les pathogènes avant de les lyser. Cette lyse sera suivie par la libération de fragments antigéniques qui seront utilisés par l'organisme pour activer l'immunité adaptative (5).

Enfin, à la suite du système immunitaire inné pourra être développé une réponse par le système immunitaire adaptatif dont le rôle sera d'apporter une réponse précise, efficace et spécifique de l'antigène. Le système immunitaire adaptatif demande cependant plus de temps que le système immunitaire inné pour être pleinement opérationnel à l'égard d'un pathogène.

### I.1.1.2 – Du progéniteur commun à l'effecteur : les lignées myéloïdes et lymphoïdes

Le système immunitaire est constitué de protéines mais également de cellules, dont le précurseur est issu de la moelle osseuse et commun à tous les éléments sanguins (cellules immunitaires mais également globules rouges et plaquettes). Ce précurseur commun, dont la capacité de différenciation est totipotente (capacité à se transformer en tous les éléments du sang) est appelé cellule souche hématopoïétique et est localisé dans la moelle osseuse. La cellule souche hématopoïétique va tout d'abord se transformer en progéniteur

lymphoïde commun qui donnera la lignée lymphoïde ; mais également en progéniteur myéloïde commun qui donnera la lignée myéloïde.

La lignée lymphoïde est donc composée à partir du progéniteur lymphoïde commun qui possède la faculté de se transformer en Lymphocyte B (qui, une fois activé, se transformera à son tour en plasmocyte, cellule relarguant des anticorps), en Lymphocyte T, ou bien encore en cellule Natural Killer et en cellule lymphoïde innée.

La lignée myéloïde va quant à elle pouvoir se transformer à partir du progéniteur myéloïde commun en cellule dendritique immature, puis en cellule dendritique mature. Il existe une autre voie de transformation existant à partir de ce progéniteur myéloïde commun qui va aboutir à un progéniteur des mégacaryocytes et des érythrocytes (donnant in fine des érythrocytes ou globules rouges mais également des plaquettes) et un progéniteur des granulocytes et des macrophages qui donnera des polynucléaires neutrophiles, des polynucléaires éosinophiles, les polynucléaires basophiles, les mastocytes et les monocytes pouvant se différencier en macrophages (4).

## **I.1.2 – Les différents types de cellules intéressant**

### **l’histaminose et leurs interactions**

Dans cette partie, nous allons traiter des cellules intervenant lors des réactions allergiques IgE-médiées.

#### **I.1.2.1 – Cellule dendritique**

##### **I.1.2.1.1 – Description des cellules dendritiques**

Les cellules dendritiques appartiennent à la famille des phagocytes et sont des cellules qui prennent leur origine à la fois dans la lignée myéloïde et dans la lignée lymphoïde, leur donnant ainsi différents sous-types et différentes fonctions.



Le premier sous-type cellulaire correspond aux cellules dendritiques conventionnelles (=cDC). Ces cDC sont également divisées en cellules dendritiques lymphoïdes résidentes conventionnelles d'une part, d'autre part par les cellules dendritiques migratoires formées à leur tour par les cellules dendritiques migratoires interstitielles et par les cellules dendritiques migratoires de Langerhans. Les cDC prennent leur origine d'une part du progéniteur myéloïde commun et d'autre part d'un progéniteur commun aux cellules dendritiques et aux monocytes (MDP) devenant soit monocyte, soit progéniteur commun des cellules dendritiques (CDP), puis cellule pré-dendritique (pré-DC). Le pré-DC donnera naissance aux cellules dendritiques lymphoïdes conventionnelles, aux cellules dendritiques migratoires interstitielles ou aux cellules dendritiques migratoires de Langerhans. Le monocyte sera lui à l'origine des cellules dendritiques migratoires interstitielles et des cellules dendritiques migratoires de Langerhans, notamment. Le rôle des cDC est la présentation antigénique. Les cDC vont ainsi capter des microbes circulants et les ingérer par un processus appelé macropinocytose qui est un processus de capture non spécifique. Les pathogènes ainsi captés vont être phagocytés et transformés en antigènes qui seront ensuite adressés à la surface des cellules dendritiques afin d'être reconnus par des lymphocytes T. Ces cellules ont pour rôle de réaliser un pont entre l'immunité innée dont elles font parties et l'immunité adaptative qu'elles activent. Ce type de cellule est particulièrement présent dans les tissus servant de barrière comme les poumons, les intestins ou bien la peau. On les retrouve également dans la plupart des organes solides comme les reins ou le cœur.

Le second sous-type cellulaire est représenté par les cellules dendritiques plasmocytoïdes (pDC). Ces cellules montrent également une double origine, provenant d'une part de la différenciation de la cellule souche hématopoïétique en progéniteur commun lymphoïde (CLP) se différenciant en pDC; d'autre part via la différenciation de cette même cellule souche hématopoïétique en un progéniteur commun aux cellules dendritiques et aux monocytes (MDP) devenant à son tour progéniteur commun des cellules dendritiques (CDP) (6). Après activation, ces cellules dendritiques plasmocytoïdes seront productrices de cytokines comme l'interféron  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) au sein du groupe des interféron I. l'IFN- $\alpha$  possède des propriétés antivirales, mais aussi la propriété d'augmenter l'expression des CMH de classe I sur tous les types cellulaires (7).

Enfin, en dépit de ces deux types de cellules dendritiques, on notera que l'origine de ces dernières reste majoritairement issue du progéniteur commun myéloïde. Après leur production, les cellules dendritiques vont sortir de la moelle pour aller migrer dans les tissus de l'organisme au moyen du sang. Après leur activation, ils retourneront dans un ganglion lymphatique de drainage.

#### **I.1.2.1.2 – Cellule dendritique VS Antigène**

Avant de déclencher une réaction allergique, la première étape va être d'aller activer le système immunitaire inné. Nous avons déjà énuméré les différents types de cellules dendritiques précédemment et ne reviendront pas sur leur nomenclature.

Après leur différenciation, les cellules dendritiques vont jouer le rôle de senseur dans l'organisme en se plaçant préférentiellement dans les zones barrières en contact avec l'extérieur : muqueuse pulmonaire, intestinale et peau. Les cellules dendritiques sont des phagocytes, c'est-à-dire qu'il s'agit de cellules ingérant des éléments par phagocytose. Les cellules dendritiques sont d'ailleurs très actives dans ce rôle et réalisent cette opération au moyen de récepteurs du complément, de récepteurs des fragments constants des anticorps, des lectines de type C comme le récepteur du mannose, la langerine, la Dectine-1, le DEC 205 ou même DC-SIGN (Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin). Les cellules dendritiques conventionnelles vont être en mesure de réaliser la reconnaissance et la fixation des N-glycanes riches en mannose qui est un PAMP (= Pathogen-Associated Molecular Pattern) retrouvé couramment chez les virus, bactéries et champignons, au moyen des récepteurs DC-SIGN. Ces fixations spécifiques dépendent ainsi d'un récepteur et constituent la phagocytose. Enfin, les cellules dendritiques vont également pouvoir ingérer de façon non spécifique des antigènes via la macropinocytose. Cette macropinocytose s'effectue en ingérant de grandes quantités de liquide environnant la cellule dendritique, y compris de potentiels agents pathogènes. Lors de la macropinocytose, des antigènes (comme des peptides viraux) résultant de cellules lysées peuvent ainsi être captés, permettant à la cellule dendritique de capter du matériel qui n'aurait pas été capté en temps normal par la cellule (par exemple un virus n'infectant pas

les cellules dendritiques). L'utilisation conjointe de la phagocytose et de la macropinocytose permet donc à la cellule de capter et de détecter la plupart des agents pathogènes, qu'il s'agisse de bactéries, virus, champignons ou même de parasites.

Une fois internalisés, les pathogènes vont être apprêtés et présentés aux lymphocytes T. Il existe deux voies différentes concernant l'apprêtement des antigènes.

#### I.1.2.1.2.1 – Voie utilisant le CMH-II

La première voie d'apprêtement passe par le CMH-II. Lorsqu'une bactérie est phagocytée par une cellule dendritique d'une part, ou bien lorsque des bactéries extracellulaires, des antigènes ou des particules virales sont ingérées par macropinocytose, ces éléments sont adressés sur le CMH-II afin d'aller activer de lymphocytes T CD4+. L'apprêtement sur le CMH-II est un élément constituant un maillon clé de la chaîne de l'allergologie.

##### I.1.2.1.2.1.1 – Mécanisme d'apprêtement sur le CMH-II

Lorsqu'un élément pathogène est ingéré par macropinocytose ou par phagocytose, il va être internalisé dans la cellule au moyen d'endosomes, des vésicules séparant le contenu intra-vésiculaire de l'intérieur de la cellule par une couche lipidique à sa surface. Cette internalisation dans des endosomes est également valable s'il s'agit de bactérie ou de parasite ayant infecté la cellule dendritique dans le but de se reproduire, ou même d'éléments liés à l'autophagie.

Ces endosomes vont aller fusionner avec des lysosomes possédant des protéases fonctionnant à pH acide (cathepsines, asparagine endopeptidase) qui dégraderont les antigènes en fragment peptidiques. En parallèle, des molécules du CMH-II nouvellement produites au sein du réticulum endoplasmique vont migrer vers la surface cellulaire au moyen d'endosomes sortants afin d'aller rencontrer ces lysosomes. Lors de cette rencontre les membranes plasmiques des vésicules vont venir fusionner et le CMH-II va pouvoir entrer

en contact avec les peptides antigéniques néoformés. Puis les CMH-II vont venir quitter l'endosome pour rejoindre la surface de la cellule (8).

#### I.1.2.1.2.2 – Voie utilisant le CMH-I

La seconde voie d'apprêtement passe par le CMH-I. Dans cette situation, un virus peut tout à fait avoir intégré le cytosol d'une cellule dendritique par lui-même comme c'est le cas lors d'une infection. Le virus synthétisera des protéines virales qui seront dégradées en peptides par l'immunoprotéasome. Ces peptides seront ensuite adressés sur des molécules de CMH-I dans le but d'aller déclencher l'immunité cytotoxique au moyen de l'activation des lymphocytes T CD8<sup>+</sup>. Les processus d'ingestion de virus au moyen de la phagocytose ou de la macropinocytose peuvent également aboutir à un apprêtement sur le CMH-I.

Par ailleurs, une cellule dendritique circulante entrant dans le ganglion de drainage va pouvoir transférer ses antigènes captés à une autre cellule dendritique, cette fois-ci résidente du ganglion, afin de permettre à son tour l'activation des lymphocytes T CD8<sup>+</sup> au moyen des CMH-I comme nous venons de le voir.

### I.1.2.2 – Lymphocyte T

#### I.1.2.2.1 – Développement des lymphocytes T

Le lymphocyte T est une cellule de la lignée lymphoïde, issue de la différenciation d'une cellule souche hématopoïétique pluripotente en progéniteur lymphoïde commun (4). Ce progéniteur lymphoïde commun va se différencier en cellule pro-T qui migrera de la moelle osseuse vers le thymus après avoir subi l'action de facteurs de transcription favorisant l'expression de gènes permettant le réarrangement des récepteurs des lymphocytes T. Une fois ces gènes activés, les précurseurs des lymphocytes T vont se différencier et entrer dans une phase de prolifération dans le thymus jusqu'à devenir des cellules T matures. On

estime que seulement 2 à 4% des lymphocytes T produits chaque jour sortent du thymus, le reste des cellules étant détruit par apoptose.

Dans le thymus, les précurseurs des lymphocytes T vont ainsi subir des réarrangements sur leur récepteur T, créant une lignée de cellule T  $\alpha:\beta$  et une lignée de cellules T  $\gamma:\delta$ . La lignée T  $\alpha:\beta$  est celle qui nous intéresse car elle exprimera tout d'abord des molécules coréceptrices  $CD4^+$  et  $CD8^+$ , leur permettant de devenir des thymocytes doubles positifs. Ces thymocytes doubles positifs vont ensuite cesser d'exprimer l'une de ces molécules coréceptrices et devenir des thymocytes simples positifs  $CD4^+CD8^-$  ou des thymocytes simples positifs  $CD4^-CD8^+$ . Un ensemble de réarrangements et de sélections positives et négatives opèrent avant d'obtenir des lymphocytes T  $CD4^+$  et des lymphocytes T  $CD8^+$  (9).

Retenons néanmoins que les cellules T  $CD4^+$  réagissent avec le CMH-II tandis que les cellules T  $CD8^+$  réagissent avec le CMH-I.

Enfin, lors de leur sensibilisation, les lymphocytes T  $CD4$  naïfs vont avoir la possibilité de se spécialiser en lymphocytes  $T_H1$ ,  $T_H2$ ,  $T_H17$ ,  $T_{FH}$  ou  $iT_{reg}$ , en fonction de l'environnement cytokinique. Dans le cadre de l'histaminose, nous allons nous concentrer sur les lymphocytes  $T_H2$ .

#### I.1.2.2.1.1 – Focus sur le lymphocyte $T_H2$

Les lymphocytes  $T_H2$  sont des lymphocytes T  $CD4^+$  s'étant orientés vers la voie  $T_H2$ . Cette orientation nécessite la présence d'IL-4, qui peut être libérée par les éosinophiles, les basophiles, les cellules dendritiques et les mastocytes environnants. Lorsqu'un lymphocyte T  $CD4^+$  activé (après la présentation antigénique effectuée par une cellule dendritique par exemple) rencontre la cytokine IL4 par fixation sur son récepteur, il va alors activer STAT6 (Signal Transducer and Activator of Transcription 6 = Signal transducteur et activateur de transcription 6) dans le but d'activer GATA3. Dans cette situation, GATA3 va activer les gènes codant pour les cytokines IL-4 et IL-13. La production d'IL-4 permettant à la fois de maintenir le lymphocyte dans la voie  $T_H2$  (10), mais également de permettre la commutation de classe des lymphocytes B vers la production d'IgE (11).

Enfin, le rôle du lymphocyte  $T_H2$  est de participer à la lutte contre les infections par des parasites extracellulaires (comme les helminthes) en favorisant les réactions des éosinophiles, des mastocytes et lymphocytes B, et en favorisant la production d'IgE via la commutation de classe des lymphocytes B. Cette orientation des lymphocytes B a néanmoins des conséquences néfastes puisque l'IgE est également responsable de la mise en place des réactions allergiques par le biais de l'activation des mastocytes.

#### **I.1.2.2.2 – Lymphocyte T et TCR**

Les lymphocytes T sont des cellules de la lignée lymphoïde présentant un récepteur membranaire nommé TCR (T-Cell Receptor) se présentant sous la forme d'un hétérodimère comportant deux chaînes polypeptidiques distinctes  $\alpha$  et  $\beta$ . La structure et la fonction des TCR ressemble au fragment Fab d'un BCR. Notons qu'il existe également une variante du TCR donnant une population non classique de lymphocytes T nommée lymphocytes T  $\gamma:\delta$ , formés d'un hétérodimère composé de deux chaînes  $\gamma$  et  $\delta$  à la place des chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  (7,8).

#### **I.1.2.3 – Lymphocyte B**

##### **I.1.2.3.1 – Développement des lymphocytes B**

A l'instar du lymphocyte T, le lymphocyte B est une cellule de la lignée lymphoïde, naissant de la différenciation d'une cellule souche hématopoïétique pluripotente devenant progéniteur lymphoïde commun. Les précurseurs des lymphocytes B vont subir un ensemble de maturations leur permettant de devenir des lymphocytes B.

### I.1.2.3.2 – BCR et Immunoglobulines, une même entité ?

Les Immunoglobulines sont des structures protéiques que l'on retrouve fixées à la surface des lymphocytes B, formant le récepteur des lymphocytes B désigné sous le terme de BCR (B-Cell Receptor). Lors de la différenciation des lymphocytes B en plasmocyte, on retrouvera une sécrétion d'immunoglobulines de même spécificité antigénique que celle du BCR, à la différence près que ces immunoglobulines seront nommées anticorps et exerceront un rôle de protéines circulantes. Il est ainsi important de noter la très forte homologie structurale qui existe entre les immunoglobulines et les anticorps, qui ne présenteront pour seule différence qu'une petite portion de leur extrémité carboxyterminale. La partie carboxyterminale des immunoglobulines possède la propriété d'être hydrophile ou hydrophobe selon que l'on soit en présence d'une immunoglobuline composant un BCR (hydrophobie permettant la fixation du BCR dans la membrane), ou bien en présence d'une immunoglobuline retrouvée dans les anticorps (hydrophilie permettant leur sécrétion). Bien qu'il s'agisse d'un raccourci, on peut dès lors étudier indifféremment les immunoglobulines selon que l'on soit au sein du BCR ou au sein d'un anticorps, à condition de mettre de côté la variation du caractère hydrophile/hydrophobe porté par la portion carboxyterminale de ces protéines. Dans tous les cas, l'objectif des immunoglobulines sera la fixation spécifique d'un antigène donné. La sécrétion des anticorps a pour objet de leur permettre de se fixer et d'aller neutraliser l'antigène reconnu, mais également de recruter des cellules spécialisées dans le but de détruire cet antigène.

Lorsque l'on souhaite étudier les immunoglobulines, il est intéressant de les appréhender selon les deux « sens » que sont le « sens longitudinal » et le « sens transversal ». Le « sens longitudinal » découpe l'immunoglobuline en deux parties nommées chaînes légères et chaînes lourdes, tandis que le « sens transversal » découpe l'immunoglobuline en région constante et en région variable. Je recommande au lecteur de se référer à la [figure 1](#) pendant la lecture des prochains paragraphes afin de mieux se représenter les différents sens de découpage d'une immunoglobuline, mais également pour plus facilement visualiser les éléments constituant une immunoglobuline (IgE).

### I.1.2.3.2.1 – Découpage transversal d'une immunoglobuline : région variable et région constante

Lorsqu'on regarde tout d'abord une immunoglobuline selon le « sens transversal », on observe un découpage des immunoglobulines d'un point de vue fonctionnel en deux zones distinctes.

#### I.1.2.3.2.1.1 – Zoom sur la région variable

Tout d'abord, on note une première zone nommée région variable, ayant pour objet la fixation des antigènes. Cette région est nommée variable car elle varie d'une immunoglobuline à une autre de sorte à être unique pour chaque immunoglobuline formée. Cette propriété rendant unique chaque immunoglobuline est permise par la très forte variabilité des premiers acides-aminés retrouvés au sein de cette région variable, dans des régions dites hypervariables, du côté aminoterminal de l'immunoglobuline. La région variable d'une immunoglobuline est constituée de feuillets  $\beta$  et de boucles. Les feuillets  $\beta$  sont nommés Framework Region (= Régions Cadres) et existent au nombre de quatre sur chaque chaîne légère et sur chaque chaîne lourde : FR1, FR2, FR3 et FR4. Ces Régions Cadres ont pour objectif de maintenir en place la conformation de la région variable, c'est pourquoi, au sein de ces régions hypervariables, les feuillets  $\beta$  présenteront une variabilité plus limitée que celle des boucles. Enfin, ces feuillets  $\beta$  se présentent de façon empilée à la manière d'une mille-feuille, du côté le plus proche de la région constante.

A côté des régions cadres se trouvent les boucles. Les boucles sont exposées du côté le plus externe du récepteur (coté aminoterminal) et sont encadrées par les régions cadres. On retrouve trois boucles par chaînes (légères et lourdes) nommées régions hypervariables, dont le nom est lié à la très forte variabilité de leur séquence en acides aminés : HV1, HV2 et HV3. Par ailleurs, les boucles des régions hypervariables vont former des structures complémentaires de l'antigène déterminant les sites de liaison à l'antigène de l'immunoglobuline. Cette propriété de complémentarité vis-à-vis des antigènes amène



à désigner également les régions hypervariables par le terme de Complementary-Determining Regions ou CDR (Régions déterminant la complémentarité). C'est ainsi que HV1, HV2 et HV3 seront respectivement renommées CDR1, CDR2 et CDR3. Enfin, comme nous l'évoquions plus tôt, les chaînes lourdes et les chaînes légères possèdent des CDR (CDR1H, CDR2H et CDR3H pour la chaîne lourde et CDR1L, CDR2L et CDR3L pour les chaînes légères). Les CDR des chaînes légères et les CDR des chaînes lourdes vont s'associer de façon à former un site de fixation à l'antigène qui va être à l'origine de la spécificité antigénique propre à chaque immunoglobuline formée. Cette spécificité antigénique est liée à des réarrangements géniques au niveau des régions VDJ opérant au cours de la différenciation des lymphocytes B. Chaque lymphocyte B va donc produire une immunoglobuline qui sera répétée dans chacun de ses BCR produits. Cependant d'un lymphocyte B à un autre, le BCR sera unique, rendant chaque lymphocyte B unique. L'ensemble des immunoglobulines formé constitue ce que l'on appelle répertoire immunologique.

#### [I.1.2.3.2.1.2 – Zoom sur la région constante](#)

En complément de la région variable que nous venons de détailler, il existe une région constante dont la caractéristique est d'être très peu variable d'une immunoglobuline (Ig) à une autre. Cette constance permet aux immunoglobulines d'être reconnues par le plus grand nombre de cellules possédant un récepteur nommé récepteur au fragment constant (FcR) comme les cellules dendritiques, les macrophages, les basophiles ou les mastocytes... Ceci permettra d'engager une réponse effectrice de la part du système immunitaire adaptatif. Il existe différentes sous-classes de récepteurs FcR, néanmoins le récepteur intéressant notre travail sur l'histaminose est le sous-type FcεRI porté notamment par les mastocytes et les basophiles, que nous étudieront plus tard.

Bien que l'on nomme région constante cette partie des immunoglobulines, il existe néanmoins de faibles variations au sein de ces régions constantes, permettant la formation de cinq types de régions constantes distantes et formant ce que l'on appelle des isotypes immunoglobuliniques. L'isotypie se définit comme étant le « Caractère de composés

cristallisés différents, qui présentent des arrangements identiques de leurs atomes, d'où il résulte certaines analogies dans les propriétés physiques » (12). Ces cinq isotypes forment les IgM, IgD, IgG, IgA, IgE. On peut facilement les retenir dans l'ordre suivant « D MAGE » (/d.maʒə/) car il s'agit d'un excellent moyen mnémotechnique pour les mémoriser. « D MAGE » fonctionne également pour se souvenir des immunoglobulines intervenant en cas d'infection, l'IgM étant écrite avant l'IgG, on se souviendra qu'elle intervient de façon plus précoce que l'IgG.

Parmi ces cinq isotypes, on note également des sous divisions pour l'IgG et les l'IgA; l'IgA étant subdivisée en IgA1 et IgA2 ; l'IgG étant classée en sous-groupes allant de IgG1 à IgG4 (7). Les immunoglobulines sont donc scindées en deux morceaux appartenant à la région constante ou à la région variable.

#### I.1.2.3.2.2 – Découpage longitudinal d'une immunoglobuline : chaînes lourdes et légères

Par ailleurs, les immunoglobulines sont également divisées selon la nature de leur chaîne polypeptidique, selon un découpage « longitudinal ». En effet, lorsque l'on regarde la structure de l'immunoglobuline d'isotype G (IgG) que l'on considère comme immunoglobuline de référence (ces dernières étant les plus nombreuses de l'organisme), on observe la présence deux paires de chaînes polypeptidiques : les chaînes légères ou chaînes Light (L) et les chaînes lourdes ou chaînes Heavy (H) ; la différence entre les deux étant le poids des chaînes polypeptidiques qui est respectivement de 25 kDa et de 50 kDa. Par ailleurs, nous avons fait le parallèle entre immunoglobuline et BCR en indiquant que la principale différence entre ces deux entités était la différence d'hydrophilie entre les deux. Cette caractéristique est permise par un court segment carboxyterminal au sein de la région constante de la chaîne lourde.

Maintenant que nous connaissons les régions variables, les régions constantes, les chaînes lourdes et les chaînes légères, nous pouvons terminer de décrire les immunoglobulines. Une immunoglobuline est constituée d'un motif répété deux fois et constitué d'une chaîne

lourde composée de trois régions constantes et d'une unique région variable d'une part, d'une chaîne légère constituée d'une seule région constante mais également d'une région variable d'autre part. Ces deux chaînes lourdes sont reliées entre elles par des ponts disulfures, et les chaînes légères sont également reliées aux chaînes lourdes par un pont disulfure. Enfin, on note qu'il existe des différences dans le nombre et la position des ponts disulfures.

### I.1.2.3.2.3 – l'IgE au sein des différentes immunoglobulines

La région constante de la chaîne lourde constituant une immunoglobuline possède une faible variabilité liée à un groupe de gènes (nommés V, D et J) présentant une expression variable et définissant des isotypes, possédant chacun un rôle propre. Le [tableau 1](#) suivant résume à la fois les informations concernant les différents isotypes existants, mais également les gènes codant chaque région constante de chaîne lourde et enfin nous avons simplifié et résumé le rôle attendu de chaque isotype (5,13).

Sous-type d'Ig		Gène codant	Principal rôle
IgD		C $\delta$	Récepteur auxiliaire présent sur les lymphocytes B, rôle dans la tolérance au niveau du lymphocyte B,
IgM		C $\mu$	Protection de l'organisme contre les pathogènes en activant la voie classique du complément (fixation c1)
IgA	1	C $\alpha$ 1	Défense des surfaces muqueuses en empêchant la liaison des pathogènes aux muqueuses
	2	C $\alpha$ 2	
IgG	1	C $\gamma$ 1	Protection de l'organisme contre les pathogènes en activant la voie classique du complément (fixation c1)
	2	C $\gamma$ 2	
	3	C $\gamma$ 3	
	4	C $\gamma$ 4	
IgE		C $\epsilon$	Défense contre les parasites multicellulaires + <b>rôle dans l'allergie</b> (fixation sur Fc $\epsilon$ R1)

*Tableau 1 - Principaux gènes codant les Immunoglobulines et leurs fonctions*

Les immunoglobulines intéressant l'allergologie sont les IgE selon le [tableau 1](#). Leur rôle intervient dans la sensibilisation des mastocytes en réalisant une fixation sur leur récepteur

membranaire spécifique aux IgE. Le taux sérique circulant moyen des IgE est estimé à  $3 \times 10^{-5}$  mg/mL<sup>-1</sup>. Ce taux est bien inférieur à celui atteint par les autres isotypes immunoglobuliniques (à titre de comparaison, les IgM sont présents à hauteur de 1,5 mg/mL<sup>-1</sup>, tandis que les IgG<sub>1</sub>, représentant l'isotype le plus présent, atteignent 9 mg/mL<sup>-1</sup>) (13).

#### I.1.2.3.2.3.1 – Commutation isotypique

Nous venons de définir les isotypes immunoglobuliniques, cependant nous savons que les lymphocytes B naïfs produisent uniquement des IgD et des IgM à leur surface en exprimant uniquement les gènes C $\delta$  ou C $\mu$ , tandis que les lymphocytes B activés ont la possibilité d'exprimer d'autres gènes. Cette production de différents types d'immunoglobulines chez le lymphocyte B mature est permise par un phénomène de recombinaison génétique nommé commutation de classe. Cette commutation de classe permet ainsi la production des IgG, des IgE et des IgA.

Lors de l'interaction des lymphocytes B avec les lymphocytes T<sub>H2</sub> activés (T auxiliaires = T helper) au niveau des centres germinatifs, la commutation de classes des immunoglobulines s'effectuera. Lors de la commutation isotypique le choix de l'isotype n'est pas réalisé au hasard, mais est orienté par un certain nombre de cytokines qui vont être produites par les lymphocytes T auxiliaires, mais également par les autres cellules environnantes. L'immunoglobuline qui intéresse l'allergologie est l'IgE. La cytokine induisant la production d'IgE est IL-4, tandis que l'IFN- $\gamma$  inhibera le passage des immunoglobulines en IgE (11). Cette commutation s'effectue schématiquement en choisissant de manière orientée le promoteur en amont du gène à coder, puis des enzymes (AID, UNG et APE1) viendront couper les régions que l'on ne souhaite pas conserver, enfin des enzymes de réparation (DSBR) viendront refixer les morceaux d'ADN.

Les IgE vont présenter une structure particulière différant de celle que nous avons évoqué précédemment lors de l'étude des IgG. On retrouve bien 2 chaînes lourdes et 2 chaînes légères, ainsi qu'une région variable et une région constante, mais des différences s'observeront au niveau des régions constantes de la chaîne lourde. Les IgE présentent en

effet deux chaînes lourdes constituées de quatre domaines chacune (contre trois pour les IgD, IgA et IgG) et se différencie également des autres isotypes par l'absence de région charnière. Cette propriété est d'ailleurs commune avec les IgM.

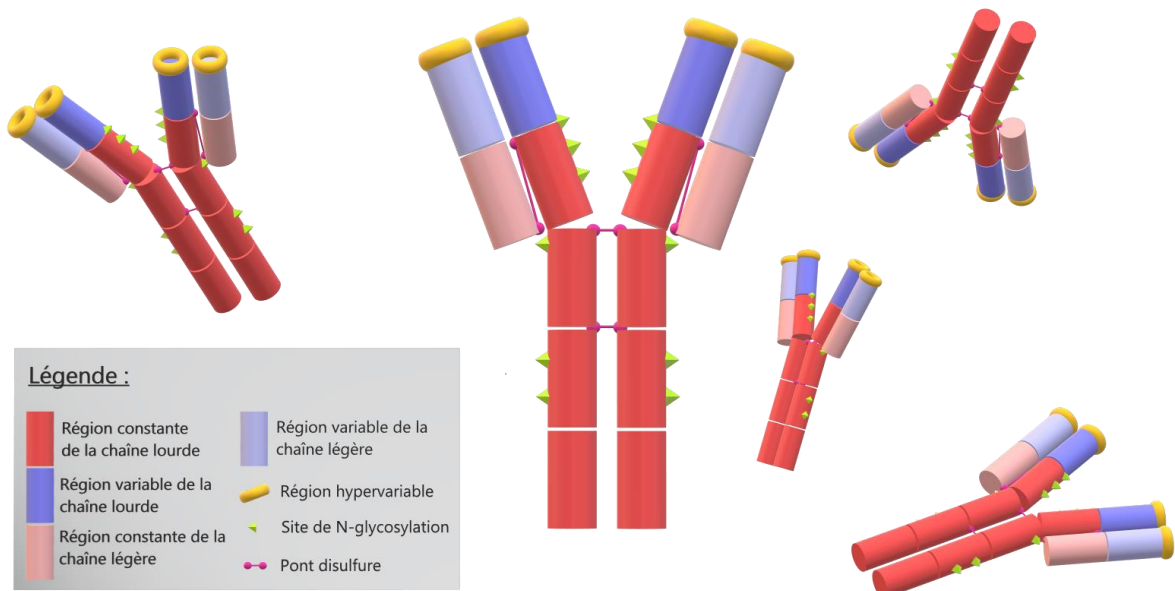


Figure 1 - Représentation schématique d'une immunoglobuline E. (13)

La [figure 1](#) ci-dessus résume schématiquement les principales informations que nous avons eu l'occasion de voir concernant les immunoglobulines E.

### I.1.2.3.3 – Le plasmocyte

Au cours de leur vie, les lymphocytes B matures au repos vont pouvoir être activés. Cette activation sera suivie d'une commutation isotypique. Une fois la commutation isotypique réalisée, les lymphocyte B vont ensuite quitter le centre germinatif et pourront migrer vers le follicule lymphoïde où ils pourront se différencier en plasmocyte à longue durée de vie. Le rôle du plasmocyte consiste en la production et la sécrétion d'anticorps. La différenciation des lymphocytes B en plasmocyte est par ailleurs permise par la production de BLIMP-1 qui est sous la dépendance du facteur transcriptionnel IRF4. Une fois la différenciation en plasmocyte effectuée, ces derniers auront soit la possibilité de migrer dans la moelle osseuse où ils produiront de manière massive et durable des anticorps de

haute affinité ayant subi une commutation de classe en devenant des plasmocytes de longue durée de vie, soit ils migreront dans les cordons médullaires des ganglions ou vers la pulpe rouge splénique où ils auront une vie courte. Les plasmocytes ont donc une durée de vie variable pouvant aller de quelques jours voire semaines à très longtemps (plusieurs années ou même toute la vie). Cette durée de vie variable est liée à la production par les lymphocytes T de signaux indispensables pour la survie des plasmocytes telles que l'IL-6 et CD40. Enfin, la capacité de régulation de la sécrétion des plasmocytes sera sous la dépendance de XBP1 (X-box Binding Protein 1 = protéine 1 liant la boîte X) (11).

#### **I.1.2.3.4 – Les lymphocytes B mémoires**

En parallèle des plasmocytes mémoires, il existe des lymphocytes B mémoires qui sont des cellules à longue durée de vie descendant des cellules B initialement stimulées par un antigène ayant proliféré dans les centres germinatifs. Ces cellules ont pour propriété d'avoir une durée de vie allongée, de présenter une division limitée voir presque inexistante, mais également de ne sécréter que très peu d'anticorps (11). En effet, un faible pourcentage de ces cellules aura la possibilité de se diviser sous l'influence de cytokines telles qu'IL-7 et IL-15, produites lors de réponses immunitaires spécifiques d'autres antigènes, sans qu'il y ait de réactivité croisée. L'influence de ces cytokines permet de réguler la quantité de cellules mémoires disponibles en équilibrant prolifération et mort cellulaire.

Les lymphocytes B mémoires circulent principalement au niveau des follicules de la rate, des ganglions lymphatiques et des plaques de Peyer. Lors d'une seconde infection ou lors d'un second contact avec un pathogène, les cellules ayant la plus forte affinité envers le pathogène seront activées en premier. Or les lymphocytes B mémoires ont précisément déjà été sélectionnés pour leur affinité envers cet anticorps. Ils seront donc à même de donner une réponse immunitaire plus précoce. Ces lymphocytes B mémoires vont également avoir la possibilité de regagner les centres germinatifs pour subir de nouveau une hypermutation somatique et une maturation d'affinité. Enfin ces lymphocytes B mémoires vont avoir la possibilité de se transformer en plasmocytes. Ce mécanisme de

mémoire associée à une maturation d'affinité peut ainsi être exercé plusieurs fois, conduisant à chaque nouvelle rencontre avec l'antigène à apporter une réponse toujours plus forte et précoce (14).

Dans le cadre de l'allergologie, ce mécanisme est particulièrement intéressant car la rencontre répétée avec un pathogène conduira à produire des plasmocytes sécrétant des IgE toujours plus affines envers l'allergène. La fixation de ces IgE de très haute affinité sur le récepteur FcεR1 sera donc d'autant plus à même de conduire à une dégranulation mastocytaire précoce. De la même manière, on peut se demander si l'éviction d'un allergène pendant une durée prolongée peut conduire à dépasser la capacité de survie des plasmocytes et lymphocytes B mémoires et donc conduire à « oublier » une allergie. Enfin, nous n'avons pas évoqué la notion de tolérance dans notre thèse, mais elle permet par le biais des lymphocytes T régulateurs d'inhiber une réponse immunitaire à un allergène en cas de contact répété avec celui-ci. La tolérance est un mécanisme venant s'opposer d'une certaine manière à la mémoire.

#### **I.1.2.4 – Mastocyte**

##### **I.1.2.4.1 – Description des mastocytes**

Lorsque le scientifique Allemand Paul Ehrlich découvrit les mastocytes au cours de ses travaux portant sur les méésentères de lapin (15), il les décrivit comme étant des Mastzellen qui est un nom trouvant son étymologie au sein du verbe Allemand « mästen » (engraisser) et du nom « die Zelle » (la cellule), mis au pluriel pour donner « die Zellen » (les cellules), et enfin contracté pour donner Mastzellen dont l'idée transmise est « gemästet Zellen » pour cellules engraisées.

Elles furent ainsi décrites du fait de leur riche contenance en granulations auxquelles Paul Ehrlich attribua au moment de leur découverte le rôle de nourrir le tissu conjonctif environnant (16). Les mastocytes sont de grandes cellules de 15 à 30 micromètres de diamètre (17) qui vont capter les colorants basiques comme les polynucléaires basophiles

du fait de leurs granules riches en protéoglycanes acides, mais surtout en histamine, qui a pour effet de conférer à ces granulations un effet métachromatique caractéristique au bleu de toluidine. Pour rappel, la métachromasie consiste à obtenir un changement de coloration (bien visible au microscope) d'un colorant cationique généralement bleu (bleu de toluidine, azur A, etc.) ; ce colorant est fixé sur des substrats de poids moléculaires élevés portant des charges électriques opposées (anioniques) à leur surface : les mucopolysaccharides acides, des acides nucléiques et les rares lipides acides. Selon la coloration ainsi provoquée, on parle de métachromasie  $\beta$  (pour le pourpre violacé) et de métachromasie  $\gamma$  (pour le rouge franc) (18).

Les mastocytes sont des dérivés des cellules souches pluripotentes hématopoïétiques présentant la propriété d'être CD34<sup>+</sup>, c-kit<sup>+</sup> et CD13<sup>+</sup>. Les précurseurs des mastocytes colonisent différents tissus sous l'influence de facteurs cytokiniques tels que l'IL-16, IL-10 et SCF, au sein desquels ils termineront leur maturité localement. Le processus de maturation des mastocytes est appelé mastopoïèse et dure 2 à 3 mois et est sous l'influence de cytokines locales telles que l'IL-4. Les mastocytes se situent à proximité des surfaces exposées aux pathogènes et aux allergènes. Les mastocytes sont retrouvés en quantité variable dans tous les tissus conjonctifs tels que le derme, le foie, le tube digestif, le péritoine, la moelle osseuse, les ganglions et la rate, mais également en périphérie des vaisseaux et des nerfs. Les mastocytes situés dans la muqueuse du tube digestif et des bronches seront nommés mastocytes muqueux (ou MCT) et produiront essentiellement de la tryptase. Les mastocytes observés quant à eux au niveau de la peau, des ganglions, des parois vasculaires et de la sous-muqueuse digestive seront nommés mastocytes séreux (ou MCTC) et exprimeront à la fois de la tryptase et de la chymase (19). Enfin, les mastocytes possèdent des récepteurs aux IgE (Fc $\epsilon$ R1) et aux IgG (Fc $\gamma$ RIII) (11), mais également d'autres récepteurs comme les récepteurs aux anaphylatoxines (c5a) (20) ou des récepteurs de découverte plus récente comme les MRGPR. Les récepteurs MRGPR et Fc $\epsilon$ R1 feront d'ailleurs l'objet d'une étude plus poussée dans la [partie I.2](#). Enfin les mastocytes exercent différents rôles dans l'organisme allant de la défense anti-infectieuse (antiparasitaire notamment), à l'allergie, l'homéostasie locale, la réponse antitumorale ainsi qu'aux processus de cicatrisation, d'angiogenèse et de fibrose (21).



#### I.1.2.4.2 – Les mastocytes et la réaction allergique

Lors de la fixation d'un antigène sur le complexe IgE-FcεR1 présent sur les mastocytes, il se produit une dégranulation mastocytaire dont l'effet dépend du tissu touché.

Au sein du tractus digestif, les réactions s'échelonnent d'une simple sécrétion liquidienne accrue associée à un péristaltisme accru jusqu'à des réactions d'expulsion du contenu gastro-intestinal au travers de vomissements ou d'une diarrhée aigue.

Au sein des voies nasales et respiratoires ou au niveau oculaire, les réactions liées à une dégranulation mastocytaire iront d'une sécrétion accrue de mucus associée ou non à une réduction du diamètre des voies respiratoires par œdème local jusqu'au blocage complet des voies aérodigestives (œdème de Quincke). A ce niveau peuvent également apparaître une toux, des démangeaisons oculaires (une conjonctivite allergique) et une sécrétion du mucus dans les voies nasales (c'est la rhinite allergique).

Enfin, la dernière localisation bien plus gravement touchée lors d'une histaminolibération se situe au niveau des vaisseaux sanguins. Il peut alors se produire une hypotension voire un choc anaphylactique allant jusqu'au collapsus cardiovasculaire (15).

Les critères de gravité des réactions allergiques liées à une dégranulation mastocytaire ont été établis par Ring et Messmer en 1977 sous la forme de grades classés de I à IV (22) (bien qu'il existe d'autres classifications comme la classification de Mueller, nous préférons utiliser celle de Ring et Messmer). Le [tableau 2](#) récapitule les grades de réaction anaphylactique.

Grade	Symptômes
I	Signes cutanés généralisés : érythème généralisé, urticaire, angioœdème
II	Symptômes quantifiables mais ne menaçant pas la vie : signes cardiovasculaires (tachycardie et hypotension), signes gastro-intestinaux (nausée,...) perturbations ventilatoires (toux, difficulté à gonfler les poumons)
III	Choc anaphylactique, symptômes menaçant la vie à type de spasme des muscles lisses (bronchiques, utérus,...)
IV	Arrêt cardiaque et/ou respiratoire

Tableau 2 - Classification des réactions anaphylactiques selon Ring et Messmer (22,23)

#### I.1.2.4.3 – Contenu des mastocytes

Les mastocytes sont des cellules riches en protéines. Elles sont ainsi capables de libérer des enzymes, mais également des médiateurs toxiques, des cytokines, des chimiokines et des médiateurs lipidiques.

Parmi les enzymes libérées par les mastocytes on retrouve la tryptase, la chymase, la cathepsine G et la carboxypeptidase. L'effet associé à la libération de ces enzymes est un remodelage de la matrice du tissu conjonctif. D'autres enzymes sont également présentes au sein des mastocytes comme l'aminocaproate estérase, la naphtol ASD chloroacétate estérase, des phosphatases acides, du lysozyme et de l'élastase (19).

Parmi les médiateurs toxiques libérés par les mastocytes, on retrouve l'histamine et l'héparine. Leur rôle est d'exercer une action antiparasitaire, mais également de permettre une augmentation de la perméabilité vasculaire, d'exercer une contraction des muscles lisses et d'exercer une anticoagulation (héparine).

Les nombreuses cytokines libérées par les mastocytes exercent des effets biologiques différents. L'IL-4, l'IL-13 et l'IL-33 permettent la stimulation et l'amplification de la réponse des lymphocytes T<sub>H</sub>2. La libération de l'IL-3, de l'IL-5 et du GM-CSF permet quant à elle d'augmenter la production et l'activité des éosinophiles. Enfin, la libération de TNF- $\alpha$  favorise l'inflammation, active les endothéliums et stimule la production par de nombreux types cellulaires de cytokines.

On retrouve également la libération de la chimiokine CCL3 dont le rôle est d'attirer les monocytes, les macrophages et les neutrophiles.

Enfin, des médiateurs lipidiques sont libérés lors de la dégranulation mastocytaire. On retrouve d'une part les prostaglandines D2, les prostaglandines E2, les leucotriènes C4, les leucotriènes D4 et les leucotriènes E4. Le rôle de ces médiateurs lipidiques consiste en :

- la contraction des muscles lisses
- la chimiotaxie (mouvement non orienté d'une cellule ou d'un organisme en réponse à un stimulus chimique (24)) des éosinophiles, des basophiles et des lymphocytes  $T_H2$
- une augmentation de la perméabilité vasculaire
- la stimulation de la sécrétion de mucus
- la survenue d'une bronchoconstriction

D'autre part, on retrouve le PAF (Platelet Activating Factor = Facteur Activateur des Plaquettes) dont l'effet lors de sa libération sera d'activer les leucocytes, d'amplifier la production de médiateurs lipidiques et enfin d'activer les neutrophiles, les éosinophiles et les plaquettes (15).

### **I.1.2.5 – Polynucléaire basophile**

#### **I.1.2.5.1 – Description des basophiles**

Les basophiles sont des cellules présentes en faible nombre dans la circulation (0 à 1 % de l'ensemble des globules blancs), dont le diamètre est compris entre 10 et 14  $\mu\text{m}$ , et dont la durée de vie dans la circulation sanguine est de l'ordre de 3 à 4 jours. Les basophiles sont des cellules appartenant à la famille des granulocytes (20). Leurs granulations sont métachromatiques et prennent une coloration rouge avec les colorants acides comme le bleu de toluidine ou le bleu alcian. Elles apparaissent ainsi pourpres à la coloration au May-Grünwald Giemsa (25). Les basophiles contiennent donc des granules comprenant des enzymes et des molécules toxiques libérées lorsque la cellule est activée. Il s'agit notamment de l'histamine, du PAF (= Platelet Activating Factor), de la chondroïtine sulfate et des médiateurs lipidiques (26).

Les basophiles présentent à leur surface les récepteurs CXCR4 (liant CXCL12), CCR3 (liant CCL7, CCL3, CCL3L1, CCL5, CCL16, CCL11, CCL24, CCL26, CCR4 et CXCR4) et CCR4 (liant CCL17 et CCL22) qui sont des récepteurs aux chimiokines aux propriétés pro-

inflammatoires et homéostatiques (14). En plus des récepteurs aux chimiokines que nous venons de voir, les basophiles présentent sur leur membrane des intégrines, le récepteur  $Fc\epsilon R_1$  et  $Fc\gamma R$ , mais également le cluster de différenciation CD25 (IL-2 R = récepteur à IL2).

#### **I.1.2.5.2 – Rôles des basophiles**

Le rôle des basophiles est d'intervenir dans la défense antiparasitaire contre les parasites trop volumineux pour être ingérés par les macrophages ou les neutrophiles, mais également d'intervenir lors des réactions inflammatoires allergiques (4).

Lors des réponses antiparasitaires, les basophiles vont être recrutés par les cellules  $T_H2$  (14), mais vont également permettre d'amplifier le recrutement de cellules  $T_H2$  par un jeu de chimiokines pro-inflammatoires.

Lors de l'activation des basophiles (mais aussi des mastocytes) au moyen de la fixation d'IgE à la surface de  $Fc\epsilon R_1$ , ceux-ci vont produire le ligand de CD40 (CD40L), mais aussi de l'IL-4 permettant la commutation de classe des lymphocytes B vers une production d'IgE (15).

Les basophiles sont donc présents en faible nombre dans la circulation et possèdent un rôle dans la défense contre les pathogènes pouvant s'apparenter à celui des éosinophiles. La croissance des basophiles est sous la dépendance de facteurs de croissance tels que l'IL-3, l'IL-5 et la GM-CSF. Les mastocytes et les basophiles ont une origine commune qui est un progéniteur multipotent. Ce progéniteur s'orientera classiquement en basophile, sauf s'il exprime C-kit et  $Fc\epsilon R_1$ , dans lequel cas il deviendra mastocyte. Tout comme les mastocytes, les basophiles possèdent des récepteurs de type  $Fc\epsilon R_1$ . De la même manière que les mastocytes, lors de l'activation des basophiles par fixation d'un antigène sur un  $Fc\epsilon R_1$  ayant préalablement fixé une IgE, le basophile viendra réaliser une dégranulation de ses granules, dont fait partie l'histamine. Les basophiles viendront également produire et libérer de l'IL3 et de l'IL4. Enfin, il existe une interaction entre basophiles, mastocytes et éosinophiles (15).

Les basophiles présentent ainsi des similarités avec les mastocytes du fait de leur présence concomitante lors des réactions antiparasitaires et des réactions allergiques. En plus de présenter des granulations proches mais moins riches que celles des mastocytes, les

basophiles permettent la production d'interleukines assez similaires à celle des mastocytes. Ces éléments conduisent à parfois confondre ces deux types de cellules.

### **I.1.2.6 – Résumé des interactions entre les différents acteurs**

Tout d'abord, une cellule présentatrice de l'antigène comme la cellule dendritique va capter un antigène, le phagocyter puis l'apprêter à sa surface au moyen du CMH-II. Elle va alors gagner un ganglion lymphatique de drainage. La CPA va ensuite présenter cet antigène apprêté (fragments antigéniques) à un lymphocyte T CD4<sup>+</sup> naïf qui va s'activer, puis se différencier en lymphocyte T<sub>H2</sub>, sous l'action de médiateurs environnants (IL-4). Ce lymphocyte T<sub>H2</sub> va ensuite aller migrer dans les muqueuses pour activer un lymphocyte B spécifique de l'antigène qui subira une commutation de classe sous l'influence de l'IL-4, lui permettant de produire des IgE. Ces lymphocytes B d'isotype E vont ensuite pouvoir épouser deux destins. Soit ils vont devenir des lymphocytes B mémoires servant à une réactivation immunitaire plus précoce lors d'une future rencontre avec l'antigène, soit ils vont se transformer en plasmocytes producteurs d'IgE. Les plasmocytes ainsi formés vont produire et sécréter des IgE qui seront captées par les mastocytes via le récepteur FCεR1. Cette phase constitue la sensibilisation des mastocytes. Enfin, lors d'une rencontre répétée avec cet antigène devenu allergène, le couple IgE-FCεR1 permettra au mastocyte d'avoir la possibilité de fixer cet antigène. Cette fixation conduira à une dégranulation mastocytaire à l'origine des symptômes allergiques. Ces symptômes sont de gravité variable en fonction de la quantité d'allergène introduit ainsi que de la localisation des mastocytes stimulés.

## I.2 – Les voies de dégranulation mastocytaire

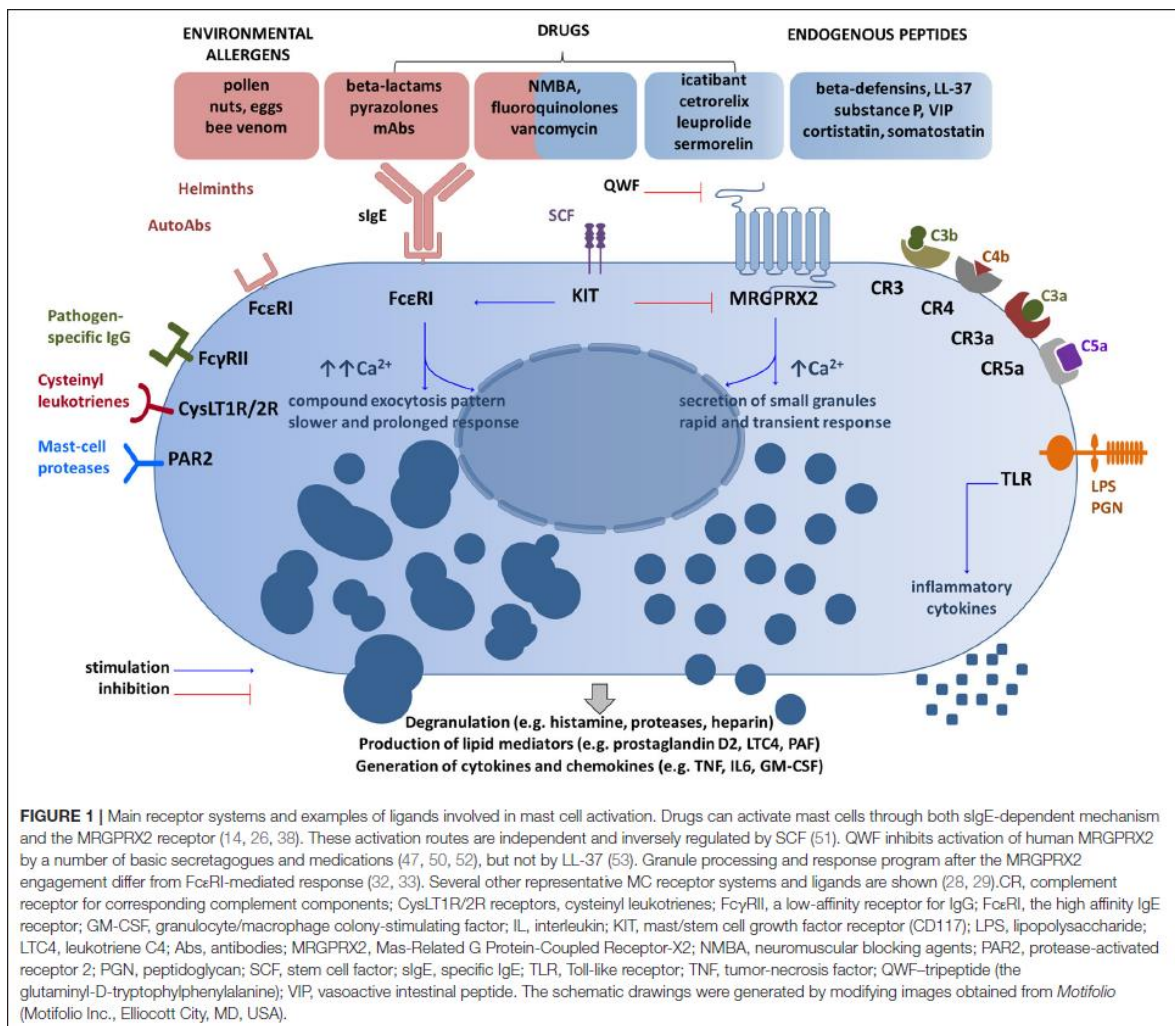


Figure 2 - Figure empruntée montrant les récepteurs mastocytaires (27).

Comme nous venons de le voir, les mastocytes sont des cellules capitales dans les réactions allergiques. Lors de leur stimulation, les mastocytes vont relarguer leur contenu maintenu dans leur vésicule afin de répondre à l'infection par le pathogène. Pour cela différents types de récepteurs ont la capacité de déclencher ce mécanisme de relargage nommé dégranulation mastocytaire. La [figure 2](#) a été réalisée par l'équipe de Grzegorz Porebski, est issue de l'article « Mas-Related G Protein-Coupled Receptor-X2 (MRGPRX2) in Drug Hypersensitivity Reactions » (27) et présente l'ensemble des récepteurs présents à la surface d'un mastocyte. On y voit comme attendu FcεRI mais également les MRGPR (MRPRX2 est ici représenté). On trouve également à la surface des mastocytes les récepteurs de basse affinité FcγRII dont les IgG sont les médiateurs, le récepteur

CysLT1R/2R dont les cystéinyl-leucotriènes sont les médiateurs, le récepteur PAR2 fixant les protéases des mastocytes, les récepteurs des anaphylatoxines (CR3, CR4, CR3a, CR5a) et enfin les récepteurs de type TLR (Toll-like receptor) fixant le lipopolysaccharide et le peptidoglycane.

## **I.2.1 – Les récepteurs de dégranulation**

### **I.2.1.1 – Le récepteur FCεR<sub>1</sub>**

#### **I.2.1.1.1 – Structure du FCεR<sub>1</sub>**

La voie allergique classique passe par l'activation des récepteurs mastocytaires et des basophiles FCεR<sub>1</sub>. L'activation des mastocytes nécessite la fixation d'une IgE (Immunoglobuline d'isotype E) sur ce récepteur à très haute affinité pour les IgE. Les FCεR<sub>1</sub> se présentent sous deux formes, la forme tétramérique et la forme trimérique. L'une des formes des FCεR<sub>1</sub> est un complexe tétramérique αβγ<sub>2</sub> porté chez l'homme par les mastocytes et les basophiles, et est composée d'une chaîne α, d'une chaîne β et de deux chaînes γ identiques reliées par des ponts disulfures (28). La forme trimérique est quant à elle présente au sein de nombreuses cellules présentatrices de l'antigène comme les cellules dendritiques, mais également au sein des cellules de Langerhans, des monocytes, des macrophages, des éosinophiles et des plaquettes et est composée d'un trimère αγ<sub>2</sub> (29). Qu'il s'agisse du tétramère ou du trimère, le récepteur FCεR<sub>1</sub> lie les IgE au niveau de la chaîne α. Cette chaîne α est composée de 2 domaines extracellulaires de liaison aux IgE, nommés α<sub>1</sub> et α<sub>2</sub>, reliés à une unique région transmembranaire se prolongeant par une courte séquence intracellulaire. Un récepteur tyrosine de type ITAM (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif = Motif d'Activation des récepteurs Immuns basé sur la Tyrosine) est quant à lui situé sur la chaîne β (composée d'un domaine intracellulaire accroché à la membrane en la traversant 4 fois) et de la chaîne γ (composée de 2 fois un même domaine intracellulaire traversant la membrane 1 fois avant d'être reliées entre elles

au niveau extracellulaire). L'ensemble formant ainsi un récepteur à 7 domaines transmembranaires.

L'affinité de FCεR1 pour les IgE est de l'ordre de  $10^{10}$  à  $10^{11} \text{ M}^{-1}$ . Du fait de cette extrême affinité envers les IgE, de faibles taux d'IgE circulants seront suffisants pour induire une activation mastocytaire. Cependant, pour être activés via la voie FCεR1, les mastocytes nécessitent la reconnaissance par plusieurs IgE d'antigènes multivalents à la surface des mastocytes (une IgE monomérique ne permettant pas à elle-seule l'activation mastocytaire) (29).

#### I.2.1.1.2 – Voie allergique sensibilisante

Le paradigme actuel de l'allergologie lie les notions de sensibilisation initiale puis de second contact avec l'allergène initialement rencontré, avant d'aboutir à une réaction allergique. Cette sensibilisation passe par différents processus qui sont intimement liés à la réponse immunitaire adaptative T dépendante.

Peu après la fixation des antigènes sur le complexe IgE-FCεR<sub>1</sub>, les mastocytes vont réaliser différentes actions : d'une part la libération du contenu vésiculaire par exocytose (dont l'histamine), d'autre part la synthèse et la libération de médiateurs lipidiques comme la prostaglandine D<sub>2</sub> et le leucotriène C<sub>4</sub>, et enfin la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-α. Cette dégranulation mastocytaire associée à la libération de médiateurs pro-inflammatoires permet ainsi de déclencher une réaction inflammatoire par le biais d'une augmentation de la perméabilité vasculaire et du flux sanguin local (permise par l'histamine), mais elle permet aussi le recrutement de cellules sanguines comme les lymphocytes effecteurs, éosinophiles, les neutrophiles et les macrophages (11).

La notion clé de la dégranulation mastocytaire FCεR<sub>1</sub> induite est donc la **spécificité** de cette réaction liée à la fixation spécifique d'un antigène sur le complexe IgE-FCεR<sub>1</sub>, dont la partie variable du complexe permettant cette fixation spécifique est issue d'une cascade de réactions immunitaires ayant aboutie à la fabrication par les plasmocytes de cette IgE spécifique de l'antigène.



### I.2.1.2 – La famille de récepteurs MRGPR

De découverte plus récente, les MAS-Related G Protein-coupled Receptors (récepteurs de type protéine G liés aux mastocytes) ou MRGPR font actuellement l'objet de beaucoup de travaux d'étude car ils offrent une nouvelle approche des réactions en allergologie, notamment dans le cas des MRGPRX2. En effet la fixation sur les MRGPRX2 s'écarte de la traditionnelle reconnaissance molécule-récepteur spécifique observée dans la cascade réactionnelle impliquant FCεR<sub>1</sub>. La fixation de médiateurs sur MRGPRX2 aboutie à une dégranulation mastocytaire plus **globale** et donc beaucoup moins spécifique. De nombreux mécanismes physiopathologiques sont également mis en lumière via l'étude des différents MRGPR.

#### I.2.1.2.1 – Structure des MRGPR

Les MRGPR sont des récepteurs couplés aux protéines G à 7 domaines transmembranaires de type rhodopsine-like de classe A et de groupe δ. Ils sont divisés en une quarantaine de types retrouvés aussi bien chez les rongeurs (souris, rat), les primates (singe, homme), les bovins, les chiens et les oiseaux (coq). Chez l'homme, la nomenclature des MRGPR prend ainsi compte de leur effet, mais également de leur appartenance à une espèce animale. D'après les classifications de Fredrikson (30) ainsi que celle de Katrich (31), les MRGPR sont classés de la lettre A à la lettre X. Le chromosome 11p15.1 chez l'Homme portant les MRGPRX. En considérant la nomenclature des MRGPR, on note que MRGPR**A**, MRGPR**B**, MRGPR**C**, MRGPR**H** sont spécifiques aux rongeurs (rats et souris) ; MRGPR**D**, MRGPR**E**, MRGPR**F**, MRGPR**G** sont quant à eux communs aux rongeurs et aux primates ; enfin MRGPR**X** est spécifique aux primates. Les données relatives à la nomenclature des MRGPR chez les humains ont été résumées dans le [tableau 3](#) (30,31):

Espèce	Nom	Classification	Sous-classe	Nomenclature complète	Gène codant chez l'homme
h (humain)	MRGPR	<b>D</b>		hMRGPR <b>D</b>	<b>116512</b>
h (humain)	MRGPR	<b>E</b>		hMRGPR <b>E</b>	<b>116534</b>
h (humain)	MRGPR	<b>F</b>		hMRGPR <b>F</b>	<b>116535</b>
h (humain)	MRGPR	<b>G</b>		hMRGPR <b>G</b>	<b>386746</b>
h (humain)	MRGPR	<b>X</b>	<b>1-1</b>	hMRGPR <b>X1-1</b>	<b>259149</b>
h (humain)	MRGPR	<b>X</b>	<b>2-1</b>	hMRGPR <b>X2-1</b>	<b>117194</b>
h (humain)	MRGPR	<b>X</b>	<b>3-1</b>	hMRGPR <b>X3-1</b>	<b>117195</b>
h (humain)	MRGPR	<b>X</b>	<b>4-1</b>	hMRGPR <b>X4-1</b>	<b>117196</b>

Tableau 3 - Résumé des principaux types de MRGPR chez l'homme

### I.2.1.2.2 – Les MRGPR chez les rongeurs : MRGPR A-B-C-H

Les MRGPR de type A/B/C/H ne présentent que peu d'intérêt dans le cadre de nos recherches sur l'histaminose et sont spécifiques aux rongeurs (souris et rats), c'est pourquoi leur fonction ne sera évoquée que brièvement.

#### I.2.1.2.2.1 – MRGPRA

Le MRGPRA est un récepteur retrouvé à la fois chez les souris (divisé en mMRGPRA1, mMRGPRA2 et mMRGPRA3) et chez les rats (rMRGPRA). On notera en particulier que chez la souris, l'activation des MRGPRA3 par fixation de la chloroquine a pour effet de provoquer sur les ganglions spinaux et sur les ganglions trigéminaux, des signaux calciques agissant sur les canaux TRP (Transient Receptor Potential) à calcium (TRAI) aboutissant à l'induction d'un effet pruritogène chez la souris.

#### I.2.1.2.2.2 – MRGPRB

Le MRGPRB est un récepteur dont les ligands ne sont pas encore bien définis, et dont le marquage des fibres nerveuses C suggère un effet sur le toucher doux et les caresses.

#### I.2.1.2.2.3 – MRGPC

La particularité du MRGPC est qu'il présente plusieurs effets liés à la fixation de nombreux ligands de structure homologue, bien que le MRGPC soit un récepteur codé par un gène unique chez les souris (mMRGPC) ou chez les rats (rMRGPC). Les principaux effets physiologiques liés à l'activation de MRGPC au niveau des ganglions spinaux et des ganglions trigéminaux sont classés en 3 catégories. Tout d'abord on observe une augmentation de la douleur passant l'activation de TRPV1, induisant une augmentation de la réponse nociceptive aiguë mais également une augmentation de la douleur liée à la chaleur et une allodynie. Ensuite, on observe la présence d'effets analgésiques et une inhibition de la tolérance aux morphiniques associées à une induction des MRGPC par BAM 1-22. Enfin, il est observé un effet pruritogène lié à l'activation de TRPA1.

#### I.2.1.2.2.4 – MRGPRH

Concernant Le MRGPRH, il n'a pour l'instant pas été suffisamment étudié pour qu'un ligand ou un effet ne lui soit attribué (32).

#### **I.2.1.2.3 – Les MRGPR humains hMRGPR D-E-F-G : des récepteurs non liés à l'allergologie**

Le MRGPRD est présent aussi bien chez l'humain que chez les rongeurs (souris et rat) et est responsable de démangeaisons (32).

MRGPRE et MRGPRG n'ont pour l'heure actuelle pas de rôle clairement défini. MRGPRE aurait cependant probablement un rôle dans la nociception. Dans le cadre de notre étude sur l'histaminose, nous citons ces récepteurs sans entrer davantage dans les détails car ils ne nous intéressent que peu.

#### I.2.1.2.4 – MRGPRX

##### I.2.1.2.4.1 – hMRGPR X-1

Le MRGPRX1 est le premier MRGPR spécifique des primates identifiés et a de ce fait l'objet de nombreuses recherches et publications. De nombreux ligands pour le MRGPRX1 ont ainsi été étudiés dans la littérature et on sait ainsi que les MRGPRX1 sont présents dans les cellules HEK293 (Human Embryonic Kidney Cells 293 = cellules rénales) et dans les cellules CHO (Chinese Hamster Ovary Cells). Les agonistes des MRGPRX1 sont le **BAM 1-22**, **BAM 8-22**, la **chloroquine** et les **dérivés benzimidazolés** (molécules utilisées comme antiparasitaires par exemple). Les molécules antagonistes des MRGPRX1 sont les **dérivés cycliques du  $\gamma$ 2-MSH6-12**, les **dérivés diaminopyrimidiniques** et les **dérivés de l'azabicyclooctane**. On note la présence d'agonistes communs entre MRGPRX1 et d'autres sous-types de MRGPR telle que la chloroquine qui sera commune avec les MRGPRA3, mais également le BAM 8-22 qui sera un agoniste commun avec les MRGPRC.

Il existe des similarités entre les MRGPRX1 et le MRGPRX2 : tous deux vont permettre l'induction de l'incorporation dans la membrane plasmique de fragments de guanosine-5'-O-(3<sup>[35S]</sup>thio)triphosphate, mais également la **libération de calcium à partir des réserves intracellulaires** via la production d'IP3 médiée par les PLC $\beta$ .

Brièvement, l'activation des MRGPRX1 est à l'origine de différents effets :

- **Au niveau des ganglions trigéminaux et des ganglion spinaux**, après fixation de BAM 8-22
  - **Baisse de l'activité neuronale globale :**
    - Inhibition des canaux calciques voltage dépendants au moyen de la sous-unité  $G_{i/o}$  sensible à la PTX (toxine pertussique) à l'origine d'une diminution de la transmission synaptique
    - Inhibition des canaux potassiques de type M KCNQ2/3 au moyen de la sous-unité  $G_{q/11}$  à l'origine d'une diminution de l'excitabilité synaptique.
  - **Augmentation de l'activité neuronale nociceptive ou des démangeaisons :**
    - Sensibilisation des TRPV1 à travers la phosphorylation des résidus sérine 502 et 800 au moyen des PKC (Phosphokinases C)
    - Activation des TRPV1 au moyen des PLC $\beta$  (Phospholipases C  $\beta$ ) qui cliveront le PIP2 (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate) en IP3 (Inositol triphosphate) et en DAG (Diacylglycérol). Le DAG produit ira se fixer sur le résidu tyrosine 511 au sein du canal TRPV1.
    - => L'effet de MRGPRX1 dépend du mécanisme prenant le pas sur l'autre.
  - Activation de ERK 1/2 (Extracellular Signal-Regulated Kinase => type de kinase mise en jeu dans la division, la croissance et la prolifération cellulaire) induisant l'expression de c-Fos (gène nécessaire pour passer de G0 à G1 lors du cycle cellulaire) et de EGR-1 (Early Growth Response Protein 1 => facteur transcriptionnel).
  - Activation du NFAT (Nuclear Factor of Activated T-cells) calcineurine dépendante qui aura pour effet d'augmenter l'expression des CCR2 (C-Chemokine Receptor Type 2) qui est un récepteur à l'origine de la **chronicisation de la douleur**.

- **Au niveau des mastocytes** : Fixation de BAM 8-22 sur MRGPRX1 à l'origine d'**excrétion de CCL2** (CCR2 Agonist Chemokine Ligand 2)

#### I.2.1.2.4.2 – hMRGPR X-2 : nouvelle approche en allergologie.

Le MRGPRX2 est un récepteur retrouvé dans les mastocytes, dans certaines zones du cerveau, dans les neurones sensoriels primaires, dans la médullosurrénale et dans la peau.

L'étude des ligands potentiels pour les MRGPRX2 a conduit à identifier des ligands au sein des systèmes HEK293 ou CHO. Dans les systèmes HEK293 et CHO, la Corticostatine-14 et le PAMP1-12 sont des agonistes des MRGPRX2. Spécifiquement au système HEK293, la Substance P et les dérivés benzimidazolés sont des agonistes des MRGPRX2. Enfin, spécifiquement au système CHO le SLIGKV amide est un agoniste des MRGPRX2 (32).

L'étude de la surface des mastocytes a conduit à retrouver des ligands tels que le PMX-53, E7, la Substance P, la LL-37 et la  $\beta$ -défensine. Tous ces ligands auront notamment pour effet de **provoquer une dégranulation mastocytaire**. Au sein de ce modèle mastocytaire, on note que PMX-53 est également un récepteur antagoniste de C5a tandis que E7 est un super agoniste de C3a. Ces deux molécules font partie de la voie alterne du complément, qui est une composante du système immunitaire inné intervenant lors des phases précoces de réponse lors d'une infection. Lors des phases plus tardives de l'infection vont être secrétées des  $\beta$ -défensines (en particulier la  $\beta$ -defensines-3) ou des cathélicidines, qui auront également la capacité de provoquer une dégranulation mastocytaire.

On note que d'autres agents activant les MRGPRX2 ont été identifiés comme les peptides basiques (substance P, VIP, la corticostatine, somatostatine), le proadrenomedulline aminoterminal 20 peptides, le fragment PAMP 9-20, certains médicaments (morphine, hydrocodone), les protéines cationiques.

#### I.2.1.2.4.2.1 – Etude du MRGPRX2 en immun-allergologie

L'étude des MRGPRX2 dans le cadre de l'allergologie conduit à s'intéresser aux effecteurs de dégranulation des mastocytes, mais également de celle des basophiles. La dégranulation des mastocytes pourra ainsi être à l'origine d'anaphylaxie IgE médiée ou non. Cette dégranulation s'accompagnera par la sécrétion d'histamine, molécule que nous avons décidé de traiter longuement au cours de cet exercice, mais également de PAF (Facteur d'Activation Plaquettaire), de protéases (tryptase, chymase, carboxypeptidase), de protéoglycanes (héparine, chondroïtine sulfate), de chimioattracteurs et de produits du métabolisme de l'acide arachidonique.

Les différentes études réalisées en allergologie ont conduit à mettre en lumière de nombreux allergènes retrouvés dans l'alimentation comme par exemple les noix, les œufs, les produits de la mer ; de produits d'usage courant comme le latex, de poisons comme les venins d'hyménoptère (abeilles et guêpes) ; et enfin de médicaments, qu'il s'agisse d'antibiotiques comme les bêtalactamines ou les fluoroquinolones (notamment la vancomycine *responsable du Red man syndrome*), les chimiothérapies (carboplatine, cisplatine, taxanes), les anticorps monoclonaux et plus particulièrement les anticorps monoclonaux chimériques (rituximab, infliximab), les décontractants musculaires (curares), et enfin les produits de contraste iodés.

#### I.2.1.2.4.3 – hMRGPR X-3 : prolifération cellulaire

A la différence des deux précédents sous-types de MRGPRX, les MRGPRX3 n'ont pas été beaucoup étudiés à l'heure actuelle. Il semblerait cependant que les MRGPRX3 soient en mesure de promouvoir la prolifération des cellules du cristallin, mais également de promouvoir celle des kératinocytes dans les couches basales (dans le Stratum germinativum) et dans les couches supra basales de la peau. Il pourrait exister un lien entre certains cancers et les MRGPRX3.

#### I.2.1.2.4.4 – hMRGPR X-4 : potentiel oncogène

A la manière des MRGPRX3, les MRGPRX4 ont été peu étudiés. Cependant, il existe un lien entre les cancers colorectaux et les MRGPRX4 assez étroit du fait de son fort potentiel mutagène. Par ailleurs, il semble que les MRGPRX4 exprimés dans les neurones des ganglions dorsaux de la moelle soient des récepteurs fixant la bile et exerçant un effet pruritogène lors de la fixation de cette dernière (33).

### **I.3 – Physiologie de l’histamine et de ses analogues**

La dégranulation mastocytaire est un processus par lequel le mastocyte va excréter son contenu vésiculaire du fait de l’activation des différents récepteurs retrouvés à la surface des mastocytes, comme le FCεR<sub>1</sub> ou bien le MRGPRX2. Parmi les granules et molécules contenues dans ces vésicules se trouvent notamment l’histamine et la tryptase. Pour mieux comprendre le rôle physiopathologique des molécules sur laquelle repose l’histaminose, la pharmacologie de l’histamine sera tout d’abord détaillée, puis les amines gravitant autour de l’histamine seront également décrites.

#### **I.3.1 – Revue de l’histamine**

L’histaminose est une maladie allerge-toxicologique dont le pilier est l’histamine, il semble donc indispensable d’effectuer une revue la plus complète possible des différentes origines, fonctions et modes de dégradation de l’histamine dans l’organisme.



### I.3.1.1 – Histoire de l’histamine

Tout d’abord, revenons 110 ans en arrière et reprenons ensemble l’histoire de l’histamine. L’histamine ou  $\beta$ -iminazolyéthylamine ou 2-(4-imidazoly)éthylamine est une amine hétérocyclique qui a été initialement synthétisée en 1907 par Windaus et Vogt (34) selon le process suivant : on réalise d’abord une estérification à partir d’acide-imidazolypropionique dans le but d’obtenir un azoture d’acyle qui sera ensuite converti en isocyanate par réarrangement de Curtius (qui est une réaction à haute température rappelée dans la [figure 3](#)). Cet isocyanate sera ensuite hydrolysé en amine, la  $\beta$ -iminazolyéthylamine ou histamine. Cette synthèse présente néanmoins des contraintes techniques comme l’accès difficile aux matières premières à l’époque nécessaires pour sa réalisation qui a conduit ses auteurs à ne pas rechercher les effets biologiques de l’histamine sur l’organisme, bien que des similitudes structurelles avec l’histidine aient déjà été observées à cette époque.

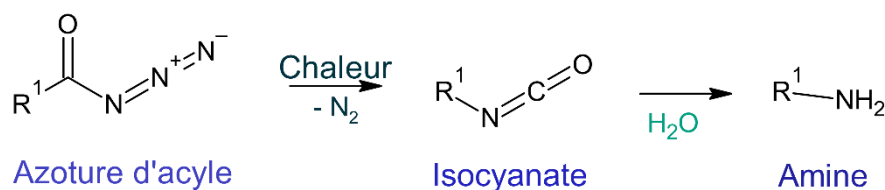


Figure 3 - Réaction de Curtius

Il a cependant fallu attendre 1910 pour que les premiers effets de l’histamine sur la contraction d’utérus de chatte non gestante aient été mis en évidence par G. Barger et H.H Dale. En effet c’est en étudiant les travaux de Kehrer sur les effets de molécules extraites de l’espèce *ergotinum dialysatum* et en appliquant une méthode d’extraction de l’histidine issue de la méthode de Kutcher (basée sur une précipitation différente de l’arginine et de l’histidine à pH7 en solution saline argentique (35) ), qu’il a été possible de mettre en lumière cet effet, tout en affirmant à la fois que c’est la décarboxylation de l’histidine aboutissant à la  $\beta$ -iminazolyéthylamine et non l’histidine elle-même qui est la raison de cet effet ; mais aussi que cet effet est retrouvé non seulement sur des extraits d’ergot, mais également sur de la viande (après putréfaction par des micro-organismes) et de la levure commercialisée (36). L’histamine possédait alors un premier effet biologique connu et son

obtention pouvait également se faire par extraction plutôt que par synthèse chimique, ce qui a permis de réduire son coût de fabrication et faciliter la recherche par la suite.

C'est ainsi que le 31 décembre 1910 paraît dans The journal of Physiology l'article « The physiological action of  $\beta$ -iminazolyethylamine (37) » co-écrit par HH. Dale et PP. Laidlaw qui poseront les bases des mécanismes d'action de l'histamine (alors encore nommée  $\beta$ -iminazolyethylamine). L'histamine est alors identifiée comme responsable d'une chute de la pression artérielle initiale due à une vasoconstriction des artérioles pulmonaires (diminuant le débit dans le cœur gauche mais aboutissant à une augmentation de la fréquence cardiaque), suivie par une vasodilatation générale à l'origine d'une plus grande chute de la pression artérielle. L'histamine est également responsable, après son injection, de bronchospasme pouvant être léthal, mais dont l'effet est réversible après injection d'atropine. Un effet sur le système digestif, à type de vomissement et diarrhée semi-fluide, est présenté. Un autre effet évoqué porte sur la contraction directe des muscles lisses, comme observé sur l'utérus de chatte. Enfin, l'histamine est présentée comme augmentant la production de salive, de larmes et d'enzymes pancréatiques.

Enfin HH.Dale et PP.Laidlaw publièrent le 25/03/1919 « Histamine Shock » dans « The Journal of Physiology » (38) et ont démontré un lien entre les chocs anaphylactiques et les réactions observées chez l'animal après injection d'histamine comme notamment la chute de pression artérielle... Cet article permit à l'histamine de gagner en intérêt et on observa une augmentation du nombre d'articles scientifiques à la suite de ce-dernier (39).

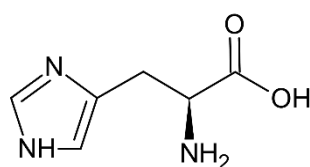
### I.3.1.2 – L'histidine, précurseur de l'histamine

Avant de détailler les connaissances modernes concernant l'histamine, tournons-nous désormais vers son précurseur, l'histidine.

### I.3.1.2.1 – Caractéristiques biochimiques et physico-chimiques

Les acides-aminés sont des acides carboxyliques pourvus d'un groupement fonctionnel amine ; ils sont classés en deux groupes : les acides-aminés essentiels et les acides-aminés non essentiels. Les acides-aminés essentiels tiennent leur nom du fait que l'organisme n'est pas capable de les synthétiser. De ce fait, il est nécessaire, essentiel, indispensable pour l'organisme de trouver un apport nutritionnel en acides-aminés essentiels. Pour rappel, les acides-aminés essentiels sont l'**histidine**, l'**isoleucine**, la **leucine**, la **lysine**, la **méthionine**, la **phénylalanine**, la **thréonine**, le **tryptophane** et la **valine** ; tandis que les acides-aminés non essentiels/non indispensables sont l'alanine, la glutamine, le glutamate, l'aspartate, l'asparagine, la cystéine, la proline, la glycine, l'arginine, la tyrosine et la sérine. Lorsque l'organisme ne dispose pas d'un apport suffisant ou vient tout simplement à manquer de l'un d'entre eux, la synthèse protéique n'est plus possible du fait d'une balance azotée négative. Ce sevrage en acides-aminés essentiels chez l'enfant peut par exemple mener à l'apparition de maladies telles le marasme nutritionnel (lié à un déficit calorique, sans œdème) ou le Kwashiorkor (maladie liée au sevrage brut de lait infantile riche en protéines vers l'âge de deux ou trois ans par une alimentation pauvre en protéines et pauvre en sels minéraux, à l'origine de nombreux œdèmes en lien avec une hypoalbuminémie) (40,41).

L'histidine est acide alpha-aminé de la série L caractérisé par la présence d'un cycle imidazolique lui conférant une nature basique. La [figure 4](#) rappelle la structure chimique de la L-histidine.



L-Histidine

Figure 4 - Structure chimique de la L-histidine

### I.3.1.2.2 – Apport alimentaire

L’histidine est un acide alpha-aminé de la série L dont l’apport alimentaire est réalisé par la consommation de viandes et de légumes. Le [tableau 4](#) énumère les teneurs en histidine dans quelques aliments (42)(43). Pour information, le dashi katsuo est une préparation faite à partir de bonite séchée servant à la réalisation de soupe dans la cuisine japonaise.

Origine	Aliment	Quantité d'histidine en mg/g de protéine
Animale	Dashi katsuo = katsuobushi	109
	Poulet	37,3
	Bœuf	31,9
	Hareng	29,5
	Œufs	24,6
	Lait écrémé	22,3
Végétale	Blé (pain)	35,3
	Haricots rouges	27,8
	Graines de soja	26,9
	Cacahuète	25,3
	Avoine	20,9
	Pois	19,7

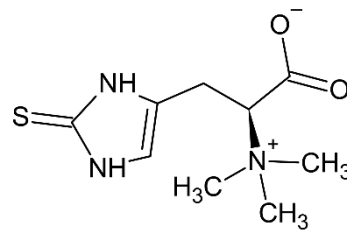
Tableau 4 - Liste d'aliments riches en histidine

### I.3.1.2.3 – Dérivés

Il existe d’autres composés dérivant de l’histidine par le biais de substitutions réalisées principalement sur le groupement azoté extracyclique et dont l’apport alimentaire implique une action sur le cerveau et sur le muscle squelettique. Bien qu’il s’agisse de composés majeurs au sein de ces tissus, l’action de ces molécules demeure cependant méconnue, c’est pourquoi nous nous contenterons de les citer. Il s’agit ainsi de (44):

- **L’Ergothionéine** : il s’agit d’un dérivé de la bétaine qui est elle-même issue d’une histidine ayant subi une sulfuration sur le carbone 2 intracyclique. Son action est toujours en cours de recherche mais il semble que l’ergothionéine présente des

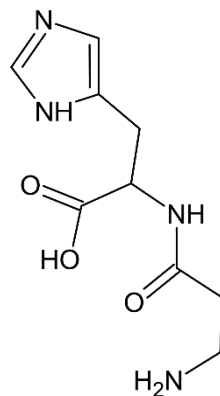
propriétés antioxydantes in vitro (45). La [figure 5](#) rappelle la structure chimique de l'ergothionéine.



Ergothionéine

Figure 5 - Structure chimique de l'ergothionéine

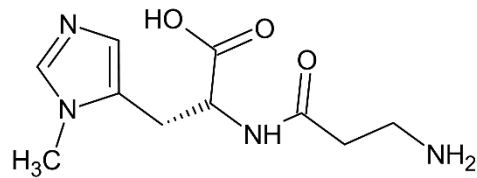
- La **Carnosine** (ou Beta-alanyl-histidine) : la structure de la carnosine est formée par une liaison peptidique entre une histidine et une bêta-alanine. Bien que la carnosine soit une molécule dérivée de l'histidine, on note qu'il existe une voie de dégradation de la carnosine, induisant la formation d'histidine à partir de la carnosine au moyen de la carnosinase (46). La [figure 6](#) rappelle la structure chimique de la carnosine.



Carnosine

Figure 6 - Structure chimique de la carnosine

- L'**Homocarnosine** (ou gamma-aminobutyryl-histidine).
- L'**Ansérine** : la structure chimique de l'ansérine est presque calquée sur celle de la carnosine, à la différence qu'il existe une méthylation sur l'azote en position 2 au sein du cycle. La [figure 7](#) rappelle la structure chimique de l'ansérine.



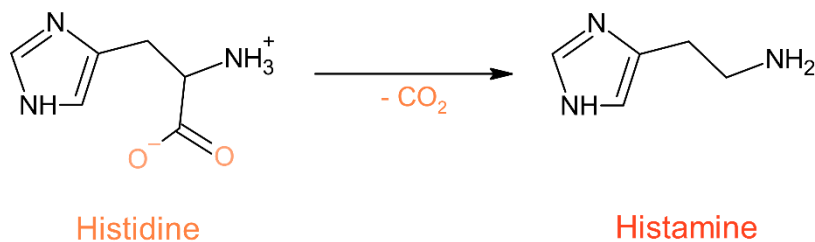
Ansérine

Figure 7 - Structure chimique de l'ansérine

### I.3.1.3 – Production d’histamine

#### I.3.1.3.1 – Structure de l’histidine décarboxylase

L’histidine décarboxylase ou L-histidine carboxy-lyase participe à la transformation de la L-histidine en histamine ([figure 8](#)). Elle est identifiée sous le nom de HDC ou de « EC 4.1.1.22 » (41,47). Cette enzyme est retrouvée sur le chromosome 15q21-q22 et présente 12 exons répartis sur 24kb (48) . Cette enzyme est retrouvée dans le règne animal, mais aussi chez les bactéries. Lorsqu’on se situe dans les cellules eucaryotes ou chez les bactéries gram négatives, l’histidine décarboxylase possède le groupement prosthétique (jouant le rôle de cofacteur) pyrodoxal 5’-phosphate (44). En revanche, lorsqu’on a affaire à des bactéries gram positives, telles que notamment les *Lactobacillus*, c’est le groupement prosthétique pyruvoyl qui joue le rôle de cofacteur (49,50).



Histidine

Histamine

Figure 8 - Formation de l'histamine par décarboxylation

### I.3.1.3.2 – Rôles de l’histidine décarboxylase chez les bactéries

On peut se poser la question de l’intérêt de la présence d’histidine décarboxylase chez les bactéries gram positives ou négatives. L’histaminoproduction bactérienne est un phénomène couplé chez les bactéries à un système de transporteur de type antiport histidine/histamine (HdcP : Histidine/histamine antiporter). Ce couplage permet à la cellule d’échanger de l’histamine produite par de l’histidine environnante, ce qui a pour conséquence de former un gradient de pH dans le but de maintenir l’intérieur de la cellule au pH alcalin, mais également de créer et de maintenir un potentiel électrique négatif à l’intérieur de la cellule. Ce mécanisme d’antiport histamine/histidine est sous la dépendance du potentiel électrique intracellulaire (activé par un potentiel positif et inhibé par un potentiel négatif). Enfin cette production d’énergie négative forme une force proton motrice qui permet à la cellule de subvenir à son métabolisme énergétique (51). Il a également été suggéré que la présence de décarboxylase (dont l’histidine décarboxylase) chez les bactéries permettait également de former un mécanisme de protection vis-à-vis de l’acidification intracellulaire. Enfin, notons que l’activité de l’histidine décarboxylase est indépendante de la survie de la bactérie la possédant car il a été montré que son activité était maintenue même après l’autolyse de la bactérie la possédant (52).

### I.3.1.3.3 – Liste des bactéries à risque d’histaminoproduction

Un grand nombre de bactéries possèdent l’histidine décarboxylase. Nous avons donc décidé de réaliser une étude de la littérature enrichissant la liste fournie par le document EFSA datant de 2011 traitant du sujet (50). Nous obtenons ainsi le [tableau 5](#) (50,53–59). En effet, un grand nombre de bactéries possèdent l’histidine décarboxylase et il a d’ailleurs été mis en évidence qu’il existait un transfert horizontal de gène permettant le transfert du gène des amines décarboxylases d’une souche bactérienne vers une autre. Ce transfert de gène a ainsi par exemple été mis en évidence dans le cas du transfert de l’histidine

décarboxylase au sein de l'espèce *Lactobacillus parabuchneri* (60) (espèce fortement histaminoproductrice présente dans les fromages).

On note ainsi que de nombreuses bactéries seront capables de produire de l'histamine à partir d'histidine, mais certaines bactéries seront plus aptes encore à fabriquer de l'histamine à partir de l'histidine. En effet, on sait que certaines bactéries telles que *Photobacterium phosphoreum* ou *Pseudomonas fluorescens* peuvent produire de l'histamine dès +5°C (61). Plus intéressant encore, les souches bactériennes *Morganella morganii* et *Morganella psychrotolerans* sont capables de produire de grandes quantités d'histamine à partir de températures relativement basses allant de +2°C à +5°C .



Souche bactérienne	Famille	GRAM	Histaminoproduction	Pouvoir pathogène
<i>Hafnia alvei</i>	Enterobacteriaceae	Bacille GRAM négatif	Très forte	Scombrotisme
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Enterobacteriaceae	Bacille GRAM négatif	Très forte	Scombrotisme, infections respiratoires (pneumonies...), infections intestinales, infections urinaires, infections nosocomiales (+++), endophtalmies, abcès hépatiques,...
<i>Lactobacillus buchnerii</i>	Lactobacillaceae	Bacille GRAM positif	Modérée	
<i>Lactobacillus curvatus</i>	Lactobacillaceae	Bacille GRAM positif	Modérée	
<i>Lactobacillus hilgardii</i>	Lactobacillaceae	Bacille GRAM positif	Modérée	
<i>Lactobacillus parabuchneri</i>	Lactobacillaceae	Bacille GRAM positif	Modérée	
<i>Lactobacillus rosiae</i>	Lactobacillaceae	Bacille GRAM positif	Modérée	
<i>Lactobacillus saerimneri 30a</i>	Lactobacillaceae	Bacille GRAM positif	Modérée	
<i>Lactobacillus sakei</i>	Lactobacillaceae	Bacille GRAM positif	Modérée	
<i>Leuconostoc species</i>	Leuconostocaceae	Cocci GRAM positif	Modérée	

Souche bactérienne	Famille	GRAM	Histaminoproduction	Pouvoir pathogène
<i>Morganella morganii</i>	Morganellaceae	Bacille GRAM négatif	Très forte	Scombrototoxicité, infections urinaires, infections de plaies, infections materno-fœtale
<i>Morganella psychrotolerans</i>	Morganellaceae	Bacille GRAM négatif	Très forte	Scombrototoxicité (croissance à partir de 0-2°C)
<i>Oenococcus oeni</i>	Leuconostocaceae	Bacille GRAM positif	Forte	Histaminose liée au vin
<i>Pediococcus damnosus</i>	Lactobacillaceae	Cocci GRAM positif	Forte	Histaminose liée au vin
<i>Pediococcus parvulus</i> = <i>Lactobacillus parvulus</i>	Lactobacillaceae	Bacille GRAM positif	Modérée	
<i>Photobacterium phosphoreum</i>	Vibrionaceae	Bacille GRAM négatif	Très forte	Scombrototoxicité
<i>Photobacterium psychrotolerans</i>	Vibrionaceae	Bacille GRAM négatif	Très forte	Scombrototoxicité
<i>Raoultella ornithinolytica</i> = <i>Klebsiella ornithinolytica</i>	Enterobacteriaceae	Bacille GRAM négatif	Très importante	Histaminose (choc histamine-dépendant)

Tableau 5 - Liste des bactéries histaminoproductrices selon la littérature. Ce tableau présente un bon aperçu des souches histaminoproductrices, mais ne peut malheureusement pas être exhaustif.

### **I.3.1.4 – Stockage de l’histamine**

Les molécules d’histamine sont principalement secrétées par les basophiles et les mastocytes. Au sein de ces cellules, les molécules d’histamine seront stockées dans des vésicules intracellulaires avec d’autres composants qui varieront selon que l’on soit en présence d’un mastocyte ou d’un basophile.

Au sein des vésicules mastocytaires, on retrouvera la présence d’histamine, d’héparine, de tryptase, de chondroïtine sulfate, de PAF (Platelet Activating Factor) et de médiateurs lipidiques (notamment de l’acide arachidonique). A la différence des cellules précédentes, les basophiles ne présenteront pas d’héparine ni de tryptase au sein de leurs vésicules (26). La multitude de vésicules présentes au sein des mastocytes et des basophiles les classeront dans la catégorie des granulocytes.

A côté des classiques mastocytes et basophiles, il existe cependant d’autres cellules produisant de l’histamine : les cellules entérochromaffines et les neurones histaminergiques.

#### **I.3.1.4.1 – Cellule entérochromaffine**

Les cellules entérochromaffines-like (ou ECL) de l’estomac sont un autre type cellulaire produisant et stockant de l’histamine. Les ECL sont des cellules situées au niveau de l’estomac et sont en lien étroit avec les cellules pariétales présentes elles-aussi au niveau de l’estomac. La gastrine a pour effet de stimuler les ECL, induisant la libération d’histamine et stimulant de ce fait la sécrétion acide stomacale (62).

#### **I.3.1.4.2 – Neurone histaminergique**

L'histamine est également présente au niveau des voies neuronales. La production d'histamine au niveau du cerveau passe par l'histidine décarboxylase, présente au niveau du cytoplasme des neurones histaminergiques. Une fois produite, l'histamine cérébrale va être également stockée dans des vésicules. La libération de l'histamine diffère néanmoins de ce que l'on peut observer en périphérie puisque l'exocytose de l'histamine est réalisée par le biais d'une dépolarisation suivie d'un mécanisme d'exocytose calcium-dépendant. La demi-vie de l'histamine est de quelques dizaines de minutes et la vitesse de son renouvellement est élevée au niveau cérébral. L'histamine joue le rôle de neuromédiateur au sein du système nerveux central (63).

#### **I.3.1.5 – Libération de l'histamine**

##### **I.3.1.5.1 – La dégranulation mastocytaire**

Après activation du mastocyte, on observe le déplacement des vésicules du centre vers la membrane de la cellule pour aboutir à l'exocytose de l'entièreté du contenu vésiculaire. Comme nous l'avons vu [précédemment](#), les mastocytes présentent différents types de récepteurs à leur surface (ceux nous intéressant le plus étant FcεR1 et les MRGPR), permettant l'exocytose et la libération du contenu vésiculaire.

#### **I.3.1.6 – Les récepteurs de l'histamine**

« Le rôle de l'histamine est de maintenir les flux sanguins et stimuler l'accumulation du plasma dans les tissus infectés et blessés. L'accumulation résultante de liquide (œdème) constitue un élément clé de la réponse inflammatoire qui accompagne l'activation du

système immunitaire, car elle facilite grandement la migration des leucocytes supplémentaires vers la zone concernée en réponse aux médiateurs chimiotactiques » (41)

Les connaissances scientifiques actuelles ont permis de mettre en évidence 4 récepteurs à l'histamine, nommés H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> et H<sub>4</sub>. Les récepteurs à l'histamine sont tous des récepteurs de type RCPG (récepteur couplé aux protéines G).

### **I.3.1.6.1 – H1R**

#### I.3.1.6.1.1 – Localisations

Les récepteurs H<sub>1</sub> à l'histamine ont une localisation préférentielle au niveau des muscles lisses (qu'ils soient respiratoires ou vasculaires), des cellules endothéliales, des cellules nerveuses cérébrales ou périphériques, des hépatocytes, mais également au niveau des monocytes, des éosinophiles, des cellules dendritiques, des lymphocytes B et des lymphocytes T (64,65).

#### I.3.1.6.1.2 – Mécanisme d'action du H1R

Le récepteur H<sub>1</sub> à l'histamine est un RCPG de type G<sub>q/11</sub> composé de 487 acides aminés (66). La fixation de l'histamine au récepteur H<sub>1</sub> induit une augmentation du calcium intracellulaire au moyen de la formation de IP<sub>3</sub> (Inositol 1,4,5-triphosphate) et de DAG (diacylglycérol). L'activation du récepteur H<sub>1</sub> à l'histamine peut également activer d'autres voies de signalisation comme celle de la phospholipase D ainsi que la voie de la phospholipase A. Enfin, l'activation du H<sub>1</sub>R peut conduire à l'activation de facteurs de transcription nucléaire NFκB (64).

#### I.3.1.6.1.3 – Réponse physiologique du H1R

La fixation de l'histamine au récepteur H1 induit au niveau cardiaque une baisse de la conduction cardiaque ; au niveau des vaisseaux une hausse de la perméabilité des vaisseaux (œdème) ainsi qu'une vasodilatation artérielle et une vasoconstriction veineuse ; au niveau des muscles lisses une bronchoconstriction et une vasodilatation trachéobronchique ; au niveau des glandes exocrines une stimulation des glandes salivaires et des autres glandes ; au niveau nerveux une stimulation cérébrale et l'apparition de démangeaisons et de douleur au sein des terminaisons sensorielles des nerfs périphériques.

#### I.3.1.6.1.4 – Agonistes / antagonistes du H1R

L'histamine est un agoniste privilégié du H1R tandis que les antagonistes au récepteur H1 de l'histamine, également appelés usuellement antihistaminiques, sont assez nombreux et sont séparés en 2 générations. On retrouve d'une part les anciens antihistaminiques à effet sédatif et anticholinergiques, d'autre part les antihistaminiques de seconde génération non sédatifs et non anticholinergiques.

Parmi les anciens antihistaminiques à effet sédatif et anticholinergique on retrouve la **Dexchlorphéniramine** (Polaramine®), la **Prométhazine** (Phénergan®), le **Kétotifène** (Zaditen®), la **Bromphéniramine** (Dimegan®), la **Mequitazine** (Primalan®), l'**Alimémazine** (Théralène®), l'**Hydroxyzine** (Atarax®), la **Cyproheptadine** (Periactine®), l'**Oxomémazine** (Toplexil®) et enfin la **Doxylamine** (Donormyl®). Du fait de l'effet sédatif associé à ces médicaments, on préfère désormais utiliser dans le traitement de l'allergie les antihistaminiques non sédatifs et non anticholinergiques. Ces anciens traitements ont néanmoins un usage détourné du traitement des allergies en présentant un intérêt en psychiatrie comme anxiolytique (par exemple l'hydroxyzine) ou comme hypnotique (par exemple la doxylamine qui est un hypnotique disponible en vente libre en officine), ou encore comme antitussif (par exemple l'oxomémazine).

On trouve également des antihistaminiques non sédatifs et non anticholinergiques dont l'intérêt est le traitement des allergies. Cette seconde classe d'antihistaminique est constituée de la **Cétirizine** (Zyrtec, Virlix®) et son énantiomère lévogyre la Lévocétirizine (Xyzall®), la **Loratadine** (Clarytine®) et son métabolite la **Desloratadine** (Clarinox®, Aeriux®), la **Fexofénadine** (Telfast®), la **Mizolastine** (Mizollen®), la **Bilastine** (Bilaska®, Inorial®), l'**Ebastine** (Kestin®) et enfin la **Rupatadine** (Wystamm®). Le marché des antihistaminiques de seconde génération est actuellement dominé par la Cétirizine, la Lévocétirizine, la Loratadine et la Desloratadine. La Bilastine est également couramment prescrite mais son utilisation plus délicate limite sa prescription car sa prise doit être espacée des repas à hauteur de 1 heure avant ou 2 heures après sous peine de voir sa biodisponibilité chuter de 30% (67).

Il est important de noter qu'un effet indésirable à prendre en compte pour tous les antihistaminiques est l'allongement du QT, sauf dans le cas de Fexofénadine qui ne présente aucune cardiotoxicité par allongement de QT (68).

Enfin, il est utile de souligner pour le clinicien l'effet rémanent des antihistaminiques. Il est en effet impératif de s'assurer que le patient a bien éliminé de son organisme l'intégralité des antihistaminiques qu'il prend habituellement avant de se présenter lors d'une consultation d'allergologie (notamment lors de la réalisation de prick test ou de test de provocation par voie orale), afin de ne pas fausser les résultats. Parmi les antihistaminiques H1, on notera tout particulièrement la demi-vie de la Loratadine qui est de 24h, ainsi que celle de son métabolite, qui est de 38h. On considère en pharmacocinétique qu'un médicament est éliminé après 5 à 7  $T_{1/2}$  (demi-vies = temps que met un médicament pour voir sa concentration diminuer de 50%), ce qui conduit pour 5  $T_{1/2}$  à au moins 120h pour la Loratadine et 185h pour la Desloratadine (la demi-vie de la phase terminale de cette molécule est en réalité de 89h (69)), soit environ 12 jours.

### I.3.1.6.2 – H2R

#### I.3.1.6.2.1 – Localisation

Les récepteurs H2 à l'histamine ont une localisation préférentielle au niveau de l'estomac, du myocarde, des mastocytes et enfin au niveau des cellules nerveuses (65).

#### I.3.1.6.2.2 – Mécanisme d'action du H2R

Le récepteur H2 de l'histamine est un RCPG de type G<sub>s</sub> composé de 359 acides aminés (66). La fixation de l'histamine au H2R conduit principalement à induire une hausse de l'AMPC. En parallèle le récepteur H2R permet d'induire l'adénylate cyclase, c-Fos, c-Jun, la phosphokinase C et enfin P70S6K (= Ribosomal protein S6 kinase beta-1 = protéine kinase ribosomale S6 bêta-1).

#### I.3.1.6.2.3 – Réponse physiologique du H2R

La fixation de l'histamine au H2R induit au niveau des vaisseaux une vasodilatation ainsi qu'une hypertension artérielle et possiblement une augmentation de la perméabilité des capillaires ; au sein du muscle cardiaque une tachycardie et une augmentation de la force de contraction cardiaque ; une inhibition de l'histaminolibération au sein des mastocytes et des basophiles ; au sein des glandes exocrines une stimulation très intense de l'acidité gastrique (via HCl) et une stimulation de la production de pepsine.



#### I.3.1.6.2.4 – Agonistes / antagonistes du H2R

Les agonistes des H2R sont, en plus de l'histamine, la **Dimaprit** ainsi que l'**Impromidine**.

Des antagonistes des H2R existent comme la **Ranitidine** (= Azantac®, disponible uniquement auprès du laboratoire EG aux dosages 150 et 300 mg pour la galénique comprimé sécable, au 23 mars 2021 (70)), la **Famoditine** (disponible uniquement auprès du laboratoire EG aux dosages 20mg et 40mg sous la galénique comprimé pelliculé, au 23 mars 2021 (71)), la **Cimétidine** (= Stomedine®, Tagamet®), et la **Nizatidine** (= Nizaxid®, retirée du marché le 10/07/2020 (72)). Les antihistaminiques H2 étaient utilisés pour leur effet antisecrétoire baissant le pH intragastrique, mais leur utilisation a été délaissée au profit des IPP (Inhibiteurs de la Pompe à Proton) dont l'effet est plus constant et efficace. De plus les anti-H2 présentent de nombreux effets indésirables comme l'apparition de confusion ou de bradycardie sinusale, de diarrhée, d'asthénie, de douleur musculaire, d'éruptions cutanées, d'une augmentation des transaminases et de la créatinémie, voire d'hépatite aigue. Enfin, des cas d'impureté à potentiel cancérogène au sein de comprimés de Ranitidine ont conduit à dégrader considérablement l'image des anti-H2 auprès des prescripteurs et des patients. Aux USA, la Food and Drug Administration procédait ainsi le 1<sup>er</sup> avril 2020 à un retrait de toutes les spécialités comportant de la Ranitidine disponibles sur le marché américain (73).

#### I.3.1.6.3 – H3R

##### I.3.1.6.3.1 – Localisation

Les récepteurs H3 de l'histamine ont une localisation au niveau des neurones histaminergiques (nerfs sensitifs périphériques), des éosinophiles, des monocytes.

#### I.3.1.6.3.2 – Mécanisme d'action du H3R

Le récepteur H3 de l'histamine est un RCPG de type  $G_{i/o}$  composé de 3 sous-types H3A (composé de 445 acides aminés), H3B (composé de 373 acides aminés) et H3C (composé de 365 acides aminés) (66). La fixation de l'histamine au H3R conduit principalement à inhiber la production d'AMPc. En parallèle de cette action, le récepteur H3R permet d'augmenter les taux de  $Ca^{2+}$  intracellulaire et d'induire les MAP kinases.

#### I.3.1.6.3.3 – Réponse physiologique du H3R

La fixation de l'histamine au H3R induit au niveau des mastocytes et des basophiles une inhibition de l'histaminolibération ; au niveau du système nerveux une stimulation cérébrale et l'apparition de démangeaison et de douleur au niveau des terminaisons des nerfs périphériques.

#### I.3.1.6.3.4 – Agonistes / antagonistes du H3R

Les agonistes des récepteurs de l'H3R sont en plus de l'histamine, la **R- $\mu$ -Méthylhistamine**. Certaines molécules comme la **Thiopéramide**, la **Clobenpropit**, le **Ciproxifan** et le **Tiprolisant** sont en revanche des antagonistes des H3R. La **Bétahistine** (= Betaserc®) est un médicament agoniste H1R et antagoniste H3R utilisé comme antivertigineux. Il a également été discuté l'utilisation d'agoniste H3 comme l'**Imetit** pour traiter les troubles du sommeil en augmentant le sommeil lent (74).

#### I.3.1.6.4 – H4R

Il s'agit du récepteur le plus récemment découvert de l'histamine.

##### I.3.1.6.4.1 – Localisation

Les récepteurs H4 de l'histamine sont principalement exprimées au niveau de la moelle épinière, des cellules hématopoïétiques, des éosinophiles, des neutrophiles, des cellules dendritiques, des lymphocytes T, des basophiles et des mastocytes. Les récepteurs H4 de l'histamine sont également exprimés de façon plus faible au niveau des cellules nerveuses, des tissus périphériques des hépatocytes, de la rate, du thymus, des poumons, de l'intestin grêle, du colon et du cœur (64).

##### I.3.1.6.4.2 – Mécanisme d'action du H4R

Le récepteur H4 de l'histamine est un RCPG de type  $G_{i/o}$  composé de 390 acides aminés (66). La fixation de l'histamine sur le récepteur H4 augmente les concentrations en  $Ca^{2+}$  intracellulaire et inhibe l'AMPC.

##### I.3.1.6.4.3 – Réponse physiologique du H4R

Il semble que le rôle physiologique du H4R soit d'induire la production d'IL-16 par les lymphocytes T contribuant ce faisant au maintien de la réaction inflammatoire allergique par le recrutement des lymphocytes  $T_H2$  (66).

#### I.3.1.6.4.4 – Agonistes / antagonistes du H4R

Les agonistes des récepteurs de l'H4R sont en plus de l'histamine, la **Clozapine** et le **Clobenpropit**. Les antagonistes du récepteur H4 sont le **Thiopéramide** (également antagoniste H3R), l'**Alcaftadine** (= Lastacaft® , AMM auprès de la FDA uniquement, traitement utilisé pour le traitement des conjonctivites allergiques) et la 6-[3-(méthylamino)azetidino-1-yl]-2-(2-méthylpropyl)pyrimidine-4-amine (= Seliforant®, pas d'AMM pour l'instant cependant essais cliniques en cours dans le cadre du traitement des vestibulopathies unilatérales). Le JW1601 est un antagoniste testé par JW Pharmaceutical et proposé dans le traitement des dermatites atopiques (75,76).

#### I.3.1.7 – Dégradation de l'histamine

La dégradation de l'histamine est effectuée par deux enzymes. On retrouve tout d'abord la diamine oxydase (DAO) et ensuite l'Histamine N-méthyltransférase (HNMT).

##### I.3.1.7.1 – La Diamine Oxydase

###### I.3.1.7.1.1 – Structure de la DAO

La voie principale de dégradation de l'histamine s'effectue au moyen de la diamine oxydase (DAO), qui est une enzyme également appelée « histaminase » ou « EC 1.4.3.22 » (47,77). La DAO est donc une oxydase dont la classification la situe dans le groupe des TPQ (2,4,5-trihydroxyphenylalanine quinone) au sein des CAOs (Copper amine oxidases = amine oxydase à cuivre) (78). Cette classification repose sur le fait qu'il s'agisse d'une enzyme nécessitant la présence de cuivre pour fonctionner (CAO), mais également sur le fait qu'il s'agisse d'une enzyme présentant le motif TPQ au sein de sa structure.

La DAO est codée par un seul gène, AOC1, qui possède 5 exons et 4 introns et est situé sur le chromosome 7 (7q34-36) (79). La DAO est une enzyme qui se présente sous la forme d'une glycoprotéine de 200kDa homodimérique présentant 2 chaînes polypeptidiques de 732 acides aminés (47). Elle possède 3 domaines amino-oxydase cuivrés permettant de catalyser la désamination oxydative du groupement amine primaire de l'histamine.

#### I.3.1.7.1.2 – Localisation

Bien que le gène AOC1 codant pour la DAO soit principalement exprimé au niveau du placenta, des reins, des intestins, du thymus et des vésicules séminales (78), les localisations effectives de la DAO ont été étudiées en 2002 (80). Il a été mis en évidence que la DAO s'exprime majoritairement au niveau du tractus digestif (on retrouve la DAO principalement au niveau des villosités intestinales), au niveau rénal (au stade foetal comme adulte) et au niveau du placenta (dont l'expression de la DAO est la plus importante au niveau de l'organisme). La présence de spots moins intenses lors de cette étude témoigne également d'une plus faible expression de la DAO au niveau de la prostate et au niveau pulmonaire. Par ailleurs, on note que l'activité de la DAO augmente progressivement au fur et à mesure que l'on progresse du duodénum vers l'iléon. Une autre étude de 2009 a mis en évidence la présence de DAO au niveau des poumons et également au niveau cérébral, cependant à un taux plus faible (81). Retenons néanmoins que la diamine oxydase est principalement synthétisée au niveau des tubules rénaux proximaux ainsi qu'au niveau des cellules épithéliales intestinales (50).

Enfin, bien que la DAO soit une protéine sécrétoire, on la retrouve préférentiellement stockée dans des structures vésiculaires situées au niveau de la membrane plasmique des cellules épithéliales, coté basolatéral (81).

#### I.3.1.7.1.3 – Effet

La principale fonction de la DAO est de venir oxyder les diamines. Bien que la DAO présente une affinité préférentielle pour l’histamine ( $k_m = 20 \mu\text{mol/L}$ ) et la 1-méthyl histamine, elle est également capable d’agir sur d’autres amines avec une plus faible affinité, comme la putrescine (= 1,4-diaminobutane;  $k_m = 350 \mu\text{mol/L}$ ), la spermidine ( $k_m = 3 \text{ mmol/L}$ ) (78,82) ou la cadavérine (= 1,5-diaminopentane). La DAO présente également une activité très modérée sur la benzylamine et la méthylamine. La DAO est donc une enzyme dont le rôle principal est d’éliminer l’histamine.

La DAO va ainsi former une barrière au niveau intestinal afin de protéger l’organisme contre l’histamine extracellulaire apportée par le microbiote intestinal (production) ou ingérée via l’alimentation.

#### I.3.1.7.1.4 – Voie de dégradation médiée par la DAO

L’histamine va être dégradée par la DAO en imidazole-4-acétaldéhyde qui sera à son tour dégradée par l’aldéhyde déshydrogénase en acide imdazole-4-acétique. Enfin, l’acide acétique imidazole sera transformé en acide imidazole acétique riboside par le biais de 3 enzymes que sont l’acide imidazolacétique phosphoribosyltransférase, la 5’ nucléotidase et l’acide phosphatase.

### **I.3.1.7.2 – L’Histamine N-méthyltransférase**

#### I.3.1.7.2.1 – Voie de dégradation secondaire de l’histamine

La voie de dégradation secondaire de l’histamine passe par l’action de l’histamine-N-méthyltransférase (HNMT), qui est également nommée « EC 2.1.1.8 » (47). La HNMT est

une petite protéine monomérique encodée par un gène situé sur le chromosome 2q22.1 (79). Contrairement à la DAO, la réaction intervenant ici est une méthylation affectant le groupement amine secondaire de l'hétérocycle aromatique histamine imidazole. Cette réaction nécessite le cofacteur S-adenosyl méthionine qui est un groupement donneur de méthyl.

#### I.3.1.7.2.2 – Localisation

La HNMT est une enzyme cytosolique dont le rôle est de dégrader l'histamine intracellulaire. La HNMT est retrouvée au niveau des reins, du foie, de la rate, du colon, de la prostate, des ovaires, de la trachée et du tractus respiratoire, au niveau de cellules de la moelle épinière (82), et enfin au niveau des yeux (50).

#### I.3.1.7.2.3 – Effet

Bien que la DAO constitue la première voie de dégradation de l'histamine, la HNMT exercera également un rôle dans la dégradation de l'histamine présente au niveau intestinal. La HNMT se différenciera cependant de la DAO en étant bien plus efficace lorsque l'histamine est introduite de façon intradermique ou intraveineuse. Enfin, si on compare l'affinité de ces deux enzymes vis-à-vis de l'histamine, on observe que l'affinité de la HNMT pour l'histamine ( $K_m$  : 6-13  $\mu\text{mol/L}$ ) est légèrement plus faible que l'affinité de la DAO pour l'histamine ( $k_m = 20 \mu\text{mol/L}$ ).

#### I.3.1.7.2.4 – Voie de dégradation médiée par la HNMT

La seconde voie de dégradation de l'histamine voit intervenir la HNMT qui transforme l'histamine en N-méthylhistamine. La N-méthyl-histamine va ensuite être oxydée par une MAO ou par la DAO en acétaldéhyde méthylimidazole. Enfin l'acétaldéhyde

méthylimidazole va être transformé en acide acétique méthylimidazole par l'aldéhyde déshydrogénase.

### I.3.1.7.3 - Résumé des voies de dégradation de l'histamine

L'histamine présente donc deux voies de dégradation différentes de l'histamine, médiées soit par la présence de la DAO, soit par la présence de la HNMT. On note également dans ces deux voies de dégradation la présence de l'aldéhyde déshydrogénase, enzyme responsable du métabolisme de l'alcool. La [figure 9](#) vient résumer ces voies de dégradation de l'histamine.

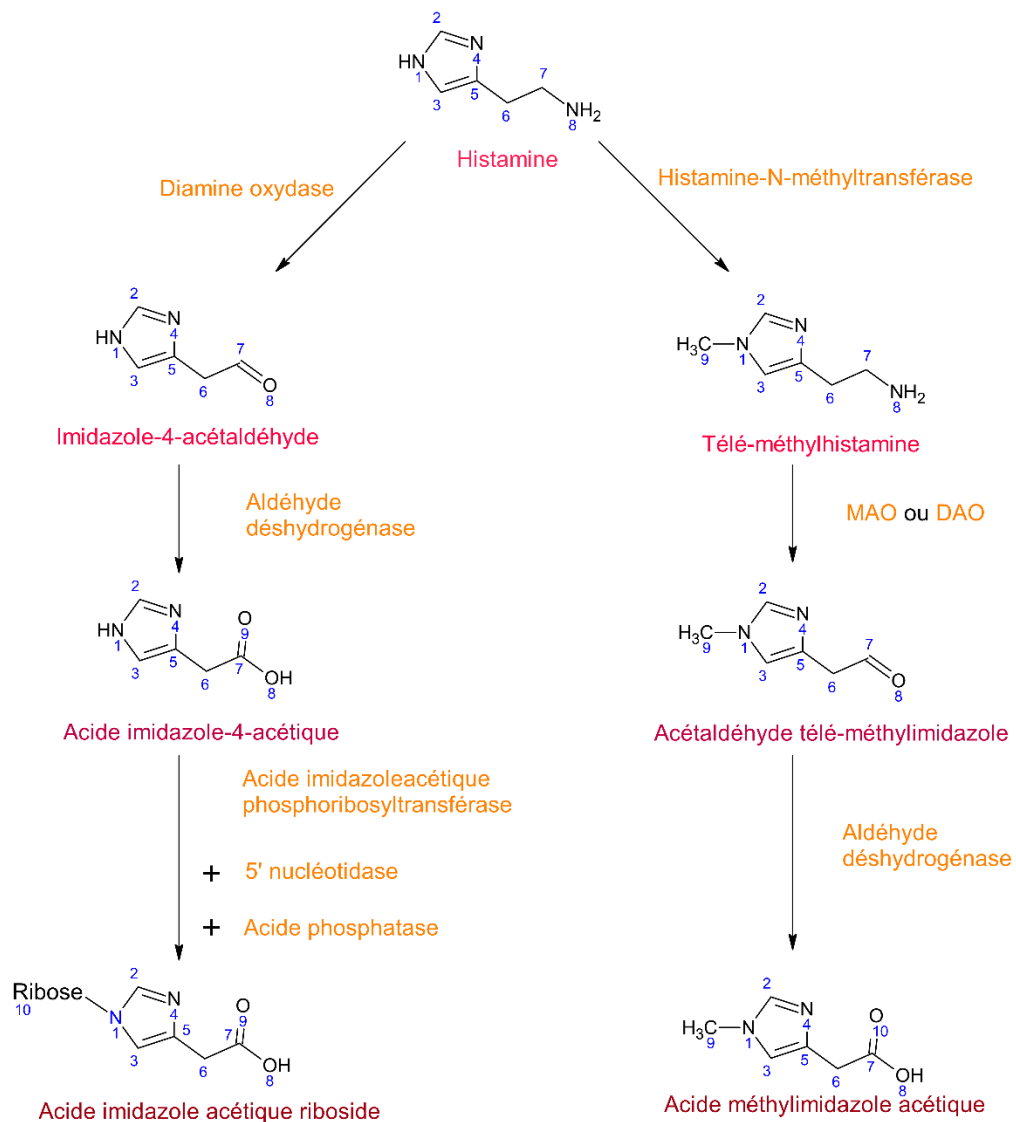


Figure 9 - Voies de dégradation de l'histamine



## **I.3.2 – Autres molécules intéressant l’histaminolibération**

### **I.3.2.1 – Les molécules présentes dans les vésicules mastocytaires**

Les vésicules des mastocytes contiennent de l’histamine, mais aussi d’autres molécules telles que la tryptase et l’héparine. On évalue d’ailleurs l’activation des mastocytes par une mesure de la tryptasémie plutôt que par une mesure de l’histaminémie. Cette mesure s’explique par la demi-vie prolongée accrue de la tryptase (environ 2 heures) par rapport à l’histamine (environ 20 minutes) (19). Dans un premier temps nous étudierons donc ces molécules.

#### **I.3.2.1.1 – La tryptase**

La tryptase est une enzyme protéolytique présentant 4 formes codées par des gènes portés par le bras court du chromosome 16 (16 p13,3). Les quatre formes de la tryptase sont ainsi l’ $\alpha$ -tryptase (codée par TPSG1) ; la  $\beta$ -tryptase présentant les 3 isotypes que sont la  $\beta$ -I tryptase (codée par TPSG1), la  $\beta$ -II tryptase (codée par TPSB2) et la  $\beta$ -III tryptase (codée par TPSB2) ; la  $\delta$ -tryptase (codée par TPSG1) et enfin la  $\gamma$ -tryptase (codée par TPSG1). L’ $\alpha$ -tryptase et la  $\beta$ -tryptase sont stockées sous forme de monomères solubles inactifs présents dans les granules mastocytaires et dont la production est continue et constitue le niveau de base de la tryptasémie. La  $\gamma$ -tryptase est en revanche située de manière ancrée au niveau de la membrane des granules mastocytaires. Enfin, la  $\beta$ -tryptase constitue la forme majoritaire de la tryptase. Les monomères de  $\beta$ -tryptase sont des molécules inactives nécessitant l’action d’une protéolyse pour devenir active. Cette protéolyse s’accompagne d’une mise sous forme tétramérique, dont la stabilité est permise par le maintien dans une cage d’héparine (83).

La tryptase présente des propriétés pro-inflammatoires et chimiotactiques en permettant la synthèse de bradykinine ayant pour propriété d’augmenter la perméabilité vasculaire.

La tryptase présente également la propriété d'être un puissant activateur de la prolifération des fibroblastes impliqués dans les processus de cicatrisation.

Pour conclure concernant la tryptase, les concentrations sériques médianes chez un adulte en bonne santé se situent aux alentours de 5 µg/L avec chez une grande majorité de personnes des taux inférieurs ou égaux à 15 µg/L. La tryptasémie est d'ailleurs considérée comme normale lorsqu'elle est <11,4 µg/L (95<sup>ème</sup> percentile de la population). On considère que la tryptasémie est élevée lorsqu'elle dépasse les 20 µg/L (21).

### **I.3.2.1.2 – L'héparine**

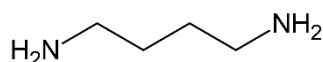
L'héparine est un glycosaminoglycane dont l'action anticoagulante consiste en la fixation et la potentialisation (d'un facteur 1 000) de l'antithrombine III, ayant pour effet d'inhiber les facteurs Xa ainsi que les autres facteurs activés de la cascade de coagulation (facteurs XIIa, XIa, IXa, Xa, IIa). Du fait de ses propriétés anticoagulantes, on utilise l'héparine dans de nombreuses situations nécessitant la mise en place d'un traitement anticoagulant comme le traitement des accidents thromboemboliques veineux ou dans le traitement des angors instables. En plus de ce rôle dans l'anticoagulation, l'héparine exerce un effet antioœdémateux et anti-inflammatoire par voie locale comme dans le traitement des entorses de la cheville en association avec du diclofénac (84). En cas de surdosage à l'héparine, le sulfate de protamine, commercialisé sous la spécialité injectable Protamine Choay® présente à la posologie de 1000 Unités AntiHéparine/mL (conditionnée en flacon de 10 millilitres), est un antidote utilisable se combinant avec l'héparine pour former un complexe inactif stable (85).

Comme nous l'avons vu [précédemment](#), l'héparine est présente dans les granules mastocytaires et permet la stabilisation des tétramères de tryptase. Elle est également excrétée lors du processus de dégranulation mastocytaire.

### I.3.2.2 – Les autres amines biogènes

L’histamine est une amine biogène, c’est-à-dire qu’elle correspond aux amines non volatiles provenant de la décarboxylation des acides aminés par des enzymes bactériennes et tissulaires. Parmi les 7 amines biogènes les plus étudiées que sont la putrescine, la cadavérine, la spermidine, la spermine, l’histamine, la tryptamine et la tyramine (86), nous allons nous concentrer sur certaines d’entre elles. Elles sont connues pour potentialiser les effets de l’histamine en inhibant sa dégradation : il s’agit de la putrescine et de la cadavérine (87). Nous travaillerons également sur la tyramine et la phényléthylamine.

#### I.3.2.2.1 – La putrescine



Putrescine

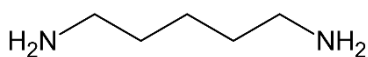
Figure 10 - Structure de la putrescine

La putrescine ou tétraméthylène diamine est une amine aliphatique de type 1,4-diaminobutane ([figure 10](#)). La putrescine possède deux voies de production. Premièrement, elle peut être formée à partir de l’ornithine au moyen de l’ornithine décarboxylase. Il existe également une voie alterne de production de la putrescine s’effectuant au moyen de la transformation de l’arginine en agmatine (n-4-aminobutylguanidine), transformée à son tour en putrescine au moyen du système agmatine déiminase (système formé des trois enzymes que sont l’agmatine déiminase, la putrescine carbamoyltransférase et la carbamate kinase) (50).

La production de putrescine est souvent associée à la production de cadavérine par les mêmes bactéries. Les bactéries responsables de leur production sont principalement les bactéries Gram négatives. La famille des Enterobacteriaceae et notamment les genres *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Escherichia*, *Proteus*, *Salmonella* et *Shigella* est réputée pour être une grande productrice de putrescine et de cadavérine. On retrouve souvent dans cette

famille la présence concomitante d'ornithine décarboxylase et de lysine décarboxylase. La famille des Pseudomonadaceae ainsi que la famille des Shewanellaceae sont également connues pour être de très grandes productrices de putrescine et de cadavérine. D'autres espèces bactériennes sont également susceptibles de produire de la cadavérine ou de la putrescine au sein des produits alimentaires fermentés comme les bactéries du genre *Lactobacillus* ou du genre *staphylococcus*. Enfin, dans le vin, les souches bactériennes *Oenococcus oeni*, *Lactobacillus hilgardii* et *Lactobacillus plantarum* sont capables de produire de la putrescine lors de la fermentation alcoolique (50).

#### **I.3.2.2.2 – La cadavérine**



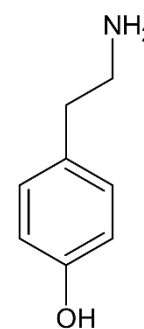
**Cadavérine**

*Figure 11 - Structure de la cadavérine*

La cadavérine ou pentaméthylènediamine est une amine aliphatique de type 1,5-diaminopentane ([figure 11](#)). La structure de la cadavérine ne diffère de celle de la putrescine que par la présence d'un carbone supplémentaire sur la chaîne aliphatique. La cadavérine est formée à partir de la lysine au moyen de la lysine décarboxylase. Cette enzyme présente une activité préférentielle chez les bactéries gram négatives, mais peut également opérer chez les bactéries gram positives dans le cas où elle serait placée dans un milieu saturé en lysine.

### I.3.2.2.3 – La tyramine

La tyramine est une amine aromatique (figure 12) formée par la décarboxylation de la tyrosine en tyramine au moyen de la tyrosine décarboxylase. Tout comme la DAO, la tyrosine décarboxylase est une enzyme peu spécifique qui réalise par ailleurs la décarboxylation de la L-dopa en dopamine, mais également la décarboxylation du 5-OH-tryptophane en sérotonine, et la décarboxylation du tryptophane en tryptamine (88). La tyramine décarboxylase est également capable de transformer la phénylalanine en 2-phényléthylamine, qui est une autre amine biogène de structure apparentée à celle de la tyramine (absence de groupement alcool en position para). Tout comme pour les autres amines décarboxylases, la présence de tyrosine décarboxylase fonctionne de façon couplée avec un transporteur, le transporteur de la tyramine (TyrP). TyrP vient excréter de la tyramine par un système uniport ou bien va échanger de la tyramine contre de la tyrosine via un système antiport, permettant ainsi de maintenir l'intérieur de la cellule au pH alcalin et de former un gradient électrique négatif à l'intérieur de la cellule, à l'origine d'une force proton motrice nécessaire au métabolisme énergétique de la bactérie (89).



Tyramine

Figure 12 -  
Structure de la  
tyramine

La production de tyramine est principalement associée aux bactéries Gram positives. Les principales bactéries produisant de la tyrosine au niveau des fromages et des sauces fermentées sont les *Enterococcus* comme *Enterococcus faecali* et *Enterococcus faecium*, les *Lactobacillus* comme *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus brevis*, les *Leuconostoc*, les *Lactococcus* et enfin *Carnobacterium spp.* Il semble que certains *Staphylococcus* puissent également produire de la tyramine. Au niveau des boissons fermentées, certaines bactéries peuvent également produire de la tyramine. Il s'agit de *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus hilgardii*, *Lactobacillus plantarum* et *Leuconostoc sp.*

En parallèle de cette production de tyramine, certaines bactéries permettent de former à la fois de la tyramine et de la phényléthylamine, conformément à ce que nous venons de dire concernant la relative non-spécificité de la tyrosine décarboxylase. Il s'agit des *Enterococcus*, de *Lactobacillus curvatus* et des *Staphylococcus*.

De manière presque paradoxale, lorsqu'elle est située au sein de sauces fermentés, la bactérie *Staphylococcus carnosus* est capable de produire de grandes quantités de phényléthylamine sans pour autant produire de tyramine.



## Partie II – Un contexte riche en dérèglements

### immunitaires connexes

#### II.1 – Le Syndrome d'Activation Mastocytaire

Le syndrome d'activation mastocytaire ou MCAS (Mast Cell Activation Syndrome) englobe un groupe hétérogène de pathologies caractérisées par la présentation de symptômes cliniques secondaires aux effets systémiques des médiateurs libérés par les mastocytes activés. Les différentes pathologies incluses dans le MCAS peuvent être courantes ou bien rares ; et peuvent s'exprimer de façon légère ou très sévère (voire avoir des conséquences mortelles) (90). Ces pathologies ont été classées en trois groupes comme le montre le [tableau 6](#).

<b>Type de syndrome d'activation mastocytaire</b>			
<b>Primaire</b>	<b>Mastocytose</b>	<b>Cutanée</b>	Mastocytose cutanée maculopapulaire
			Mastocytose cutanée diffuse
			Mastocytome cutané
		<b>Systémique</b>	Mastocytose systémique indolente
			Mastocytose systémique type smouldering
			Mastocytose systémique associée à une hémopathie maligne
	Mastocytose systémique agressive		
	<b>Tumorale</b>	Leucémie mastocytaire	
Sarcome mastocytaire			
Syndrome d'activation mastocytaire monoclonal = <b>MMCAS</b>			
<b>Secondaire</b>	Mastocyte avec fonction et nombre normal, mécanisme IgE ou non IgE-dépendant		
<b>Idiopathique</b>	Cause non identifiée	Syndrome d'activation mastocytaire non clonal ( <b>NC-MCAS</b> )	

Tableau 6 - Classification des pathologies au sein du syndrome d'activation mastocytaire. Adaptée de (90,91)

Le syndrome d'activation mastocytaire se divise donc d'une part en MCAS primaire, secondaire ou idiopathique. Les symptômes observés lors d'une MCAS n'étant pas



spécifiques de l'activation des mastocytes, il convient impérativement de remplir 3 critères afin de poser un diagnostic de syndrome mastocytaire, résumés dans le [tableau 7](#).

<b>Critères nécessaires pour diagnostiquer un MCAS</b>	
1	Symptômes épisodiques multisystémiques compatibles avec l'activation mastocytaire
2	Réponse appropriée aux traitements ciblant l'activation mastocytaire
3	Augmentation documentée des marqueurs validés de l'activation des mastocytes par voie systémique (c'est-à-dire dans le sérum ou l'urine) pendant une période symptomatique par rapport aux valeurs de base du patient

*Tableau 7 - Liste des 3 critères à remplir impérativement pour poser un diagnostic de MCAS. Adapté de (90)*

Comme nous l'avons vu, lors de la dégranulation mastocytaire, les granules préformés vont être libérés, c'est pourquoi on pourra observer une augmentation de l'histamine circulante, mais on préférera utiliser en pratique la tryptase sérique ou plasmatique afin de diagnostiquer un MCAS, car celle-ci est plus facile à doser (demi-vie plus longue). On considère ainsi qu'une augmentation de la tryptase de l'ordre d'au moins 20% et de plus de 2 ng/mL en valeur absolue par rapport au taux sérique basal de la tryptase est considéré comme une élévation significative de la tryptase aiguë.

## **II.1.1 – Les différents types de syndrome d'activation mastocytaire**

### **II.1.1.1 – Le Syndrome d'Activation Mastocytaire primaire**

Le syndrome d'activation mastocytaire primaire est subdivisé en mastocytoses et syndrome d'activation mastocytaire monoclonal. On peut noter dès à présent que le fait d'être atteint de MCAS primaire est un facteur sensibilisant à la survenue d'allergie aux venins d'hyménoptères selon la littérature (92).

### II.1.1.1.1 – Mastocytose

Au sein de la forme primaire de MCAS on retrouve la mastocytose, qui est caractérisée par la prolifération et l'accumulation de mastocytes dans un ou plusieurs organes. On définit d'ailleurs les mastocytoses comme étant « un groupe hétérogène d'hémopathies malignes rares, acquises et chroniques, liées à une prolifération anormale de mastocytes dans différents tissus, dont la moelle osseuse, avec ou sans atteinte cutanée » (93). La mastocytose comprend ainsi un ensemble de pathologies qui ont été classées par l'OMS selon qu'il s'agisse de formes cutanées, de formes systémiques ou de formes tumorales. La classification étendue des formes de mastocytoses a été insérée dans le [tableau 6](#).

Il est possible de poser le diagnostic de mastocytose systémique dès lors que l'on remplit des critères diagnostiques établis et hiérarchisés en critères majeurs et en critères mineurs ([tableau 8](#)). Il est ainsi impérativement nécessaire de remplir le critère majeur, mais il est également nécessaire de remplir au moins 3 des 4 critères mineurs afin de diagnostiquer une mastocytose systémique.

Critère majeur	Présence d'un infiltrat multifocal et dense de mastocytes (> 15 mastocytes)
Critères mineurs	Morphologie aberrante des mastocytes (forme hélicoïdale ou allongée)
	Expression du marqueur de surface CD25 (et/ou CD2)
	Présence de mutation du codon D816V KIT (sanguin, lésion tissulaire)
	Tryptase sérique basale $\geq 20$ $\mu\text{g/L}$ à répétition (en dehors d'une hémopathie non mastocytaire)

Tableau 8 - Critères majeurs et critères mineurs nécessaires pour poser un diagnostic de mastocytose systémique. Adapté de (90)

Enfin, le [tableau 9](#) résume les symptômes associés à une mastocytose systémique et à une mastocytose cutanée.

Organe / système affecté	Symptômes liés à la libération aiguë et/ou chronique des médiateurs par les mastocytes	Symptômes, signes cliniques et anomalies de laboratoires liés à une accumulation de mastocytes dans divers organes, voire à une infiltration néoplasique par les mastocytes
Peau	Prurit, flush localisés ou généralisés	multiples : urticaires pigmentés, lésions nodulaires, atteinte cutanée diffuse, éruption bulleuse, télangiectasies, mastocytome
	Erythèmes, surtout après friction de la peau (signe de Darier)	
Système digestif	Nausées, vomissements, diarrhée chronique, pyrosis, ulcère gastroduodéal, douleur abdominale chronique	Infiltration gastrique et duodénale : stéatorrhée, malabsorption, ulcères gastroduodénaux
Système musculosquelettique	Adultes : douleurs musculosquelettiques diffuses, douleurs osseuses, ostéoporose, ostéopénie, fractures pathologiques	Dans le sarcome mastocytaire osseux (rare) : symptômes locaux (douleurs, déformation, fracture pathologique)
Système cardiovasculaire	Adultes : tachycardie, hypotension, épisodes de vasodilatation	
	Nourrissons : apnées, cyanose	
Hématologique (ganglions, rate, moelle osseuse)		Lymphadénopathie, splénomégalie, anémie, éosinophilie, fibrose médullaire, symptômes d'hémopathie myéloproliférative ou myélodysplasique
Atteinte neuropsychologiques	Adultes : Anxiété, dépression, céphalées, troubles de concentration, hypersomnolence, irritabilité	
	Enfants : comportement agressif	
Atteinte systémique	Fatigue, cachexie	

Tableau 9 - Symptômes de la mastocytose cutanée et systémique. D'après Passia (90)

### II.1.1.1.2 – Syndrome d'Activation Mastocytaire Monoclonal

Toujours au sein de la MCAS primaire, on retrouve le syndrome d'activation mastocytaire monoclonal (MMCAS) désignant la pathologie dont souffre les patients présentant des symptômes d'activation mastocytaire mais ne satisfaisant pas à tous les critères diagnostiques de la mastocytose systémique.

### II.1.1.2 – Le Syndrome d'Activation Mastocytaire secondaire

Le syndrome d'activation mastocytaire secondaire se différencie du MCAS primaire par la non nécessité d'une prolifération monoclonale. Les mastocytes sont donc normalement produits dans la moelle osseuse et sont présents en nombre normal dans les tissus ou en nombre augmenté de façon réactionnelle dans un milieu inflammatoire. On attribue néanmoins le terme de syndrome d'activation mastocytaire à ces mastocytes car ils peuvent avoir réagi de façon IgE dépendante via FcεR1 ou de façon IgE indépendante via MRGPRX2. Nous sommes en présence d'une définition large pouvant servir à définir n'importe quel mastocyte étant activé sans qu'il y ait nécessairement de notion de pathologie sous-jacente. Du fait de son caractère peu spécifique et de son approche étroitement liée à la dégranulation mastocytaire, le syndrome d'activation mastocytaire se retrouve lié en partie à l'histaminose. Cette réflexion a même été posée par Cimolai en janvier 2020 (94), avançant que la nomenclature MCAS et histaminose pouvait ne désigner qu'une seule maladie dont la limite ne serait que géographique. En effet, bien que l'histaminose fasse l'objet d'études principalement en Europe centrale, on note au contraire la présence de travaux portant sur le syndrome d'activation mastocytaire non clonal principalement aux Etats-Unis. Dans le cas de ces deux maladies, Cimolai évoquait une forte ressemblance qui laisse à penser que ces deux maladies pourraient n'en être qu'une seule finalement. Il concluait d'ailleurs sa lettre par « de même, il semble impératif pour les chercheurs qui publient des articles sur la MCAS non clonale de considérer que leurs patients puissent en fait avoir une intolérance à l'histamine ».

Dans la [partie III](#), nous chercherons ainsi à mettre en exergue les convergences mais également les divergences entre ces deux pathologies, notamment au moment du diagnostic différentiel entre les deux pathologies.

### II.1.1.3 – Le Syndrome d’Activation Mastocytaire idiopathique

Enfin, on retrouve le syndrome d’activation mastocytaire idiopathique qui se définit par l’absence de cause spécifique retrouvée lors de l’activation des mastocytes, en dépit d’un examen approfondi.

L’objet de cet exercice est de mettre en lumière l’histaminose au sein de l’allergologie, qui est une discipline en constante évolution. A ce stade de notre exercice, nous posons l’hypothèse que la MCAS secondaire et éventuellement la MCAS idiopathique (qui n’a donc pas de cause définie) soient en réalité une histaminose. Cette hypothèse semble avoir été également posée dans le domaine de la recherche lors de comparaison entre l’histaminose et le NC-MCAS (94).

## II.1.2 – Traitements

Les traitements de la MCAS sont nombreux et vont avoir pour objet de contrer la dégranulation mastocytaire et d’inhiber l’action des médiateurs libérés lors de cet évènement. Les molécules employées sont notamment l’omalizumab, le cromoglycate de sodium, les anti H1 et les anti H2, les antileucotriènes et enfin les glucocorticoïdes.

L’**omalizumab** (Xolair®) est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1  $\kappa$  se fixant de manière spécifique aux IgE circulantes, empêchant ainsi leur fixation sur FcεR1 et donc la dégranulation mastocytaire IgE induite (95). L’effet recherché de l’omalizumab sera de prévenir les épisodes anaphylactiques mais également de traiter les symptômes cutanés chez les patients atteints de mastocytose systémique.

Le **cromoglycate de sodium** a également pour objet de venir empêcher la dégranulation mastocytaire, mais cette fois-ci en inhibant la pénétration intracellulaire de  $Ca^{2+}$  au sein des mastocytes. L'acide cromoglycique permet aussi de limiter l'absorption anormale d'allergènes au niveau de la muqueuse digestive présentant une inflammation locale liée à la libération des différents médiateurs mastocytaires (96).

Les **antihistaminiques H1** et **antihistaminiques H2** (ou plutôt antagonistes du récepteur H1 et antagonistes du récepteur H2) viennent agir en réalisant une fixation sur le récepteur H1 et le récepteur H2 de l'histamine. L'action de l'histamine découlant de sa fixation sur ces récepteurs est donc contrée et ses effets sont donc évités. Les antihistaminiques H1 constituent le traitement principal d'un MCAS. Les antihistaminiques H2 servent dans le traitement de la mastocytose à contrer l'hypersécrétion gastrique et l'ulcère gastroduodéal. On pourra également associer les **IPP** (Inhibiteur de la pompe à proton) pour réduire l'hypersécrétion gastrique mais également pour réduire la diarrhée.

Les antileucotriènes comme le **Montelukast** (Singulair®) permettent de limiter l'effet des leucotriènes libérés lors de la dégranulation mastocytaire ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) en agissant directement sur le récepteur cystéiné de type 1 (CysLT1) (97).

Les **glucocorticoïdes** viennent exercer un effet anti-inflammatoire pendant l'allergie. Leur effet s'exerce en venant inhiber des facteurs de transcription (NF- $\kappa$ B, AP-1) aboutissant à la diminution de la production de cytokines et de médiateurs pro-inflammatoires. Dans le traitement des formes agressives de la mastocytose ou bien lors d'anaphylaxie, on utilise les corticoïdes pour contrôler la malabsorption et l'ascite.

Enfin, l'**adrénaline** (= **épinéphrine**) autoinjectable (Anapen®, Epipen®, Emerade®, Jext®, etc...) est une catécholamine sympathomimétique à action directe exerçant des effets alpha-adrénergiques et bêta-adrénergiques. L'effet alpha-adrénergique est ici exploité car la vasoconstriction induite par l'épinéphrine va permettre de lutter contre l'œdème, la vasodilatation et donc l'hypotension induite par l'histamine (98).

Dans le cas plus particulier de la mastocytose systémique, on pourra utiliser l'**interféron  $\alpha$**  ou la **cladribine** (analogue nucléotidique de la purine) pour réduire la charge de mastocyte dans les formes les plus avancées. Toujours dans le traitement des formes avancées de

mastocytose, on retrouve les inhibiteurs de tyrosine kinase venant interférer avec la prolifération et la survie des mastocytes. On retrouve dans cette classe de médicaments utilisés contre la mastocytose systémique l'**imatinib** (inhibition KIT et c-kit notamment (99)), le **nilotinib**, le **dasatinib** (inhibition c-kit (100)), le **masatinib** et la **midostaurine**. Ces molécules présentent un intérêt contestable du fait des résistances présentées par les mastocytes (mutations somatiques de KIT D816V).

Pour conclure sur cette partie traitant des traitements de la mastocytose, l'arsenal thérapeutique compte également un autre anticorps monoclonal, le **brentuximab vedotin**. Cet anticorps est dirigé contre le CD30, présent à la surface des mastocytes et intervient dans les formes avancées de mastocytose systémique.

## **II.2 – L'Urticaire chronique**

### **II.2.1 – Définition d'une urticaire**

L'urticaire (nom féminin issu du latin *urtica* signifiant ortie) est un syndrome cutanéomuqueux fréquent, dont le diagnostic est facile et les causes sont multiples. L'urticaire repose sur la formation d'un **érythème** (liée à une vasodilatation), d'un **œdème** (lié à une augmentation de la perméabilité vasculaire) et d'un **prurit** (lié à la stimulation des terminaisons nerveuses) ; ces trois éléments formant la **triade de Lewis**. Ces éléments de la triade de Lewis seront répartis en des proportions différentes selon le type d'urticaire en présence. En effet, il existe deux types d'urticaire définies selon leur localisation : l'urticaire superficielle et l'urticaire profonde.

L'urticaire superficielle est la manifestation la plus typique d'une urticaire et se présente sous la forme d'une papule [la papule est une « Lésion cutanée élémentaire ayant l'aspect d'une petite saillie ferme de couleur variable (par opposition à macule), par exemple au cours de l'urticaire.» (101)] ou d'une plaque semblable à une piqûre d'ortie. L'urticaire superficielle se définit par ailleurs de la façon suivante : « L'éruption est **monomorphe**, **fugace**, **migratrice** et **prurigineuse**. Monomorphe, l'urticaire superficielle a pour lésion

élémentaire une papule œdémateuse rouge ou rosée isolée ou confluent en des plaques bien délimitées. Fugace, les lésions persistent quelques minutes ou quelques heures avant de disparaître sans laisser de traces. Migratrice, l'éruption est faite d'éléments qui disparaissent alors que d'autres apparaissent ailleurs, donnant une illusion de mobilité. Le prurit est constant, parfois féroce, mais il ne s'accompagne habituellement pas de lésions de grattage » (102). On notera également que chez l'enfant, l'urticaire présente un aspect annulaire et très œdémateux. L'urticaire chez l'enfant peut également être suivi par des macules livides pouvant persister plusieurs jours sur les zones préalablement touchées par une urticaire.

L'urticaire profonde ou angioœdème histaminique se distingue de l'urticaire superficielle par le fait d'être très œdémateuse et peu prurigineuse. L'urticaire profonde se présente ainsi sous la forme d'une tuméfaction (« Augmentation de volume ou gonflement d'un organe ou d'une partie du corps, quelle que soit sa cause. » (103)) ferme, pâle et mal limitée ; et on note la présence d'une sensation de tension douloureuse plutôt qu'un réel prurit. La localisation préférentielle de l'urticaire profonde est au niveau des extrémités (mains, pieds) et du visage (lèvres, paupières) et les organes génitaux. Une atteinte du visage est par ailleurs à considérer comme un signe de gravité car on craindra une atteinte laryngo-pharyngée à l'origine de possible dysphonie, troubles de la déglutition puis l'apparition d'une détresse respiratoire par œdème de Quincke (obstruction des voies respiratoires par l'œdème formé au niveau de la muqueuse laryngée).

Une fois la localisation d'une urticaire définie, on cherchera à définir sa temporalité. En effet, l'urticaire peut être présente de façon **aiguë** (épisode unique et rapidement résolutif), ou bien de façon récidivante (plusieurs poussées séparées les unes des autres de plusieurs semaines à plusieurs mois), ou bien l'urticaire peut tout simplement se **chroniciser** (dans ce cas on observe une évolution quasi continue pendant plus de 6 semaines pouvant durer jusqu'à en moyenne 3 à 5 ans).



## **II.2.2 – Mécanismes à l'origine d'une urticaire**

L'urticaire est liée à un afflux de médiateurs inflammatoires (dont le principal est l'histamine) consécutif à une dégranulation mastocytaire. Les différentes causes de dégranulation mastocytaire seront étudiées en détail plus loin dans ce travail, mais on peut d'ores et déjà noter la présence de mécanismes immunologiques comme notamment l'hypersensibilité de type I ; mais également des mécanismes non immunologiques médiés par exemple par les anaphylatoxines c3a et c5a ou les MRGPR.

Les mastocytes sont donc à l'origine de la dégranulation de médiateurs inflammatoires, mais n'agissent pas seuls. En complément des mastocytes se trouvent des lymphocytes, mais également des polynucléaires neutrophiles et des polynucléaires éosinophiles. Ces cellules sont attirées par les produits chimiotactiques libérés lors de la dégranulation mastocytaire et vont ainsi permettre d'amplifier et de maintenir la réaction inflammatoire locale.

## **II.2.3 – Les Etiologies de l'urticaire**

Les mécanismes pharmacologiques à l'origine d'une urticaire étant très nombreux, il n'est pas surprenant d'observer un très grand nombre d'étiologies pour l'urticaire. Ces étiologies sont résumées dans le [tableau 10](#) (102).

Type d'urticaire	Sous types		Mécanisme	Agent causal	Manifestations
Urticaire commune	Alimentaires	Intoxication	Ingestion d'aliments riches en <b>amines biogènes</b> comme l'histamine ou <b>histaminolibération par dégranulation mastocytaire non spécifique</b> , puis fixation de l'histamine sur H1R.	Apport en amines biogènes ( <b>Histamine, Sérotonine, Tyramine</b> ) et apport alimentaire en aliments riches en histamine ou histaminolibérateurs : <b>Poissons et crustacés</b> (poissons frais appartenant aux familles des <i>Scombridae</i> , <i>Clupeidae</i> , <i>Salmonidae</i> , mais également fumés, séchés, en conserve, surgelés ou œufs de poissons => cf. scombrotisme), <b>Charcuterie</b> (viande bovine, foie de porc, saucisson, charcuterie, gibier), <b>Blanc d'œuf, Fromages</b> (camembert, roquefort, parmesan, emmenthal, gruyère, cheddar), <b>Légumes</b> (épinard, tomate, chou, concombre), <b>Fruits</b> (fraise, banane, raisin, agrume, noix et noisette), <b>Boissons alcoolisées</b> (bière et vin), <b>Chocolat et Cacao</b> .	Urticaire.
		Allergie vraie	<b>Sensibilisation</b> préalable suivie d'une <b>dégranulation mastocytaire spécifique IgE</b> dépendante ( <b>FcεR1</b> )	<b>Poissons et crustacés, arachide, soja, céréales, œuf de poule, lait de vache, fruits / fruits exotiques / fruit à coque, légumes</b> . Plus rarement des <u>additifs alimentaires</u> . Certains parasites tel <i>Anisakis simplex</i> sensibilisent lors de consommation fréquente de poisson cru.	Possible <b>syndrome oral</b> (prurit, œdème labial et de la muqueuse buccale) suivi d'une <b>urticaire</b> .

Type d'urticaire	Sous types		Mécanisme	Agent causal	Manifestations
		<p><b>Anaphylaxie alimentaire à l'effort = FEDIA</b> (Food-dependent exercise-induced anaphylaxis)</p>	<p><b>Dégranulation mastocytaire spécifique IgE dépendante (FcεR1) + activité sportive (cofacteur potentialisateur).</b> La <b>WDEIA</b> (Wheat-dependant Exercise-Induced Anaphylaxis = liée au blé) est la plus courante des FEDIA. Une hypothèse stipule que l'exercice diminue le seuil d'activation des mastocytes par augmentation d'osmolarité dans le sérum et acidification du PH sanguin à l'effort</p>	<p><b>Ingestion d'un aliment</b> pour lequel il y a eu une sensibilisation IgE-dépendante préalable : protéines du <b>blé</b> (<b>ω5-gliadine, HMW-Gs</b> = High Molecular Weight Glutenin subunit), protéines du <b>soja</b> (<b>β-conglycinine</b>), protéine de la <b>crevette</b> (la <b>protéine de 70 kDa</b>). Également <b>AINS + alcool</b> suivis d'un <b>effort physique</b>.</p>	<p>Réaction anaphylactique.</p>
		<p>Allergie à "l'alpha gal"</p>	<p><b>Sensibilisation à l'alpha 1-3 galactose (protéine issue de la digestion des viandes), induite par les piqûres de tiques</b> (<i>Amblyomma americanum</i>) chez l'homme. Production d'IgE anti-galactose alpha 1-3-galactose. L'allergie ne concerne donc pas directement la viande, mais le produit issu de la digestion de celle-ci (mécanisme retardé nécessitant <b>ingestion</b> et <b>digestion</b>)</p>	<p>Après sensibilisation, <b>production d'IgE spécifiques dirigés contre bœuf, porc, agneau, lait de vache, chat et chien</b>. Cependant <u>absence d'IgE spécifiques dirigées contre dinde, poulet et poisson</u>.</p>	<p>Réaction anaphylactique retardée.</p>

Type d'urticaire	Sous types		Mécanisme	Agent causal	Manifestations
	Médicamenteuses		Différents mécanismes possibles : hypersensibilité immédiate, hypersensibilité liée à complexes immuns circulants, activation non immunologique de mastocytes ou du complément, blocage d'une activité enzymatique (COX). Ne pas oublier la pathologie en elle-même. Réaction IgE-dépendante ou non.	Principalement prise d'antibiotiques, AINS, antalgiques, anesthésiques, produits de contraste iodés.	Si IgE-dépendant : réaction anaphylactique. Si non IgE-dépendante : urticaire retardée (apparition de 10 heures à 10 jours)
	Infectieuses	Virale		<b>Multiples protéines virales</b> (souvent non identifiées par absence de recherche) comme <b>Hbs</b> (hépatite)	Triade de Caroli : Urticaire, arthralgie, céphalées. Hépatites B et C peuvent donner cryoglobulinémie puis vascularite urticarienne ou urticaire au froid.
		Parasitaire		<b>Anguillulose</b> ( <i>Strongyloides stercoralis</i> ), <b>Filariose</b> ( <i>Wuchereria bancrofti/Brugia malayi/Brugia timori</i> ), <b>Bilharziose</b> ( <i>Schistosoma</i> ), <b>Ascariose</b> ( <i>Ascaris lumbricoides</i> ), <b>Toxocarose</b> ( <i>Toxocaris canis/Toxocaris cati</i> ), <b>Distomatose</b> ( <i>Fasciola hepatica, Dicrocoelium dendriticum, ...</i> ), <b>Trichinose</b> ( <i>Trichinella spiralis</i> ).	Urticaire aigüe ou récidivante associée à hyperéosinophilie. <i>Toxocaris canis</i> à l'origine d'urticaire chronique.

Type d'urticaire	Sous types		Mécanisme	Agent causal	Manifestations
		Bactérienne		Helicobacter pylori.	Urticaire chronique (résultats discordants).
	Par piqûre d'insecte		Sensibilisation préalable suivie d'une dégranulation mastocytaire spécifique IgE dépendante (FcεR1) + Histaminolibération non spécifique	<b>Venins d'hyménoptères</b> [abeille ( <i>Anthrophila spp</i> ), guêpe ( <i>Vespula spp</i> ), frelon ( <i>Vespa spp</i> )], <b>tiques du pigeon</b> ( <i>Argas reflexus</i> ).	Urticaire jusqu'à réaction anaphylactique possible. Lésions locales ou généralisées.
Urticaire de contact	Immunologiques		Réaction après contact entre substance ayant subi une <b>sensibilisation préalable</b> et peau. Plus fréquent chez le sujet atopique.	<b>Protéines du latex</b> (gants, matériel médical, préservatif, bonnet de bain,...) ; <b>aliments</b> (poissons et crustacés, fruits et légumes, céréales et farines, alpha-amylase, viandes,...) ; <b>produits capillaires</b> (Persulfate d'ammonium, para-phényl-nediamine et ses produits d'oxydo-polymérisation,...) ; <b>cosmétiques</b> [hydrolysats de blé, amidon de blé, sésame, menthol, parabens, benzophénones,...], <b>médicaments</b> (chlorhexidine, povidone iodée, antibiotiques (pénicillines, céphalosporines, aminosides,...), lidocaïne,...) ; <b>animaux</b> (chenilles processionnaires, chat, rongeurs, asticots...)	Erythème prurigineux transitoire plus ou moins infiltré. Lésions locales à généralisées. Possible réaction anaphylactique (difficulté respiratoire et malaise).

Type d'urticaire	Sous types		Mécanisme	Agent causal	Manifestations
	Non immunologiques		Réaction après contact entre substance ne présentant <b>pas de sensibilisation préalable</b> et peau.	<b>Animaux</b> (chenilles processionnaires, fourmis, coraux, méduses, papillons exotiques, ...), <b>végétaux et extraits végétaux</b> (orties, essence de térébenthine, ...), <b>parfums et arômes</b> [baume du Pérou, alcool, aldéhyde et acide cinnamique, benzaldéhyde, eugénol et géraniol (mécanisme immunologique associé possible), ...], <b>conservateurs</b> (formaldéhyde et libérateurs de formol, acide sorbique, acide benzoïque, ...), <b>aliments</b> (moutarde, poivre, thym, ...)	
Urticaire physique	Mécaniques	Dermographisme		Frottement appuyé d'un objet sur la peau.	Erythème, œdème et prurit des sites soumis à friction
		Retardé à la pression		Pression prolongée sur la peau.	Œdème ferme et douloureux après une pression forte et prolongée. Touche principalement paumes, plantes des mains et pieds, fesses.
		Vibratoire	Parfois lié à mutation de ADGRE2 (Adhesin G protein-coupled receptor E2)	Stimulation vibratoire : rasoir, perceuse, sport sur terrain irrégulier...	Erythème prurigineux, puis œdème.

Type d'urticaire	Sous types		Mécanisme	Agent causal	Manifestations
	Thermique	Au froid	Familiale : autosomique dominante liée à NLRP3 (NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3)	Exposition au froid	Macules érythémateuses parfois cyanotiques, sensation de brûlure. Associé à fièvre, conjonctivite, arthralgies, myalgies et syndrome inflammatoire.
			Idiopathique acquise :	Exposition au froid : intempérie, bain en eau froide, boisson froide/glacée, aliment froid, ...	Urticaire superficielle ou profonde. Possibilité d'atteinte laryngée voir de choc anaphylactique.
			Acquise secondaire : présence de protéines cryoprécipitantes : cryoglobulines, cryofibrinogène, agglutinines froides		Idem forme idiopathique ± purpura ou nécrose sur zone exposée au froid.
		A la chaleur	Possible forme familiale	Aliments chauds	Urticaire ± atteinte des muqueuses exposées à la chaleur.
		Cholinergique		Effort, émotion, bain, froid	Semis de papules œdémateuses et prurigineuses entourées par halo érythémateux.  Associé à des manifestations digestives ou respiratoires.

Type d'urticaire	Sous types		Mécanisme	Agent causal	Manifestations
	Aquagénique		Possible forme familiale	Contact avec eau fonction de température et degré de salinité.	Urticaire ± atteinte systémique (forme familiale)
	Solaire			Longueur d'onde monochromatique située le plus souvent dans les UVA (315-400 nm) ou visibles (380-780nm).	Triade de Lewis dans les minutes suivant l'exposition sur les zones exposées ± zones couvertes. Suivi de période réfractaire.
Urticaire génétique	Syndrome hyper-IgD = déficit en mévalonate kinase		Mutation du gène MVK aboutissant à un déficit en mévalonate-kinase.		Fièvre récurrente, manifestations abdominales/articulaires, syndrome inflammatoire, élévation IgD sériques. Manifestations cutanées telles qu'urticaire, éruptions pustuleuses, aphtes, nodules inflammatoires, purpura, erythma elevatum diutinum.
	Cryopyrinopathies	Syndrôme de Muckle-Wells	Mutation du gène CIAS1/NLRP3		Dermatose neutrophilique urticarienne, fièvre, surdité de perception progressive, amylose rénale AA.



Type d'urticaire	Sous types		Mécanisme	Agent causal	Manifestations
		CINCA-syndrome (Chronique, Infantile, Neurological, Cutaneous and Articular syndrome)			Dermatose neutrophilique urticarienne (néonatale ++), fièvre récurrente, arthropathie, méningite chronique aseptique à polynucléaires neutrophiles
		Urticaire familiale au froid		Exposition au froid	Dermatose neutrophilique urticarienne, conjonctivite, fièvre et arthralgie (cf. urticaire physique)
Urticaire auto-immune			Autoanticorps IgG anti-FcεR1 ou IgG anti-IgE	Maladie auto-immune comme pathologies auto-immune thyroïdienne (thyroïdite de Hashimoto) ou apparition spontanée	Urticaire pouvant être chronique.
Angioœdème	Bradykinique		Déséquilibre entre production et dégradation de kinines lié à plusieurs mécanismes possibles : 1. Un déficit héréditaire ou acquis en C1-inhibiteur; 2. Une augmentation de la production de bradykinine ou une insuffisance de sa dégradation sans atteinte du C1-inhibiteur; 3. Une prise de médicaments inhibiteurs des kininases comme la prise d'IEC, de certains sartans, de gliptine ou d'immunosuppresseurs inhibiteurs de mTor.	Prise médicamenteuse : IEC, sartans, œstrogènes, gliptines, inhibiteurs de la 5-alpha-réductase (Finastéride, Dutastéride), immunosuppresseurs inhibiteurs de m-Tor (Tacrolimus, Sirolimus, Evérolimus)	Angioœdème allant de la crise abdominale douloureuse à l'atteinte des voies aériennes supérieures.

Tableau 10 - Résumé des principales étiologies des urticaires (102)

## **II.3 – Maladie cœliaque et non cœliaque**

La muqueuse digestive comprend des structures immunitaires qui sont composées de GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissues ou tissus lymphoïdes associés à l'intestin en Français) et de ganglions lymphatiques mésentériques. Au sein des GALT on retrouvera notamment les plaques de Peyer qui sont des agrégats de cellules lymphoïdes se projetant dans la lumière intestinale, présentes au nombre de 100 à 200 au sein de l'intestin grêle chez l'homme. Enfin, les plaques de Peyer sont constituées d'un dôme sous-épithélial formé par un grand nombre de follicules à cellules B ainsi que des centres germinatifs, mais également des zones de cellules T et enfin des cellules dendritiques. Les plaques de Peyer sont connectées aux ganglions lymphatiques mésentériques (qui sont les plus volumineux ganglions lymphatiques de drainage de l'organisme) par les vaisseaux lymphatiques afférents. Cette connexion permet de former des sites de présentation antigénique permettant d'initier la phase de réponse immunitaire en cas d'infection. La réponse immunitaire s'effectuera alors au moyen de lymphocytes effecteurs (lymphocytes T ou plasmocytes effecteurs) dispersés tout au long de la muqueuse au sein de même de l'épithélium ou bien au niveau de la lamina propria (tissu sous-épithélial).

### **II.3.1 – La maladie Cœliaque**

La présence de fonctions immunitaires au sein du tube digestif induit la possibilité de voir l'apparition de maladie auto-immune, comme dans le cas de la maladie cœliaque. La maladie cœliaque est la plus fréquente cause de diarrhée par malabsorption et est une maladie auto-immune par intolérance aux protéines contenues dans le gluten (blé, orge, seigle). Il existe une prédisposition génétique basée sur le fait de présenter le HLA DQ2 ou le HLA DQ8 qui sont des facteurs favorisant le développement de la maladie et retrouvés chez 95% des malades atteints. D'autres facteurs de risque existent comme le fait d'être apparentés au premier degré à des malades atteints de la maladie cœliaque, être atteint

de dermatite herpétiforme ou être atteint d'autres maladies auto-immunes comme le diabète de type I, une thyroïdite, une cirrhose biliaire primitive ou un vitiligo.

La prévalence de la maladie est estimée aux États-Unis et en Europe à 0,5-1% de la population, avec un sex-ratio majoritairement féminin (2 à 3 fois plus de femmes touchées que d'hommes). La maladie cœliaque représente 700 000 malades en France, ce qui correspond à un diagnostic ne représentant que 10 à 20% des cas réels.

La maladie cœliaque est définie par la présence d'un syndrome de malabsorption associant plus ou moins des manifestations cliniques (diarrhée, douleur abdominale, amaigrissement) et/ou biologiques de malabsorption. Les manifestations peuvent se résumer à une anomalie biologique (anémie microcytaire isolée par exemple) ; la présence histologiquement d'une atrophie villositaire totale ou subtotale, parfois partielle ; enfin par la régression des symptômes et des carences après un régime sans gluten strict associée à une amélioration lente des lésions histologiques. Les lésions histologiques peuvent également présenter une augmentation du nombre des lymphocytes intra-épithéliaux, une infiltration lympho-plasmatique du chorion avec présence de polynucléaires éosinophiles. Le prélèvement est réalisé via la réalisation de biopsies de la muqueuse duodénale au cours d'une endoscopie digestive haute.

La forme classique présentant diarrhée chronique et signes cliniques de malabsorption est minoritaire. On cherchera des formes pauci-symptomatiques à base de signes biologiques de malabsorption (carences en vitamines A, D, E, K, anémie ferriprive, B9, B12), de cytolyse hépatique inexpliquée, d'aftose buccale récidivante, d'arthralgie et de déminéralisation diffuse, de troubles neurologiques (ataxie, épilepsie), des syndromes hémorragiques (saignement des muqueuses), ou de la reproduction chez la femme (aménorrhée et infertilité).

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'anticorps sériques de type IgA anti-transglutaminase (test très spécifique). A la suite du diagnostic, il est nécessaire de réaliser un bilan sanguin recherchant des carences liées à la malabsorption due à la maladie, comme le dosage de la calcémie, de la magnésémie, du fer, des folates et de la vitamine B12. Le temps de prothrombine sera aussi évalué. Enfin on cherchera à réaliser un bilan hépatique ainsi qu'une ostéodensitométrie (recherche d'ostéopénie).

Enfin le traitement de la maladie cœliaque repose sur le régime sans gluten à vie, qu'il s'agisse du gluten apporté de façon alimentaire via les farines (blé, orge, seigle), ou bien via les médicaments contenant ces farines comme excipient. A la différence des céréales précédemment citées, le régime sans gluten autorise la consommation de maïs, de riz et d'avoine (la prudence sera de mise avec l'avoine du fait du risque de contamination). On corrigera les carences liées à la malabsorption induite par la maladie par une complémentation médicamenteuse (calcium, fer, B12, magnésium). Lorsque l'observance du patient est suffisante (l'estimation de celle-ci n'est en moyenne que de 50%), on remarque une régression des signes cliniques et des anomalies biologiques sous 1 à 3 mois, une négativation des anticorps sous 1 an et une régression des atrophies villositaires sous 6 à 24 mois (des biopsies duodénales réalisées entre 12 et 18 mois après le début du régime seront réalisées afin de confirmer la repousse des villosités) (104,105).

### **II.3.2 – La sensibilité au gluten non cœliaque**

En parallèle de la maladie cœliaque se situe la sensibilité au gluten non cœliaque ou NCGS (Non-Celiac Gluten Sensitivity). Cette maladie est en cours d'exploration mais présente des similarités avec la maladie cœliaque en partageant des symptômes semblables à la maladie cœliaque ainsi qu'au syndrome de l'intestin irritable à la suite de la consommation d'aliments contenant du gluten. Les symptômes observés sont d'ordre intestinaux avec la présence de ballonnement, de gaz, de flatulences, de douleur abdominale, de douleur stomacale, d'hyperacidité gastrique voir de reflux, de nausée et de vomissement, d'inconfort abdominal, de distension et de mouvements irréguliers de l'intestin, de diarrhée ou de constipation. Enfin, certains symptômes rapportés n'affectent pas le tractus digestif avec la présence de signes généraux comme la présence de fatigue voir d'épuisement avec sensation de mal-être ; la présence de signes neurologiques comme la présence de céphalées ou de migraines, de confusion ; la présence de symptômes cutanés comme l'apparition d'eczéma, d'urticaire, de rash de dermatite ou d'érythème ; la présence de signes psychiatriques comme anxiété, hyperactivité et troubles de l'attention, de confusion, de dépression ; la présence de signes ostéotendineux comme des douleurs

musculaires, des extrémités ou des articulations, d'engourdissement des jambes ou des bras ; la présence de signes allergiques comme l'apparition de rhinite, de difficulté à respirer voire d'angioœdème ; et enfin l'apparition d'une anémie. Ces signes sont assez peu spécifiques mais peuvent faire penser à une histaminose comme nous le verrons dans la [prochaine partie](#). C'est en tous cas ce qu'à suggéré l'équipe de Wolfgang en émettant l'hypothèse que la NCGS était en réalité due à une histaminose (106). Ce lien entre la présence d'une histaminose et une autre pathologie digestive n'est pas sans rappeler l'étude de Dietmar ayant observé de façon concomitante la présence de patient présentant une malabsorption des carbohydrates et la présence d'une faible activité en diamine oxydase (107). L'histaminose peut donc être approchée d'un certain nombre d'autres pathologies, voyons donc ce qu'est l'histaminose.

## **Partie III – L’histaminose**

### **III.1 – Introduction**

Reposant sur les concepts fondamentaux de l’allergologie précédemment évoqués, l’histaminose se définit donc comme une dyshistaminémie pathologique multifactorielle, transitoire ou non, pouvant conduire à des réactions anaphylactoïdes non sensibilisantes et non allergiques. En dépit du fait qu’elle calque des éléments du syndrome d’activation mastocytaire, de la sensibilité au gluten non cœliaque voire de l’urticaire chronique, l’histaminose diffère de ces maladies par le contexte plurifactoriel susceptible de déclencher des réactions allergiques-like.

### **III.2 – Les types d’histaminose**

Pour bien appréhender l’histaminose, il faut tout d’abord comprendre la part multifactorielle de cette maladie. Comme nous l’avons vu précédemment, l’histamine exerce un rôle physiologique pour l’organisme. Dans cette situation physiologique, l’histamine est dégradée suffisamment rapidement pour qu’il n’y ait pas de conséquences délétères pour l’organisme. Il faut donc une situation aboutissant à une quantité d’histamine telle qu’un nombre de récepteurs suffisamment important ait été activé pour que la réponse de l’organisme à cette stimulation soit excessive.

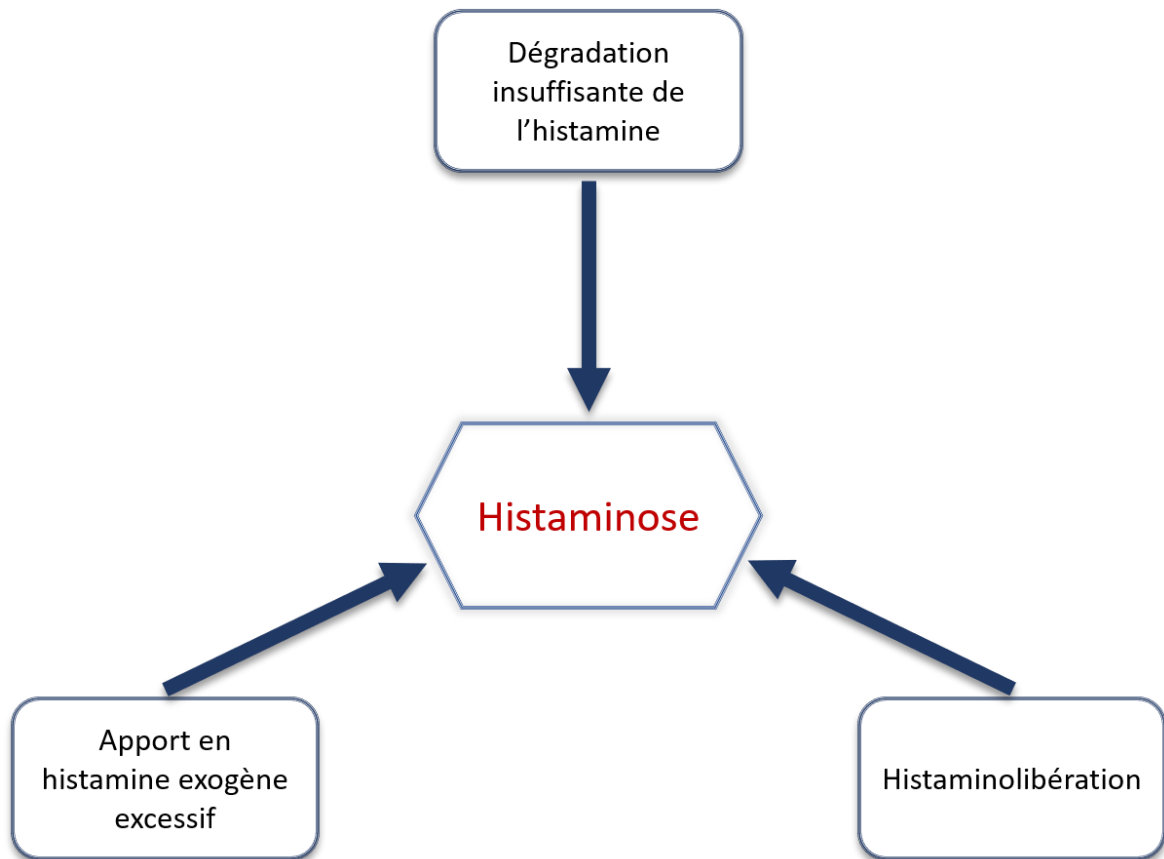


Figure 13 - Mécanismes à l'origine de la survenue d'une histaminose

La [figure 13](#) évoque les mécanismes pouvant aboutir à une histaminose. Comme on peut l'observer sur cette figure, différents facteurs peuvent être à l'origine d'une histaminose et peuvent très bien survenir de façon concomitante pour potentialiser le risque de survenue d'une histaminose.

### **III.2.1 – Nomenclatures de l'histaminose**

Dans « histamine and histamine intolerance » (82), Mainz et Novak ont posé les bases de l'histaminose en présentant les mécanismes à l'origine d'une histaminose. La nomenclature proposée, reprise par Comas-Basté et son équipe dans « Histamine Intolerance : The current State of the Art » (59) est certes pertinente, mais classe dans un même groupe l'ensemble des mécanismes à l'origine d'une histaminose. Par ailleurs, dans « Histaminintoleranz-Syndrom (HIS): Vielfalt der Mechanismen von physiologischer, pathophysiologischer und toxischer Wirkung und deren Unterscheidung » (108), l'équipe

de Weidenhiller a proposé une nomenclature différente de celle que nous venons de voir en créant 3 groupes distincts cloisonnant les mécanismes physiopathologiques à l'origine d'une histaminose. Le groupe 1 traite de l'histaminose associée à un excès d'histamine dans le corps, le groupe 2 est associé à des troubles enzymatiques dans la dégradation de l'histamine et enfin le groupe 3 se concentre sur les modifications des récepteurs de l'histamine. Néanmoins, ce troisième groupe et les mécanismes lui étant associés ne sont pas évoqués dans les articles récents traitant de l'histaminose. Compte tenu de ces éléments, nous avons pris la décision de conserver le premier et le second groupe de la classification de Weidenhiller en enlevant le dernier groupe. Ce faisant, nous ne pouvons conserver la nomenclature de Weidenhiller et décidons de remplacer le terme « groupe » par « type ». Nous proposons ainsi une nomenclature reposant sur la mécanistique à l'origine de l'histaminose, à savoir l'intoxication à l'histamine (type I), l'histaminolibération pathologique (type II), le déficit en matériel enzymatique (type III) et un dernier type traitant de la possibilité d'une forme mixte composée par un mélange des types I, II et III (type IV). Les types I et II sont donc issus du groupe I de Weidenhiller, le type II est issu du groupe II Weidenhiller, et le type IV ressemble à la nomenclature de Mainz et Novak. Le [tableau 11](#) reprend les éléments de nomenclature de l'histaminose que nous proposons.

Type d'histaminose		Origine
Type I	Intoxication histaminique	Scombrototoxicité
		Autres aliments riches en histamine
Type II	Histaminolibération pathologique	Aliments
		Médicaments
		Toxines
Type III	Déficit en matériel enzymatique	Génétique
		Acquis
Type IV	Forme mixte	Type I ± Type II ± Type III

Tableau 11 - Classification de l'histaminose

Bien que la nomenclature et la division de l'histaminose en différents types proposés soit personnelle, nous rappelons que cette proposition s'appuie sur les éléments physiopathologiques décrits par les auteurs traitant du sujet.



### **III.2.2 – Type I: Scombrotisme et intoxication à l’histamine**

L’intoxication histaminique a été évoquée lors des premiers articles traitant sur les effets de l’histamine. Dans leur article paru en 1910, Dale et Laidlaw (37) évoquaient déjà l’apparition d’un bronchospasme, mais également la soudaine chute de pression artérielle généralisée, puis enfin la survenue d’un arrêt cardiorespiratoire, après injection de sel d’histamine par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée.

Bien qu’il ne soit actuellement pas pratiqué d’injection volontaire d’histamine par voie IV/SC, la forme la plus courante et la plus documentée de l’histaminose se présente de manière similaire par un apport massif d’histamine dans l’organisme aboutissant à un choc anaphylactique. En outre, il convient de noter que cette situation intervient sans qu’il y ait nécessairement modification des processus de dégradation enzymatique de l’histamine, d’origine congénitale ou acquise.

L’histamine est présente en quantité variable dans de nombreux aliments que nous consommons au quotidien, si bien qu’il arrive régulièrement d’observer des intoxications à l’histamine dans les médias grand public lors de l’exemple le plus typique de ce mécanisme d’empoisonnement qu’est le scombrotisme. En témoignent les récentes intoxications répertoriées au Japon dans le journal « Okinawa Times » à Okinawa (109), dans le journal « Nikkan gendai » de Tōkyō (110), dans le « Kyōto shinbun » de Kyōto (111), ou même dans la branche éditoriale japonaise du « Huffington post » en octobre 2020 (112), ou en France comme le rapportait le site Vidal le 15 mai 2020 (113). Il arrive également d’effectuer des rappels de lots pour cette raison (exemples de rappels de lots en France répertoriés par le magazine français « 60 millions de consommateurs » en 2018 (114), en 2019 (115), en 2020 (116) ; ou par exemple au Canada dans le journal « Vancouver courier » à Vancouver (117), etc...). Si les intoxications histaminiques sont de plus en plus fréquentes, notons qu’elles sont observées dans environ 90% des cas à la suite de la consommation de poissons (118).

Nous allons ainsi revenir longuement sur les mécanismes physiopathologiques de cette forme d’histaminose puis illustreront nos propos en nous concentrant sur le cas de

l'intoxication au thon qui est richement décrite dans la littérature scientifique, avant d'élargir aux autres substances riches en histamine et susceptibles de déclencher un syndrome scombrototoxicisme-like (une histaminose donc).

### III.2.2.1 – Scombrototoxicisme

#### III.2.2.1.1 – Définition

##### III.2.2.1.1.1 – Lexicale

Le scombrototoxicisme (également nommé scombroidose (87)) est un **ichtyosarcototoxicisme de type histaminique** tirant son nom du Grec ancien « σκόμβρος » (skómbros), qui a été traduit en latin par le terme « scomber », signifiant maquereau (119) ; et qui a par la suite donné lieu au mot Scombridae, désignant la famille des poissons représentés notamment par les thons, les bonites et bien évidemment les maquereaux. Il s'agit donc d'un ichtyosarcototoxicisme, c'est-à-dire une « Intoxication alimentaire aux manifestations polymorphes, par ingestion de poissons dont la chair, la peau ou les viscères ont accumulé des toxines produites par des bactéries contaminant gazon algal, algues ou phytoplanctons dont ils se nourrissent » (120)...la toxine ici associée à cet ichtyosarcototoxicisme étant donc l'histamine.

Enfin, La nomenclature anglaise du scombrototoxicisme est scombroid fish poisoning (ou SFP (121)), ce qui souligne une fois encore le caractère toxicologique de cette maladie aux conséquences immunologiques.

### III.2.2.1.1.2 – Mécanisme à l'origine de la survenue de scombrotisme

Comme nous venons de le voir, le scombrotisme tire son nom des maquereaux, cependant on associe couramment le scombrotisme à une intoxication causée par la consommation de thon, bien qu'il affecte en réalité à la fois les thons, les maquereaux, mais également d'autres espèces de poissons qui ne sont pas des scombridés. Ce rapprochement presque synesthésique entre le scombrotisme et le thon s'explique par le mécanisme de cette intoxication en plusieurs étapes.

Lors de la pêche de certaines espèces de poissons comme ceux appartenant à la famille des scombridés, il peut intervenir des conditions de transport et de conservation inadaptées, du fait d'une température de stockage trop élevée ou bien du fait d'un non-respect de la chaîne du froid. On observe alors le développement et la prolifération de bactéries contenues soit dans le tube digestif, soit sur les écailles du poisson. En effet, certaines bactéries sont capables de produire de l'histamine à partir de l'histidine (présente en grande quantité dans la chair et les muscles des poissons) à basse température à l'aide d'une enzyme d'origine bactérienne, l'histidine décarboxylase. Toutes les étapes de transit du produit allant du lieu de pêche jusqu'à l'assiette du consommateur en passant par les bateaux de pêche, les bateaux usines, les camions de transport, les lieux de vente au détail et enfin la cuisine servant à préparer le plat sont donc autant d'étapes à risque d'histaminoproduction si le produit se retrouve à une température compatible avec le développement de bactéries histaminoproductrices. Les thons étant répertoriés comme étant des poissons à haute teneur en histidine possédant une température corporelle plus élevée que les autres poissons riches en histidine, on craindra particulièrement la survenue de scombrotisme chez cette espèce de poisson.

Pour autant, la présence de toxines naturellement présentes dans les aliments que nous consommons n'est pourtant pas une caractéristique nouvelle ou exclusive aux poissons. Par exemple, lorsqu'on choisit la famille des champignons, on retrouve parmi de très bons champignons comme la morille conique (*Morchella elata* (122)) ou l'amanite rougissante (*Amanita rubescens* (123)) la présence d'une toxine nommée hémolysine à l'origine de

l'apparition d'un syndrome hémolytique. Cependant, à la différence de l'histamine, cette hémolysine est une toxine dite thermolabile, c'est-à-dire qu'elle sera détruite par la cuisson prolongée (au moins 10 minutes à 70°C (124)). Le danger lié à la formation d'histamine dans un aliment est directement corrélé au fait qu'il s'agit d'une molécule thermorésistante (125,126). Un met devenant contaminé par l'histamine présente donc un danger pour la santé avant même la conception d'un plat préparé à partir de celui-ci, puisqu'il n'est pas possible en pratique de se débarrasser de l'histamine après sa formation.

Enfin, un autre mécanisme peut s'ajouter et venir potentialiser le risque de survenue d'un scombrotisme. Il s'agit de la présence dans l'aliment contaminé de molécules inhibitrices de la DAO comme les amines biogènes. La présence d'amines biogènes comme la putrescine ou la tyramine, sont souvent le témoin d'une mauvaise hygiène dans le produit et interviennent en maintenant une concentration haute d'histamine plus longtemps dans l'organisme. Nous reviendrons sur ce point dans [l'histaminose de type III](#).

#### III.2.2.1.1.3 – Symptomatologie

Le scombrotisme est une intoxication à l'histamine dont la mise en évidence des effets de cette dernière a été réalisée lors des premières recherches visant à établir les effets de l'histamine par H.H. Dale et P.P. Laidlaw en 1919 (38).

Comme de nombreuses intoxications, l'intoxication histaminique est causée non pas par le potentiel toxique de la molécule en elle-même, mais par la concentration à un instant « t » de l'histamine circulante. Il existe donc une relation effet-dose et il est par ailleurs courant de retrouver en médecine humaine des molécules dont la concentration dite normale présente des propriétés bénéfiques pour l'organisme, mais pour lesquelles un déséquilibre de la concentration entraîne des conséquences délétères (comme par exemple le cuivre dans la maladie de Wilson). Il est donc important de rappeler que l'histamine est avant tout une amine naturellement présente dans l'organisme, possédant et présentant des rôles physiologiques importants, plutôt qu'uniquement une molécule nocive de part ses effets liés à une intoxication.

Le premier point mis en évidence lors d'un scombrotisme est que les manifestations liées à une intoxication à l'histamine forment un ensemble de symptômes peu spécifiques. Il existe également une très grande variabilité interindividuelle dans l'expression des symptômes liés à un scombrotisme, de sorte que certains symptômes peuvent ne pas être exprimés. L'étude des symptômes liés au scombrotisme a d'ailleurs conduit à ajouter au fur et à mesure du temps des symptômes liés à la présence de celui-ci. Cette actualisation de la symptomatologie peut être attribuée au fait qu'il existe un sous-diagnostic de la maladie, mais aussi à la variabilité interindividuelle.

Afin de mieux comprendre le scombrotisme, nous décidons de reprendre de façon temporelle différentes études détaillant ces symptômes.

Tout d'abord, en 1987 paraît une étude rétrospective s'appuyant sur l'étude de 250 cas de scombrotisme ayant eu lieu de 1976 à 1986 (127), liés à plusieurs espèces de poisson dont le maquereau, le thon, la sardine et enfin d'autres poissons. Après avoir analysé chaque cas et conservé uniquement les accidents liés à une concentration de plus de 5 mg d'histamine pour 100 mg de poisson, 94 incidents ont été retenus (sur un total de 101 incidents, 7 ont été exclus par manque d'informations). Les auteurs ont alors décidé d'observer l'apparition des symptômes dans cette étude et de les classer par ordre de fréquence décroissante. Nous avons décidé d'enrichir cette étude en regroupant ces symptômes et en rajoutant leur pourcentage d'apparition dans le [tableau 12](#).

Type de symptôme	Nombre de cas présentant ce symptôme	Pourcentage
<b>Rash cutané et apparition de rougeur</b>	45	47,9%
<b>Diarrhée</b>	45	47,9%
<b>Bouffées de chaleur et transpiration</b>	38	40,4%
<b>Céphalées</b>	37	39,4%
Vomissements	30	31,9%
Nausées	27	28,7%
Sensation de brûlure dans la bouche	24	25,5%
Mal d'estomac	17	18,1%
Vertiges	7	7,4%
Palpitations	3	3,2%
Gonflement des lèvres, de la langue ou du visage	3	3,2%
Tremblements et frissons	2	2,1%
Picotements	1	1,1%
Douleur thoracique	1	1,1%

Tableau 12 - Symptômes relevés dans l'étude rétrospective de Bartholomew de 1987 traitant de scombrototoxicité (127).  
Les symptômes les plus fréquents ont été mis en violet.

On voit ainsi que les symptômes retrouvés de manière la plus constante sont le **rash cutané**, la présence de **diarrhée**, de **bouffées de chaleur** et de **transpiration** et enfin l'apparition de **céphalées**.

Plus tard, en 1989, Taylor décrit les symptômes du scombrototoxicité dans « Journal of Toxicology » (128) et les classa par groupe sans indiquer leur fréquence d'apparition ([tableau 13](#)).

Symptôme cutané	<b>Rash</b>
	Urticaire
	Œdème
	Inflammation locale (en particulier autour de la bouche)
Symptôme gastrointestinal	Nausée
	Vomissement
	<b>Diarrhée</b>
	Crampes abdominales
Symptômes neurologiques	<b>Céphalées</b>
	Palpitations
	Picotements
	<b>Rougeur</b>
	Sensation de brûlure
	Démangeaisons
Vasculaire	Hypotension
Autre	<b>Transpiration</b>
Complications en présence d'antécédents	Cardiaque
	Respiratoire (collapsus)

Tableau 13 - Symptômes relevés dans la publication de Taylor de 1989 traitant du scombrotisme (128). Les symptômes les plus fréquents ont été mis en violet

Dans cet article, Taylor indique que les symptômes peuvent apparaître rapidement, dans les minutes voire les heures suivant l'ingestion d'aliment contaminé. Il indique également que la sensation de brûlure au niveau de la bouche apparaît généralement instantanément. La rémission liée à ces symptômes est indiquée comme étant courte, de l'ordre de quelques heures, bien qu'elle puisse durer plusieurs jours sans traitement (de 24 à 48h en moyenne) (128).

Plus tardivement, apparaît en 2011 dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire une étude rétrospective basée sur le cas d'une intoxication massive à l'histamine auprès de militaires français (129). Cette étude se base sur un cas unique de toxi-infection alimentaire collective (TIAC) survenue le 26 novembre 2010. Elle présente un intérêt lié à la normalisation réalisée auprès des cas et des témoins. Il s'agissait de jeunes hommes en bonne santé présentant des caractéristiques relativement similaires (antécédents d'allergie, traitements, genre). Au total, parmi les 237 convives présents au repas, 71 cas

ont été identifiés. Le premier élément que nous apporte cette étude est la fréquence d'apparition des symptômes ainsi que leur type. Les symptômes associés à une concentration élevée en histamine dans le thon ont ainsi été résumés dans le [tableau 14](#).

Manifestations cliniques		Nombre de cas	Pourcentage
<b>Dermatologiques</b>	<b>Erythème</b>	61	85,9%
	Prurit	20	28,2%
<b>Gastro-intestinales</b>	<b>Diarrhée</b>	34	47,9%
	Douleurs abdominales	25	35,2%
	Nausées	17	23,9%
	Dysphagie	9	12,7%
	Vomissements	4	5,6%
	Œdème buccal	4	5,6%
<b>Neurologiques</b>	<b>Céphalées</b>	59	83,1%
	Vertiges	30	42,3%
	Tremblements	24	33,8%
<b>Cardiorespiratoires</b>	<b>Pouls rapide et faible</b>	42	59,2%
	Malaise	26	36,6%
	Dyspnée	14	19,7%
<b>Autres</b>	<b>Sensation de chaleur</b>	62	87,3%
	<b>Faiblesse</b>	50	70,4%
	Larmoiement / conjonctivite	15	21,1%

Tableau 14 - Symptômes relevés par l'étude du cas de scombrototoxicité chez des soldats publiée dans le Bulletin Epidémiologie Hebdomadaire (129).

Il est intéressant de noter que des études microbiologiques et parasitologiques ont été menées et n'ont montré aucun microorganisme pathogène. Parmi les différents poissons servis (thon, requin et saumon), seul le thon a été associé à un scombrototoxicité. Toujours dans cette étude, le temps d'apparition des symptômes a été évalué. Bien que l'on puisse remarquer l'apparition des premiers symptômes entre 0 et 14 minutes, on note la présence de 2 pics d'apparition des symptômes. Le premier pic, le plus important, est situé entre 30 et 74 minutes (centré autour de 60 minutes) tandis qu'on retrouve un second pic situé entre 90 et 134 minutes (centré autour de 112 minutes). Ce second pic est expliqué par les auteurs par un retard de diagnostic lié au fait que certains soldats soient allés faire la sieste



après le repas et n'aient remarqué les symptômes qu'à leur réveil. La rémission a été observée en moyenne en moins de 24h, avec ou sans administration de traitement.

Dans un autre document, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a publié en 2012 une fiche de synthèse sur les risques liés à une exposition à l'histamine (61). Ce document, indique les principaux symptômes retrouvés lors d'un scombrotisme et les classe en deux groupes tel que ce que l'on peut observer dans le [tableau 15](#) :

Premiers symptômes	Rougeur facio-cervicale
	Eruption cutanée
	Œdème du visage
	Bouffées de chaleur
	Goût de poivre dans la bouche
	Démangeaisons
	Picotements de la peau
	Céphalées
	Palpitations cardiaques
	Etourdissements
Symptômes secondaires, de nature gastro-intestinale	Nausées
	Maux d'estomac
	Vomissements
	Diarrhée

*Tableau 15 - Symptômes mentionnés dans la fiche de danger biologique dédiée à l'histamine (61)*

Ce document n'indique pas d'ordre de fréquence d'apparition des symptômes.

Enfin, plus récemment, la Société Française de Médecine d'Urgence (SMFU) a publié le document révisé en décembre 2019 sur son site internet concernant le scombrotisme (130). Il y figure les éléments diagnostiques d'un scombrotisme tels que le délai d'apparition, de 10 minutes à 3 heures après l'ingestion, mais également les symptômes sans mention de leur fréquence. Nous avons transcrit ces éléments au sein du [tableau 16](#).

<b>Dermatologiques</b>	Flush
	Urticaire
<b>Gastro-intestinaux</b>	Nausées
	Vomissements
	Diarrhée
	Brûlures laryngées
	Œdème de la face et de la langue
<b>Neurologiques</b>	Céphalées
<b>Cardiorespiratoires</b>	Hypotension artérielle
	Vasodilatation
<b>Psychologique</b>	Angoisse

Tableau 16 - Symptômes associés au scombrotisme mentionnés sur le site de la SMFU, classés et adaptés sous forme de tableau (130)

On retient également de ce document la conduite à tenir face à un scombrotisme comme l'administration d'antihistaminiques ou de corticoïdes, mais également l'absence de besoin d'utiliser de l'adrénaline.

Enfin, avant de conclure cette partie consacrée à la symptomatologie du scombrotisme, il est fondamental de garder à l'esprit qu'il existe une très grande variabilité interindividuelle dans l'expression des symptômes liés à un scombrotisme.

Dans « Histamine and Histamine Intolerance » (82), Mainz et Novak ont défini dans le cadre de l'intolérance à l'histamine pléthore de symptômes associés à cette maladie sur lesquels nous reviendrons dans une prochaine partie, mais ils ont également défini des seuils d'histamine plasmatique à partir desquels certains symptômes sont susceptibles d'apparaître. Le [tableau 17](#) a ainsi été construit en ayant traduit et adapté cet article.

Concentration en histamine plasmatique (ng/mL)	Effet clinique
0 - 1	Référence
1 - 2	Augmentation de la sécrétion d'acide gastrique
	Augmentation du rythme cardiaque
3 - 5	Tachycardie
	Migraine
	Rougeur
	Urticaire
	Prurit
6 - 8	Baisse de la pression artérielle
7 - 12	Bronchospasme
≈ 100	Arrêt cardiaque

Tableau 17 - Mise en évidence de la relation dose-effet de l'histamine publiée dans *Histamine and Histamine Intolerance* (82). Ce tableau permet de pointer du doigt la relation dose-activité qui n'est jusqu'alors pas mentionnée dans les études associées au scombrotisme.

Enfin il a été établi des seuils à partir desquels le risque de développer des symptômes augmente. Dans la « Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments / Histamine » produit par l'ANSES » (61), les auteurs ont noté la probabilité de réaliser un scombrotisme en fonction de la concentration en histamine dans le poisson ou l'aliment ingéré. Ces données concordent avec celles indiquées par l'EFSA en 2011 (50) et ont été mises en évidence dans le [tableau 18](#).

Concentration en histamine dans la nourriture (mg/kg)	Risque pour la santé
< 50	Sans effet toxique
50 - 200	Risque possible
200 - 1000	Risque probable
> 1000	Risque certain

Tableau 18 - Classification du risque lié à l'exposition en histamine en fonction de la concentration en histamine contenue dans le poisson contaminé, chez l'homme (50,61)

Ce document ajoute également : « Une étude danoise rapporte que pour 80 % des cas d'intoxication histaminique liés aux poissons, les produits impliqués comportaient des teneurs supérieures à 500 mg/kg. Les fromages qui ont été impliqués dans des intoxications histaminiques présentaient des teneurs en histamine supérieures à 850 mg/kg ».

En [annexe 1](#), nous avons conçu un tableau récapitulatif en ayant d'abord regroupé les symptômes mentionnés dans les [tableaux 12](#) à [16](#), puis nous avons cherché à comparer ces symptômes avec ceux mentionnés dans « [Histamine Intolerance : The current State of the Art](#) » (59), l'étude traitant de l'intolérance à l'histamine actuellement la plus récente. En regardant ce tableau récapitulatif, on observe que conformément à ce que l'on pouvait s'attendre, le scombrotisme présente des points communs avec l'intolérance à l'histamine de part ses symptômes, bien qu'il existe des différences dans l'expression de ceux-ci représentés par l'absence quasi-totale de symptômes respiratoires. On note également qu'en combinant les données présentées par différentes littératures, la classification semblant reprendre le plus d'éléments communs est celle réalisée par l'ANSES en 2012, bien que certains éléments manquent dans cette classification comme la survenue d'hypotension artérielle, de brûlure buccale ou de dysphagie. D'autres éléments comme la survenue d'étourdissement ou de picotements de la peau semblent au contraire ne pas être constants.

Pour conclure cette partie dédiée à la symptomatologie du scombrotisme, nous avons décidé de reprendre les éléments les plus constants issus du [tableau 31 \(annexe 1\)](#), sous la forme d'un tableau clinique ([tableau 19](#)).

Système	Symptôme
Système nerveux	Céphalées
	Bouffées de chaleur
Système circulatoire	Hypotension artérielle
	Tachycardie (+ palpitations induites)
Tractus gastro-intestinal	Diarrhée
	Nausées
	Vomissements
	Douleur abdominale
	Sensation de brûlure dans la bouche
	Goût poivré, métallique ou piquant
Dermatologique	Flush / rougeur
	Gonflement ou œdème des lèvres, de la langue ou du visage
	Prurit
	Urticaire et picotement de la peau

*Tableau 19 - Effets les plus susceptibles de survenir lors d'un scombrotisme après méta-analyse des cas rapportés dans la littérature scientifique*

#### III.2.2.1.1.4 – Epidémiologie

Le scombrotisme est une maladie décrite maintes fois dans la littérature au XX<sup>ème</sup> siècle, notamment à partir de 1946 où trois publications suggéraient la présence de cas en Indonésie, en France et aux Philippines (131).

En 2011, apparaissait dans le Bulletin épidémiologique hebdomadaire une étude rétrospective concernant une intoxication massive à l'histamine après consommation de thon jaune (*Thunnus albacares*) chez des militaires français au Sénégal. Il est ainsi indiqué dans la partie conclusion que « Cette étude a démontré que 71 membres des forces françaises stationnées à Dakar ont été intoxiqués à l'histamine à la suite de la

consommation de thon le 26 novembre 2010. Il s'agit à notre connaissance, de la plus grande intoxication alimentaire collective de ce type jamais rapportée» (129).

Le scombrotisme souffre néanmoins d'un sous diagnostic et surtout d'une sous-déclaration des cas. En 1989, Taylor (128) évoquait déjà la nécessité de notifier les cas de scombrotisme aux autorités sanitaires afin de limiter l'impact d'un produit ou d'un lot de produits contaminés sur la population.

Afin de ne pas surcharger ce document, nous proposons de réaliser une méta-analyse des cas d'intoxication à l'histamine lors d'une prochaine étude.

### **III.2.2.1.2 – Agents causaux**

#### III.2.2.1.2.1 – Espèces de poisson les plus à risque de déclencher un scombrotisme

On associe classiquement le scombrotisme à la famille des Scombridés du fait de sa nomenclature, or de nombreuses familles de poissons sont aussi connues pour présenter de forts taux d'histidine dans leur chair. Le scombrotisme est en réalité une intoxication histaminique associée à tous les poissons dont la chair regorge d'histidine et que des processus enzymatiques bactériens va rendre riche en histamine . Le [tableau 20](#) est issu de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) devenue depuis lors ANSES. L'AFSSA a listé les principales espèces de poissons à risque de réaliser une intoxication à l'histamine (132). Nous avons par ailleurs enrichi ce tableau avec des données issues de publications de la FAO/WHO (133,134).

Famille	Espèce	Nom français vernaculaire
Ammodytidae	<i>Ammodytes tobianus</i>	Lançon
Arripidae	<i>Arripis trutta</i>	Loup de mer
Belonidae	<i>Belone belone</i>	Orphie, aiguille, aiguillette
Carangidae	<i>Seriola dumerili</i> (Risso)	Sérieole, limon
	<i>Seriola lalandii</i>	
	<i>Caranx sp.</i>	Carangue
	<i>Trachurus sp</i>	Chinchard
<b>Clupeidae</b>	<i>Sardinella sirm</i>	Anchois de Norvège, Sprat
	<i>Amblygaster sirm</i>	Sardinelle tachetée
	<i>Sardinops sp.</i>	Pilchard
	<i>Sardina pilchardus</i>	Sardine
	<i>Clupea harengus</i>	Hareng
	<i>Sprattus spp.</i>	Sprat
	<i>Harregula spp.</i>	Sardine
	<i>Alosa pseudoharengus</i>	Gaspereau
	<i>Spratelloides gracilis</i>	Sprat
<b>Coryphaenidae</b>	<i>Coryphaena hippirus</i>	Coryphène, Mahimahi
<b>Engraulidae</b>	<i>Anchoa spp</i>	Anchois
	<i>Anchoviella spp</i>	
	<i>Engraulis spp</i>	
	<i>Cetengraulis mysticetus</i>	
	<i>Stolephorus spp</i>	
Gempylidae	<i>Lepidocybium flavobrunneum</i>	Escolar
	<i>Rivetus pretiosus</i>	
Istiophoridae	<i>Makaira (Tetrapterus) Audax</i> (poey)	Marlin
	<i>Istiophorus spp.</i>	Voilier
Lutjanidae	<i>Aphareus spp</i>	Vivaneau (thazar, mékoua (Nouvelle Calédonie), Job (Réunion))
	<i>Aprium virescens</i>	
	<i>Pristipomoides spp</i>	
<b>Pomatomidae</b>	<i>Pomatomus saltatrix</i>	Tassergal, poisson-serre
Salmonidae	<i>Salmo salar</i>	Saumon atlantique
	<i>Oncohyncus sp. (Oncorhyncus mykis)</i>	Truite (Truite Arc en ciel)
Sciaenidae	<i>Seriphus politus</i>	Courbine reine
<b>Scomberesocidae</b>	<i>Cololabis saira</i>	Balaou japonais, Scombérosoce, Samana

Famille	Espèce	Nom français vernaculaire
<b>Scombridae</b>	<i>Auxis thazard</i>	Auxide, Bonitou
	<i>Acanthocybium solandri</i>	Thazard noir
	<i>Euthynnus alleratur</i>	Thonine
	<i>Katsowonus pelamis</i>	Listao, Bonite à ventre rayée
	<i>Sarda sarda</i>	Bonite à dos rayé, Bonite, Sarde
	<i>Scomber japonicus</i>	Maquereau espagnol
	<i>Scomber scombrus</i>	Maquereau commun
	<i>Scomberomorus cavalla</i>	Thazard barré, Sierra
	<i>Scomberomorus maculatus</i>	Thazard tâcheté
	<i>Scomberomorus regalis</i>	Thazard franc
	<i>Scomberomorus brasiliensis</i>	Thazard moucheté
	<i>Thunnus alalunga</i>	Germon, Thon blanc
	<i>Thunnus Albacares</i>	Albacore, Thon jaune
	<i>Thunnus obesus</i>	Patudo
	<i>Thunnus thynnus</i>	Thon rouge
<i>Thunnus atlanticus</i>	Thon à nageoires noires	
<b>Scomberesocidae</b>	<i>Cololabis saira</i>	Balaou japonais, Scombérosoce, Samana
Serranidae	<i>Epinephelus sp.</i>	Mérou
Xiphiidae	<i>Xiphias gladius</i>	Espadon

Tableau 20 - Liste des principales espèces de poissons riches en histidine. Les familles les plus à risque de réaliser une intoxication histaminique ont été mises en rouge.

Ce tableau nous présente ainsi une liste des familles et des espèces de poissons qui les composent étant les plus susceptibles d'être riches en histamine du fait de leur haute teneur en histidine. Parmi ces poissons, six familles retiennent notre attention car elles semblent encore plus à risque, en cas de consommation, de développer un scombrotisme. Il s'agit des **Scombridae** (thon, maquereau, bonite), des **Clupeidae** (sardine, hareng), des **Engraulidae** (anchois), des **Coryphaenidae** (coryphène), des **Pomatomidae** (tassergal) et enfin des **Scomberesocidae** (balaou japonais) (135). La famille des Carangidae (carangue à grosse tête, carangue crevalle) attire également notre attention car, bien qu'elle ne soit pas classée parmi les espèces les plus à risque histaminique par l'ANSES, les gouvernements Australien (136) et Coréen (137) ont quant à eux décidés de la classer comme telle. Cette différence peut s'expliquer par la faible consommation de Carangues en France métropolitaine. Enfin, concernant la truite arc-en-



ciel, il a été spécifié que la chair du poisson pouvait présenter une concentration en histamine supérieure à 200 mg/kg, mais seulement à un stade de décomposition avancé du poisson. La famille des Salmonidae peut par ailleurs être soumise à une histaminoproduction bactérienne causée par exemple par *Morganella psychrotolerans* (une bactérie récemment mise en évidence pour son pouvoir en tant qu'agent pathogène opportuniste présentant une antibiorésistance aux principales molécules utilisées en aquaculture (138)), mais cette famille de poissons présente moins de risque que les poissons de la famille des Scombridae du fait de sa plus faible concentration en histidine libre, estimée entre 10 et 200 fois plus faible chez les Salmonidae (<1000 mg/kg) que chez les Scombridae (5000 à 20 000 mg/kg) (134).

#### III.2.2.1.2.2 – Souches bactériennes histaminoproductrices

Afin de ne pas créer de redondance, nous avons décidé de traiter les souches de bactéries histaminoproductrices dans la [partie I](#).

#### III.2.2.1.3 – Surveillance internationale

Les poissons et autres produits de la mer font l'objet d'une surveillance nationale mais également internationale concernant le risque de TIAC (Toxi-Infection Alimentaire Collective) à l'histamine. En France l'ANSES estime que 70% de ces TIAC à l'histamine sont liées aux poissons (61).

### III.2.2.1.3.1 – Cadre législatif

Le scombrotisme est une intoxication alimentaire dépendante de l'ingestion d'aliments dont la teneur en histamine est élevée, voire très élevée. Afin de prévenir son apparition, les teneurs en histamine des aliments sont encadrées par des textes réglementaires émis par les autorités compétentes. Néanmoins, la surveillance de la teneur en histamine dans les produits alimentaires n'est actuellement effectuée que dans le cadre des produits issus de la pêche. En effet, bien qu'il existe d'autres produits riches en histamine (fromage, vin, charcuterie, chocolat, gibier faisandé...), ceux-ci ne font pas l'objet d'un contrôle strict de la part des autorités concernant leur teneur en histamine.

De façon générale, plusieurs règlements encadrent la production, le transport et la commercialisation des denrées alimentaires. Nous allons détailler la surveillance de l'histamine en nous concentrant sur l'Europe.

#### III.2.2.1.3.1.1 – (CE) 852/2004

Le règlement (CE) 852/2004 (139) est établi dans le but de garantir la sécurité alimentaire à tous depuis la production primaire (comme la pêche) jusqu'au consommateur final, en passant par les étapes de transport, manipulation et entreposage des produits. Ce règlement (CE) 852/2004 définit ainsi des critères à respecter auprès des entreprises du secteur alimentaire, tels que le respect des normes HACCP (Hazard Analysis Critical Control Point = Analyse des dangers - points critiques pour leur maîtrise) introduits dans le Codex alimentarius qui est un programme issu du travail conjoint de la FAO et de l'OMS.

Les objectifs en matière d'hygiène couvrent ainsi les domaines des « locaux utilisés pour les denrées alimentaires et les équipements ; les conditions de transport ; les déchets alimentaires ; l'alimentation en eau ; l'hygiène personnelle et la formation des travailleurs du secteur alimentaire ; le conditionnement et l'emballage ; les processus de traitement thermique » (139). Le règlement (CE) 852/2004 a par ailleurs subi des rectifications et des modifications au cours du temps dont la dernière date de 2009 (140), mais nous jugeons

cependant qu'il n'est pas utile de détailler celles-ci dans le cadre de notre travail afin de ne pas surcharger d'avantage celui-ci.

#### III.2.2.1.3.1.2 – (CE) 853/2004

Le règlement (CE) 853/2004 (141) vient renforcer et compléter le règlement (CE) 852/2004 et vient fixer les règles liées à l'hygiène des denrées alimentaires que doivent respecter les exploitants du secteur alimentaire.

Ce document définit les produits de la pêche tels qu'étant « tous les animaux marins ou d'eau douce (à l'exception des mollusques bivalves, des échinodermes vivants, des tuniciens vivants et des gastéropodes marins vivants et de tous les mammifères marins, reptiles et grenouilles), sauvages ou d'élevage, y compris toutes les formes et parties comestibles de ces animaux ».

Ce règlement comporte une partie concernant les navires. Ce document établit des exigences en matière d'hygiène, évoquant à la fois la conception du navire à travers les matériaux employés étant en contact des produits de la pêche devant être non toxiques mais aussi résistants à la corrosion et faciles à nettoyer et à désinfecter ; mais également à travers la conception du circuit d'arrivée d'eau devant être situé à un endroit évitant la contamination de l'eau, ou encore du fait que les produits doivent être à l'abri de toute contamination par les eaux de cale, les eaux résiduelles, les fumées, le carburant, l'huile, la graisse ou d'autres substances nocives. Ces premières exigences posent un premier niveau de sûreté et d'hygiène concernant le transport des produits de la pêche.

Une autre point, évoqué dans ce règlement et intéressant, concerne les règles encadrant la température de conservation des produits de la mer, définies par les règles de la HACCP s'appuyant notamment sur la section VIII relative aux produits de la pêche issue du règlement (CE) n°853/2004 ; indiquant par exemple que « Dans les bateaux équipés pour la réfrigération des produits de la pêche dans de l'eau de mer propre refroidie, les citernes doivent être dotées d'un système y assurant une température homogène. Ce dispositif doit permettre d'atteindre un taux de réfrigération tel que la température du mélange de

poissons et d'eau de mer propre ne dépasse pas 3°C six heures après le chargement ni 0°C après seize heures ainsi que permettre la surveillance et, s'il y a lieu, l'enregistrement de la température. ». Cette température de conservation maximale de +3°C pendant 6h après chargement du poisson peut devenir suffisante pour amorcer une histamino-production bactérienne selon la souche en présence.

Ce document précise également les exigences concernant les bateaux congélateurs et indique que de tels bateaux doivent « disposer d'un équipement de congélation d'une puissance suffisante pour que le cœur des produits atteigne rapidement une température ne dépassant pas -18 °C [...] et disposer d'installations frigorifiques d'une puissance suffisante pour maintenir les produits de la pêche dans les locaux d'entreposage à une température ne dépassant pas -18 °C. Les locaux d'entreposage doivent être munis d'un système d'enregistrement de la température placé de façon à pouvoir être consulté facilement. La sonde thermique de l'enregistreur doit être située dans la zone du local d'entreposage où la température est la plus élevée »

#### III.2.2.1.3.1.3 – (UE) 2017/625

Le texte actuellement en vigueur, qui vise à la surveillance de l'histamine dans les produits alimentaires, est le règlement (UE) 2017/625 (142). Dans ce document, il est spécifié au sein de l'article 18 les « Règles spécifiques applicables aux contrôles officiels et aux mesures prises par les autorités compétentes en rapport avec la production de produits d'origine animale destinés à la consommation humaine ». Cet article est situé dans la section II du chapitre II relative aux « exigences supplémentaires applicables aux contrôles officiels et aux autres activités officielles dans certains domaines ». Dans cet article 18, on retrouve au paragraphe 2 les exigences liés aux « essais en laboratoire destinés à détecter la présence d'agents zoonotiques et de maladies animales et à vérifier le respect du critère microbiologique au sens de l'article 2, point b), du règlement (CE) no 2073/2005 de la Commission ».

#### III.2.2.1.3.1.4 – (CE) 2073/2005

Le règlement (CE) 2073/2005 (135) a été établi par la commission européenne afin de définir les critères microbiologiques (dont les toxines) à surveiller au sein des denrées alimentaires. Ce règlement (CE) 2073/2005 est un document qui a été enrichi au fur et à mesure des années, de sorte que des modifications et des rectificatifs ont été introduits au sein du document. Etant un document majeur dans la surveillance des taux d'histamine dans les denrées alimentaires, nous allons détailler ce document et ses modifications.

La première des principales modifications nous intéressant est la modification M1 issue du règlement (CE) N°1441/2007 (143). Cette modification a introduit les critères de sécurité des denrées alimentaires, notamment ceux relatifs à l'histamine dans le cadre des « produits de la pêche fabriqués à partir d'espèces de poissons associées à une grande quantité d'histidine », mais également dans le cadre des « 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 » créant ainsi les catégories 1.26 et 1.27 dans ce document.

La seconde modification concernant ce document nous intéressant dans le cadre de l'étude de l'histaminose est la modification M5 issue du règlement (UE) N° 1019/2013 (144). Cette modification s'intéresse premièrement aux « Sauces de poisson produite par fermentation de produits de la pêche » en isolant cette catégorie de la 1.27 précédemment établie et en formant ainsi la catégorie 1.27bis. Cette catégorie de denrée alimentaire 1.27bis possède ainsi ses propres limites concernant les teneurs en histamine avec un seuil unique à 400mg/kg. D'autres ajustements mineurs ont lieu dans ce document comme l'enrichissement de la note 18 incluant désormais correctement la valeur M comme valeur seuil suffisante pour refuser l'intégralité d'un lot testé. Cette modification a d'ailleurs fait l'objet d'une rectification le 20/07/2016 (145), nommée C7 dans la version du document actuellement en vigueur. Cette rectification a précisé le nombre d'unités d'échantillonnage donnant des valeurs comprises entre m et M comme étant de 1.

Enfin, la dernière modification affectant le règlement (CE) 2073/2005 est la modification M9 issue du règlement (UE) 2019/229 (146). Ce règlement vient renforcer les méthodes

analytiques de référence en remplaçant la HPLC (Chromatographie Liquide Haute Performance) auparavant mentionnée par un protocole standardisé utilisant également la HPLC mais représenté par la norme (EN) ISO 19343 (147).

Pour conclure concernant le règlement (CE) 2073/2005, le [tableau 21](#) issu de ce règlement permet de résumer les normes européennes concernant la teneur en histamine maximale autorisée dans les produits de la pêche. La mise en évidence des éléments clés a été réalisée par nos soins.

Catégorie de denrées alimentaires		Plan d'échantillonnage		Limites (en mg/kg)	
		n	c	m	M
1.26	Produits de la pêche fabriqués à partir d'espèces de poissons associées à une grande quantité d'histidine	9	2	100	200
1.27	Produits de la pêche – à l'exception des produits appartenant à la catégorie de denrées alimentaires 1.27 bis – 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			200	400
1.27 bis	Sauce de poisson produite par fermentation de produits de la pêche	1	0	400	
<b>Cas particulier :</b> échantillons uniques prélevés au niveau de la vente au détail de denrées alimentaires définies par 1.26 et 1.27.		1	0	400	

Tableau 21 – Résumé des normes européennes concernant la teneur en histamine maximale autorisée dans les produits de la pêche. Adapté de (135)

Légende :

- n : Nombre d'unités constituant l'échantillon
- c : Nombre d'unités d'échantillonnage donnant des valeurs comprises entre m et M.
- m : Limite de concentration jugée comme satisfaisante.
- M : Limite de concentration jugée comme insatisfaisante.

Le [tableau 21](#) utilise deux notions clés que sont les notions de plan d'échantillonnage à deux classes et de plan d'échantillonnage à trois classes (148).

Le plan d'échantillonnage à deux classes est ici représenté par le point 1.27bis, mais également par le cas particulier. On note alors que  $m=M$ . Ce plan d'échantillonnage est un système binaire considérant que lorsque la concentration mesurée en histamine est inférieure à la valeur seuil, alors l'échantillon est considéré comme satisfaisant. Dans le cas contraire, l'échantillon est considéré comme insatisfaisant. Ce type de test s'effectue dans le cas présent pour un échantillon unique par détermination de la concentration en histamine via une CLHP suivant la norme EN ISO 19343.

Le plan d'échantillonnage à trois classes est quant à lui observé au sein des points 1.26 et 1.27, et montre un fonctionnement un peu plus particulier. En effet, la réglementation CE 2073/2005 mentionne dans le cas présent l'existence de 9 prélèvements sur lesquels sont réalisés une détermination de la concentration en histamine au moyen d'une CLHP, toujours selon la norme EN ISO 19343. La concentration en histamine ainsi déterminée doit alors répondre à 2 valeurs limites  $m$  et  $M$ , définissant 3 cas de figures:

- Tous les prélèvements testés présentent une concentration en histamine inférieure à la valeur «  $m$  » : le lot est caractérisé comme satisfaisant.
- Parmi les 9 échantillons testés, au moins un échantillon présente une concentration en histamine supérieure à la valeur «  $M$  », le prélèvement est alors considéré comme insatisfaisant.
- Troisième situation, certains échantillons présentent une concentration comprise dans l'intervalle  $[m-M]$ , définissant un échantillon de qualité acceptable. Si au moins 3 des 9 échantillons testés présentent une valeur d'histamine comprise dans cet intervalle  $[m-M]$ , alors le lot est rejeté. Un lot peut donc être accepté s'il présente 2 échantillons maximum de qualité acceptable et 7 échantillons de qualité caractérisée comme satisfaisante.

Ces situations sont résumées dans le [tableau 22](#).

<b>Concentration &lt; <math>m</math></b>	<b><math>m</math> &lt; Concentration &lt; <math>M</math></b>	<b>Concentration &gt; <math>M</math></b>
<b>Satisfaisant</b>	<b>Acceptable</b>	<b>Insatisfaisant</b>

*Tableau 22 - Résumé des situations possibles définissant le plan d'échantillonnage à 3 classes*

### III.2.2.1.3.1.5 – 2003/99/CE

L'Etat Français met en place un plan de surveillance de la contamination de la famille des Engraulidae, des poissons d'autres familles présentant un risque histaminique et du thon par l'histamine et 5 autres amines biogènes au stade de la distribution (149,150), chaque année depuis 2007. Les données résultant de ce plan de surveillance annuel sont ensuite transmises à l'EFSA (149) (Autorité Européenne de Sécurité des Aliments), en regard de la directive 2003/99/CE (151) du parlement européen, afin de figurer dans le rapport annuel des zoonoses et des agents zoonotiques en Europe. Depuis 2017, le plan de surveillance cible chaque année une matrice spécifique parmi les espèces de poissons associées à une grande quantité d'histidine. Les espèces ainsi ciblées ont été le thon en 2017, le maquereau en 2018, les clupéidés en 2019 et les engraulidés en 2020. En parallèle, les plans ont été complétés depuis 2018 par des prélèvements de thon. Pour 2021, le plan de surveillance cible préférentiellement le thon, mais contrôlera également les poissons d'autres familles présentant un risque histaminique. 330 prélèvements seront effectués sur des thons et des poissons d'autres familles à risque. Ces échantillons seront prélevés sur « des échantillons de thon frais réfrigéré présents sur l'étal (à la coupe), barquettes sous air, sous-vide ou sous atmosphère modifiée et de thon fumé, en sushis, etc. réfrigéré présents sur l'étal ou en barquettes. Il peut s'agir de produits décongelés ou non » (150). Les espèces de thon concernées seront le thon jaune (*Thunnus albacares*), le thon blanc (*Thunnus alalunga*), le thon rouge (*Thunnus thynnus*, *Thunnus maccoyii*, *Thunnus orientalis*), le Listao (*Katsuwonus pelamis*) et enfin le thon obèse (*Thunnus obesus*). Pour la Normandie, 17 prélèvements seront ainsi réalisés.

### III.2.2.1.3.2 – Méthode d'identification

Afin de détecter et de quantifier la présence d'histamine dans les produits marins, le règlement CE 2073/2005 (135) mentionne comme méthode de référence la méthode d'extraction détaillée dans la norme EN ISO 19343 (147) (actuellement EN ISO 19343:2017). Cette méthode ISO 19343 est ainsi validée par le règlement (CE) 2073/2005 pour « les



produits de la pêche fabriqués à partir d'espèce de poissons associées à une grande quantité d'histidine », pour « les produits de la pêche [...] ayant subi un traitement de maturation aux enzymes dans la saumure, fabriqués à partir d'espèce de poissons associés à une grande quantité d'histidine », mais également pour la « sauce de poisson produite par fermentation de produits de la pêche » (135). Cette norme utilise une méthode CLHP (Chromatographie Liquide Haute Performance) permettant de réaliser la séparation et la détermination des différentes amines biogènes, dont l'histamine (152).

#### **III.2.2.1.4 – Prévenir le scombrotisme – exemple du thon**

##### III.2.2.1.4.1 – Focus sur le thon : Pourquoi l'espèce des thons est-elle la plus souvent rencontrée lors de cas de scombrotismes ?

Plusieurs éléments rendent l'espèce des thons plus à risque que les autres espèces de poisson.

Toute d'abord, la consommation de thon dans le monde est très importante. En effet, le thon représente à lui seul 8% des poissons vendus dans le monde (153). La consommation annuelle de thon en France a été estimée en 2017 à 1922 T pour le thon frais et 69117 T pour le thon en boîte de conserve. Une portion moyenne de thon ayant été évaluée par l'enquête INCA3 à 64,4 grammes, on peut donc estimer que chaque année en France, environ 3 millions de portions de thon frais et 107 millions de portions de thon en conserve sont consommées (154). De plus, il est indéniable que l'essor depuis quelques années des restaurants de type « sushis » a boosté la consommation de poissons frais riches en histamine (dont le thon et le saumon). La consommation annuelle très importante de thon multiplie ainsi les contacts avec le thon et donc la fréquence des situations à risque liées à la consommation de thon contaminé.

La quantité d'histamine produite dans le poisson sera fonction de la capacité d'histaminoproduction des bactéries histaminoproductrices comme le fait d'être une bactérie psychrotolérante (= bactérie tolérante au froid : mot issu du grec ψυχρός signifiant « le froid »), ou bien de la quantité d'histidine disponible dans le milieu environnant, or on sait que le thon est une espèce de poisson contenant une très grande quantité d'histidine dans ses tissus (muscle, intestin et sang), à hauteur de 5 à 20.10<sup>3</sup> mg/kg .

Un autre élément à prendre en compte est la température corporelle physiologiquement haute du thon. Le thon est une espèce de poisson présentant la capacité de vivre dans des eaux froides à partir de +3°C jusqu'à des eaux chaudes atteignant +30°C (155). Cette capacité à résister à de telles températures est permise par la propriété d'endothermie des thons, c'est-à-dire la capacité à réguler leur température corporelle. La capacité endothermique du thon au niveau de la zone la plus chaude du poisson (muscle) a été étudiée de manière à obtenir une courbe prédictive de la température musculaire du thon en fonction de la température de l'eau. La [figure 14](#) a été obtenue en exploitant la fonction mentionnée dans « regulation of body temperature by the bluefin tuna » (156), décrivant la variation de la température musculaire du thon (notamment le thon rouge de l'Atlantique) en fonction de la température de l'eau telle que  $f(\text{température musculaire}) = 0,25 \times \text{température de l'eau en } ^\circ\text{C} + 24,94^\circ\text{C}$ . On note que la capacité endothermique du thon est capée à 33,25°C, qui correspond à la valeur pour laquelle la température du thon devient égale à celle de l'eau. Au-delà de cette valeur, le métabolisme du thon est compromis et ne permet pas à cette espèce de vivre dans des eaux supérieures à cette température. Nous décidons de mettre en évidence cette capacité endothermique graphiquement en prenant soin d'éliminer les valeurs extrêmes ne correspondant pas aux valeurs usuelles dans lesquelles les thons sont capables de survivre, c'est-à-dire <3°C dans les eaux froides et >33,25°C respectivement. Par ailleurs, les valeurs comprises entre +30°C et 33,25°C sont purement théoriques car il est inhabituel de retrouver des thons rouges de l'Atlantique dans ces eaux.

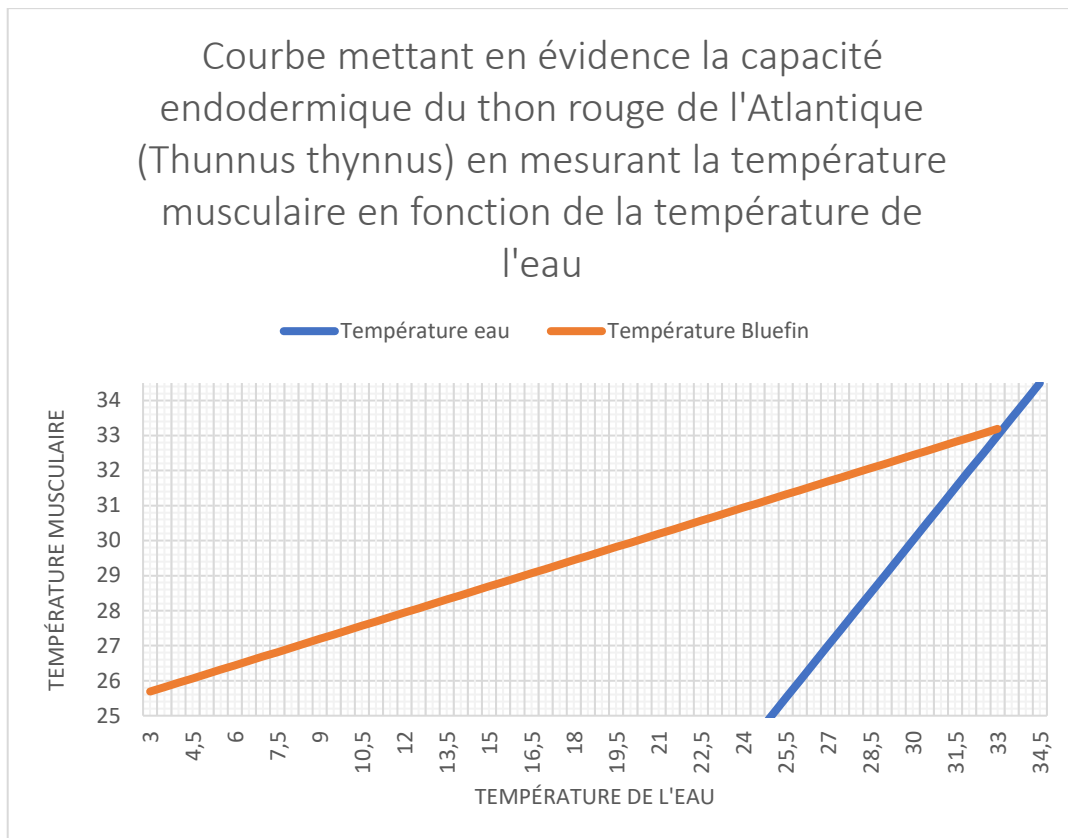


Figure 14 - Température musculaire chez le thon rouge de l'Atlantique

Comme nous venons de le voir, la température corporelle d'un thon s'échelonne de 25,69°C à 33,25°C, soit un intervalle de température de 7,56°C. Ces températures forment un premier faisceau d'indice pointant le fait que les températures corporelles des thons sont suffisantes pour déclencher une histaminoproduction immédiatement en situation post-mortem. On peut dès lors se poser la question de la décroissance de température du thon en post-mortem. On apprend également dans le même article (156) que le corps d'un thon rouge laissé 4 heures à 20°C en air ambiant ne verra sa température baisser que de 1°C. Cette valeur de décroissance de la température en post-mortem est intéressante si le poisson est pêché puis remonté immédiatement sur le bateau après sa mort (par exemple dans le cas d'une pêche à la ligne). Néanmoins si le poisson devait mourir dans l'eau et ne pas être remonté immédiatement (comme dans le cas d'une pêche au filet, à la senne ou à la madrague), on s'attendra à obtenir une courbe de décroissance de la température légèrement plus importante car la capacité thermique massique de l'eau (environ 4185 J.K<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>) est supérieure à celle de l'air (environ 1005 J.K<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>). Cette décroissance de

température sera également dépendante du poids du thon, un thon rouge adulte pesant au minimum 30kg et pouvant peser jusqu'à plus de 400kg (les plus gros spécimens jamais pêchés ayant atteint 649kg pour une pêche à la ligne, et 845 kg pour une pêche au filet (157)). La décroissance de température musculaire relativement limitée en situation post-mortem forme un second faisceau d'indices pointant vers un risque d'histaminoproduction bactérienne en situation post-mortem.

Les thons sont donc des poissons dont la consommation en France conduit à multiplier les situations à risque, mais également une espèce dont la teneur en histidine est la plus élevée parmi les poissons. Enfin il s'agit d'une espèce possédant une thermorégulation in vivo et une décroissance de température post-mortem globalement limitée, permettant facilement le développement de bactéries histaminoproductrices psychrotolérantes. Rappelons que l'histidine décarboxylase est une enzyme fonctionnant encore après la lyse de la bactérie. Bien que l'industrie agroalimentaire tente de déjouer ces processus en imposant d'éviscérer (pour enlever les bactéries entérales), de saigner et de congeler le thon via des navires usines de transformation des thons, il n'est pas impossible que certains morceaux soient possiblement contaminés. Enfin, le risque d'une recontamination des morceaux de thon lors des étapes de cuisine n'est pas non plus à exclure.

#### **III.2.2.1.5 – En résumé**

- > Le scombrotisme est un ichtyosarcotisme de type histaminique.
- > Le mécanisme physiopathologique du scombrotisme est une histaminose d'origine alimentaire causée par l'ingestion de tissus initialement riches en histidine ayant subi une histaminoproduction bactérienne post-mortem.
- > Les familles de poissons les plus à risque de développer un scombrotisme sont les Scombridae, les Clupeidae, les Engraulidae, les Coryphaenidae, les Pomatomidae et les Scomberesocidae ; bien que d'autres familles de poissons aient également été identifiées comme susceptibles de conduire à un scombrotisme.
- > En cas de doute sur la survenue d'un scombrotisme, on insistera sur l'interrogatoire alimentaire afin de détecter la consommation d'un aliment à risque,

mais également sur la consommation de cofacteurs potentialisateurs comme les inhibiteurs de diamine oxydase.

- > Il existe un cadre légal strict de surveillance des teneurs en histamine au sein des produits de la mer.

### III.2.2.2 – Elargissement aux autres produits riches en histidine

Les intoxications à l’histamine sont souvent associées au scombrotisme, or il existe d’autres aliments à risque de développer un histaminose d’origine alimentaire.

#### III.2.2.2.1 – Alcools et vin rouge

##### III.2.2.2.1.1 – Usages et mésusages

L’alcool est une boisson issue de la fermentation de diverses parties de plantes comme le moût du raisin de vigne, le malt d’orge, la mélasse de canne à sucre, le grain de riz, la prune. La consommation d’alcool et notamment de vin passe aujourd’hui par la consommation directe (au verre) ou par une consommation indirecte en étant directement ajouté au sein du plat sous forme de sauce (coq au vin, bœuf bourguignon, ...). En plus de cet usage alimentaire, il existe un usage détourné de l’alcool et du vin à travers le binge-drinking (par exemple le Kalimotxo qui est un mélange à part égales entre vin rouge et cola, ou bien la plus connue Sangria qui est un mélange de vin rouge et de fruits), pratique pendant laquelle la boisson n’est pas mise en valeur et où seule l’ivresse liée à la consommation excessive d’éthanol est recherchée par le consommateur (158) (13,4% des 18-24 ans déclarent ainsi au moins 10 ivresses par an (159)).

### III.2.2.2.1.2 – Les statistiques de l'alcool en France

Concernant la consommation d'alcool en France, on note en 2017 que la consommation d'alcool au sein de la population française représente 11,7 litres par an et par personne de 15 ans et plus (159) (avec une consommation majoritairement réalisée par les hommes avec 20,3L/an pour les hommes de plus de 15 ans contre 5,4L/an pour les femmes de plus de 15 ans, en 2016 (160)). On estime ainsi en France que 87% des 18-75 ans consomment de l'alcool au moins une fois par an (159). Enfin, 26% des 65-75 ans déclarent une consommation quotidienne d'alcool (159).

En 2018, l'OMS a d'ailleurs classé la France au sixième rang parmi les pays les plus consommateurs d'alcool au sein de l'OCDE (160). Lorsqu'on observe les histogrammes fournis par ce document de l'OMS décrivant la répartition du type d'alcool consommé en France, on voit que le vin reste en tête de la consommation, représentant à lui seul 59% de la consommation d'alcool totale, suivi par les spiritueux (20%), puis la bière (19%), et enfin 2% d'autres types d'alcool. Toujours sur ce document de l'OMS, on observe que de 1960 à 2015, la consommation de bière et de spiritueux reste globalement stable (aux alentours de 2,5L/an) tandis que la consommation de vin est en chute libre, passant d'environ 14L de vin consommés par an en 1965 à moins de 5L en 2015. Cette forte baisse de la consommation de vin n'empêche cependant pas celui-ci de rester en tête des consommations d'alcool en France.

Enfin, pour conclure cette partie dédiée aux statistiques liées à la consommation d'alcool, il semblait indispensable de rappeler que l'alcool est responsable en France de 41000 décès par an (30000 hommes pour 11000 femmes), dont 16 000 décès par cancer et 9 900 décès par maladie cardiovasculaire chaque année (159).

### III.2.2.2.1.3 – Taux d’histamine dans différents alcools

L’étude des taux attendus dans les différents alcools nous a conduit à noter des biais de sélection et nous avons décidé de recouper et d’adapter les résultats dans le [tableau 23](#) (54,59,82).

Type de boisson	Teneur en histamine	
	mg/L	mg/kg
Vin rouge	< 30	3,81
Champagne	670	<b>67*</b>
Vin blanc	< 10	1,24
Bière	< 17	1,23

Tableau 23 - Taux d’histamine attendus selon l’alcool choisi. La valeur d’histamine mesurée dans le champagne a été corrigée.

Dans l’article original de Gafner (54), la valeur de 0,67mg/kg mesurée semblait aberrante compte tenu du facteur de conversion appliqué aux autres alcools. Nous proposons de corriger cette valeur de 0,67mg/kg par 67mg/kg et décidons de l’intégrer dans le tableau. Bien que de plus amples mesures seraient à même de confirmer notre correction, nous préférons informer le lecteur à ce sujet. A la différence des poissons et produits issus de la pêche, il n’existe à l’heure actuelle aucune norme concernant la surveillance de la teneur en histamine dans les boissons alcoolisées.

### III.2.2.2.1.4 – Alcool et histaminose, quel lien ?

L’alcool constitue un facteur de risque majeur d’histaminose au travers du vin et notamment du vin rouge. Le vin rouge a en effet été identifié comme étant riche en histamine, histaminolibérateur et potentiellement inhibiteur de diamine oxydase. Comme nous venons de le voir dans le [tableau 23](#), le vin rouge possède la seconde plus haute teneur en histamine de tous les alcools (devancé par le champagne). En 2005, lors du 32ème Séminaire annuel de New York sur l’industrie vinicole, il a été évoqué le fait qu’une

mauvaise gestion bactériologique du vin pouvait conduire à la formation d'amines biogènes et d'histamine (54). Les bactéries alors incriminées comme étant responsables de cette formation d'amine sont les bactéries lactiques du genre *Pediococcus damnosus* (bacille gram positif). La présence d'un taux élevé de ce type de bactéries est d'ailleurs considérée comme un facteur démontrant une hygiène insuffisante dans les processus de fabrication du vin. L'auteur de la conférence indique alors qu'une surveillance et une bonne gestion bactériologique des cultures permettrait de limiter la production d'amines biogènes et donc les effets du vin rouge sur la santé au travers de symptômes basés sur l'histamine.

Le risque lié à l'alcool repose donc sur la teneur en histamine présente dans l'alcool, mais également sur la teneur en amines biogènes comme la présence de tyramine et de putrescine.

### **III.2.2.2.2 – Fromages et produits laitiers**

Les fromages à pâte pressée (cuite et non cuite) au lait cru ont été identifiés comme étant très à risque de réaliser une intoxication à l'histamine.

#### **III.2.2.2.2.1 – Production**

Les fromages sont des produits alimentaires typiques de la cuisine française. Les fromages sont des produits laitiers obtenus après la réalisation d'un certain nombre d'opérations visant à transformer le lait suite à la traite de l'animal. Après la traite, on retrouve l'étape de refroidissement ( $\pm$ pasteurisation), puis vient l'étape de l'ensemencement et du caillage, vient ensuite le moulage, puis l'égouttage, le salage au sel fin ou à la saumure saturée et enfin la dernière étape l'affinage (étape de fermentation) (161).



#### III.2.2.2.2 – Histaminoproduction bactérienne et teneurs dans les fromages

Les bactéries les plus fréquemment responsables d’histaminoproduction au sein des produits laitiers sont les *lactobacilles*, les *leuconostocs*, les *entérocoques* et les *streptocoques*. Concernant les fromages, on note que les bactéries de la flore commensale du lait (principalement les entérocoques) sont responsables de l’histaminoproduction bactérienne (61). Les fromages touchés par une histaminoproduction sont aussi bien des fromages au lait cru que des fromages pasteurisés. Les fromages les plus à risque de réaliser une intoxication à l’histamine sont le Gouda, les fromages suisses (équivalent de l’Emmental), le cheddar, le gruyère et le chester (162).

#### III.2.2.2.3 – Etude de la littérature

Les intoxications histaminiques aux fromages sont des phénomènes assez rares mais néanmoins intéressants. En novembre 2003, la direction départementale des affaires sanitaires et sociales (DDASS) a été missionnée afin de mener une enquête concernant l’apparition de syndromes digestifs et cardiaques dont les symptômes ont été rattachés par les personnes malades après la consommation de fromage (tomme céronnée) provenant d’un producteur local (163). Au total, 11 cas ont été identifiés, dont 7 ont présentés des symptômes cardiaques ayant conduit à l’hospitalisation de 4 d’entre eux et au décès d’une personne au cours d’un épisode aigu. L’étude des dossiers médicaux des quatre personnes hospitalisées avait alors conduit au diagnostic de myocardite en regard des éléments suivants : symptomatologie clinique d’angor pour les quatre patients, modification des ECG de courte durée en faveur de lésions myocardiques, coronarographies normales chez 3 personnes testées et enfin, une élévation franche des troponines chez l’un des cas et limite dans un autre cas. L’étude des cas pointant la consommation de tomme céronnée provenant d’un même producteur, la DDASS a ainsi été missionnée afin de mener des analyses microbiologiques et toxicologiques sur les tommes consommées. Les analyses microbiologiques ont conduit à la mise en évidence de nombreux Cocci gram positif sur

deux échantillons, dont l'étude a conduit à déceler la présence de *Staphylococcus aureus* à des taux n'indiquant pas une intoxication massive à S.aureus (présentant des toxines G, I, M, N, O), mais néanmoins présents en quantité élevée (pouvant atteindre 37 000/g). Les analyses toxicologiques en matière de recherche d'amines biogènes ont quant à elles décelées des taux d'histamine élevés à très élevés s'échelonnant de 184 à 934 mg/kg. L'étude de quatre lots de tomme céronnée a conduit à l'observation de 184 mg/kg (lot Col 200), 402 mg/kg (lot Col 203), de 468 mg/kg (lot Col 211) et enfin de 934 mg/kg (lot Ech DSV). Les lots Col 203 et 211 proviennent des restes alimentaires de la famille de la personne décédée, le lot Ech DSV provient des restes alimentaires d'une personne non malade (ce qui paraît surprenant vue la teneur en histamine observée) et le lot Col 200 provient d'une production antérieure à l'accident. La présence d'autres amines biogènes comme la tyramine a été observée à des taux qualifiés de moyennement fort allant jusqu'à 1g/kg. Enfin la recherche de mycotoxine n'a pas révélé la présence de moisissures connues pour présenter de toxicité particulière. L'enquête n'a alors pas permis de déterminer l'étiologie du syndrome digestif et cardiaque bien que des hypothèses aient été émises. Ce qui est particulièrement intéressant dans cette étude, c'est qu'elle a eu lieu en 2003 (dans un contexte particulier lié à la canicule de 2003 qui a conduit à la conservation des tommes dans des conditions de température supérieure à 20°C), c'est-à-dire avant la mise en place de normes relatives aux taux d'histamine dans les poissons. Il n'existe pas de norme concernant la teneur maximale en histamine dans les fromages, mais par analogie avec les poissons, si on se réfère au règlement [\(CE\) 2073/2005](#), la limite maximale en histamine dans les poissons est fixée à 400mg/kg. 3 des 4 lots étudiés présentaient des teneurs en histamine supérieure à 400mg/kg. Toujours par analogie aux poissons, si on se réfère aux données présentées dans le [tableau 18 relatif au risque encouru en fonction de la concentration en histamine dans un poisson](#), le risque associé à la quantité d'histamine présente dans ces fromages serait qualifié de **probable**.

Une étude de la littérature a été effectuée par l'équipe de Schirone (164) concernant les taux d'histamine mesurés dans les fromages (principalement des fromages Italiens). Nous avons utilisé les données fournies dans ce document pour produire le [tableau 24](#).

Fromage	Taux d'histamine (mg/kg)
Cabrales	957,6
Caciocavallo Silano	42
Gorgonzola	255,3
Gouda	40
Grana Padano	23,9
Parmigiano Reggiano	38,4
Pecorino Crotonese	19,1
Provolone Valpadana	9,7
Roquefort	376,6

Tableau 24 - Taux d'histamine attendu dans les fromages. D'après Schirone (164)

#### III.2.2.2.2.4 – Norme et surveillance

A la différence des poissons et produits issus de la pêche, il n'existe à l'heure actuelle aucune norme concernant la surveillance de la teneur en histamine dans les produits laitiers.

#### III.2.2.2.3 – Autres substances riches en histamine

En plus des éléments vus précédemment, d'autres aliments semblent être riches en histamine. Il semble que les légumes (choux, épinards...), les fruits (tomates), le chocolat, la viande (saucisse sèche, jambon fumé) et enfin le soja soient suspectées d'être riches en histamine. Certains de ces éléments ont été listés dans le [tableau 25](#) en recoupant les données de Mainz et Novak de 2008 (82) ainsi que celles d'une étude faite par l'équipe de Schirone de 2016 (164). On note la surreprésentation du soja dans l'étude de Schirone au travers de la **sauce soja**, du **tamari-shōyu** (sauce soja faite exclusivement à partir des

haricots ou des tourteaux de soja), du **lait de soja**, du **tofu** (lait de soja fermenté), du **sufu** (= dōufurū : pâte de tofu fermenté obtenue par lactofermentation), du **tempé** (graines de soja cuites, écrasées et fermentées), du **nattō** (graines de soja cuites puis laissées à fermenter avec du *Bacillus subtilis* qui est un bacille gram positif), du **miso** (mélange de graines de soja, de riz ou d'orge, d'eau, de sel et de ferment) et enfin de la **pâte de graines de soja**. Par ailleurs, lorsqu'un même aliment était étudié par les deux études, nous avons préféré utiliser les données les plus récentes, considérant que les moyens techniques les plus récents sont susceptibles d'offrir les résultats les plus précis.

	<b>Aliment</b>	<b>Taux d'histamine (mg/kg)</b>
<b>Soja</b>	Jus de soja = "lait" de soja	17,5
	Miso	ND - 221
	Nattō	ND - 457,0
	Pâte de graines de soja	51,2
	Sauce soja	ND - 592
	Sufu	730
	Tamari-shōyu	57,65
	Tempé	4,1
	Tofu	3,5 - 5,8
<b>Tomates</b>	<b>Ketchup</b>	<b>2,0 - 18,0</b>
<b>Épinards</b>	Purée d'épinards	2,1 - 9,8
<b>Haricots verts</b>		2,3 - 3,8
<b>Aubergines</b>		26
<b>Choux</b>	Choucroute	0 - 229
<b>Viande</b>	Saucisse sèche	ND - 650
	Salami	1 - 654
	Jambon Fumé	38 - 581

Tableau 25 - Liste d'aliments riches en histamine (82,164)

Enfin, notons que la liste précédemment citée ne peut être exhaustive car certains aliments ou plats n'ont certainement pas été étudiés. On s'interrogera par exemple de ne pas voir figurer des préparations millénaires que l'on pourrait considérer à risque comme le **funazushi** qui est une spécialité de la préfecture japonaise de Shiga composée de funa

(carpe du lac Biwa) laissée fermenter pendant 4 ans avant d'être consommé. Ce met est produit en laissant le poisson 1 an dans du sel, puis en le laissant séché et mélangé avec du riz avant d'être laissé fermenter pendant 3 ans) avant d'être consommé (165) ; ou bien de ne pas voir figurer le **garum** de la Rome antique (condiment composé de chair, de viscère de poisson voire d'huitres ayant fermenté dans une forte quantité de sel) ou son semblable plus actuel, le **nuoc-mâm**.

### **III.2.2.3 – Conclusion concernant l'intoxication histaminique**

La morbi-mortalité associée aux intoxications histaminiques a été estimée par l'ANSES (154) avec deux valeurs, la YLD (Years lived with disability) et la YLL (Years of life lost). La YLL est estimée à 0 année / 1000 cas du fait de l'absence de létalité rapportée concernant les intoxications histaminiques. La YLD souffre elle aussi d'un manque de représentation statistique et une estimation du score YLD a été réalisée comparativement aux autres pathogènes (*S. aureus* notamment) en tenant en compte de la gravité des symptômes et de la durée de la maladie. Le score YLD médian ainsi obtenu est de 3 ans / 1000 cas. Enfin l'incidence des intoxications à l'histamine a également été estimée dans ce document ANSES en se basant sur les données de TIAC à l'histamine obtenues de 2007 à 2016. Il a été observé 2059 cas en 10 ans, soit 205,9 cas par an. L'incidence ainsi obtenue est de 0,32.

Pour conclure, nous pouvons affirmer que le scombrotisme et l'histaminose alimentaire sont des pathologies à fréquence variable mais dont l'impact dans la société ne peut être ignoré. Le sous-diagnostic et la sous-déclaration de ces pathologies rendent cependant difficile une évaluation précise de l'incidence de ces intoxications.

### **III.2.3 – Type II : Histaminolibération pathologique**

Nous avons longuement évoqué les cellules et les mécanismes à l'origine d'une histaminolibération dans la [première partie](#). L'histaminolibération intéressant l'histaminose est celle affectant basophiles et mastocytes, via l'activation des récepteurs

FcεR1 et MRGPRX2 notamment. La voie FcεR1 menant à une histaminolibération pour lequel l'organisme aura été sensibilisé, toutes les molécules rencontrées dans la nature sont susceptibles d'aboutir à une sensibilisation et donc une histaminolibération. Cependant, on observe plus fréquemment une sensibilisation à certaines molécules. Conformément à l'étude des urticaires, il est intéressant de se référer aux différentes étiologies des urticaires présentée dans le [tableau 10](#) pour se représenter les molécules histaminolibératrices. Nous avons néanmoins souhaité revenir sur certains éléments semblant importants.

### III.2.3.1 – Les aliments histaminolibérateurs

Il existe de nombreux aliments histaminolibérateurs répertoriés. Le [tableau 26](#) (82) liste les aliments répertoriés comme présentant des propriétés histaminolibératrices.

Origine	Type d'aliment	Nom
Dérivés végétaux	Fruits	Agrumes
		Ananas
		Cacahuètes
		Fraises
		Noisettes
		Papaye
		Tomates
	Légumes	Epinards
Dérivés animaux	Produits de la mer	Crustacés
		Poissons
	Viande	Porc
	Blanc d'œuf	
Autre	Additifs	
	Chocolat	
	Epices	
	Liqueurs	

Tableau 26 - Liste des aliments identifiés comme histaminolibérateurs (82)

### III.2.3.2 – Les médicaments histaminolibérateurs

L'étude du récepteur MRGPRX2 a permis de mettre au jour de nombreux médicaments histaminolibérateurs. Bien que nous ayons listé une partie des médicaments histaminolibérateurs, notre liste ne peut être exhaustive en raison de l'évolution des données scientifiques.

#### III.2.3.2.1 - Antalgiques

Parmi les antalgiques, la **morphine** a été identifiée comme activatrice de MRGPRX2 (166). D'autres antalgiques comme le remifentanyl et le diclofénac ont également été testés dans cette étude, mais ils n'ont pas présenté de propriété histaminolibératrice via l'activation des MRGPRX2.

#### III.2.3.2.2 – Antibiotiques

Parmi les antibiotiques, la famille des quinolones a été identifiée comme activatrice de MRGPRX2 (167). L'équipe de McNeil a ainsi démontré que la **Ciprofloxacine**, la **Moxifloxacine**, l'**Ofloxacine** et la **Levofloxacine** étaient en mesure d'activer MRGPRX2 (168).

Parmi les glycopeptides, qui est une autre famille d'antibiotiques, une molécule, la **Vancomycine** présente également la propriété d'activer les MRGPRX2 (166). Parmi les glycopeptides, la Teicoplanine a également été testée et n'a pas présenté la propriété d'activer les MRGPRX2. Il en est de même pour le combo Amoxicilline-Acide clavulanique.

### III.2.3.2.3 – Les Produits de contraste iodés

Parmi les produits de contraste iodé, l'**Amidotrizoate de méglumine** (Radioselectan<sup>®</sup>, Gastrografine<sup>®</sup>), le **iomeprol** (Iomeron<sup>®</sup>) et l'**iohexol** (Omnipaque<sup>®</sup>) ont été identifiés comme étant activateurs de MRGPRX2 (166). Cependant, seul le iomeprol possède la propriété d'activer les mastocytes via MRGPRX2 à des concentrations utilisées en imagerie, les deux autres molécules n'activant les MRGPRX2 qu'à des doses supratherapeutiques.

### III.2.3.2.4 – Décontractants musculaires

Lors de son travail sur le récepteur MRGPRX2, l'équipe de McNeil (168) a mis en évidence les propriétés histaminolibératrices des curares non dépolarisants tels que l'**Atracurium** (Tracrium<sup>®</sup>) et le **Rocuronium** (Esmeron<sup>®</sup>). Le **Cisatracurium** (Nimbex<sup>®</sup>) a également été testé (166) et présente la propriété d'activer les MRGPRX2. Parmi les NMBA (NeuroMuscular Blocking Agent = décontractants musculaires) testés, il apparaît dans cette étude que seule la succinylcholine soit exempte de la propriété d'être agoniste des MRGPRX2.

### III.2.3.2.5 – Traitement de l'angioœdème héréditaire

Lors de son travail sur le récepteur MRGPRX2, l'équipe de McNeil (168) a mis en évidence les propriétés histaminolibératrices de l'**Icatibant** (Firazyr<sup>®</sup>), qui est un antagoniste compétitif sélectif au niveau du récepteur de la bradykinine de type 2 utilisé dans la prise en charge de l'angioœdème héréditaire (169).



### III.2.3.2.6 – Antagonistes de la LH-RH

Lors de son travail sur le récepteur MRGPRX2, l'équipe de McNeil (168) a mis en évidence les propriétés histaminolibératrices du **Cétrorélix** (Cétrotide®) qui est un antagoniste du facteur de libération de l'hormone lutéinisante utilisé dans la prise en charge des ovulations prématurées en cas de stimulation ovarienne contrôlée (170).

### III.2.3.2.7 – Modulation de l'hormone de croissance

Lors de son travail sur le récepteur MRGPRX2, l'équipe de McNeil (168) a mis en évidence les propriétés histaminolibératrices de l'**Octréotide** (Sandostatine®, Siroctid®, Tektrotyd®) qui est un inhibiteur de l'hormone de croissance (GH = growth hormone) utilisé par exemple dans le traitement de l'acromégalie (171). Par ailleurs la **Sermoreline** (ou GHRH = Growth Hormone Releasing Hormone = hormone de libération de l'hormone de croissance) faisant l'objet d'une utilisation détournée dans le cas de dopage (172) a également présenté des propriétés histaminolibératrices via l'activation de MRGPRX2. Enfin, la **Leuproleine** (Eligard®, Enantone®, Leptoprol®), molécule analogue du GnRH utilisé dans le traitement du cancer de la prostate à un stade avancé a présenté des propriétés histaminolibératrices via l'activation de MRGPRX2.

### III.2.3.3 – Agents infectieux

Il est possible d'obtenir une dégranulation mastocytaire au travers de l'activation des récepteurs FcγRII ainsi que via les récepteurs aux anaphylatoxines.

La réponse antiparasitaire est la fonction physiologique privilégiée par les mastocytes et basophiles. Il est donc normal d'observer une histaminolibération mastocytaire lors d'un contact avec un parasite. On peut noter des situations un peu particulières comme la

sensibilisation au parasite du genre *Anikasis* qui opère lors de la consommation répétée de viande de poisson crue (102).

### III.2.3.4 – Toxines histaminolibératrices

Certaines toxines animales ont la propriété de déclencher une dégranulation mastocytaire.

#### III.2.3.4.1 – Venins d’hyménoptères

L’allergie aux venins d’hyménoptères est une allergie courante, notamment auprès des apiculteurs qui se sensibilisent au venin après des contacts répétés avec celui-ci (piqûre d’abeille). En parallèle des réactions de dégranulation mastocytaire FcεR1 induites, une toxine composant le venin de guêpe, le **Mastoparan**, a été identifiée comme agoniste des MRGPRX2 (167).

#### III.2.3.4.2 – Thaumétopoéine

Les chenilles processionnaires sont des nuisibles autrefois présentes principalement dans la moitié Sud de la France et ayant progressivement remontées vers le Nord. Parmi les espèces recensées en 2019 en Normandie, on comptait la *Thaumetopoea pityocampa* (= processionnaire du pin), *Thaumetopoea processionea* (= processionnaire du chêne), ou *Euproctis chryorrhoea* (= bombyx cul-brun) (173). La **thaumétopoéine** est une molécule histaminolibératrice contenue au sein de canaux situés dans les soies des chenilles processionnaires (174). Selon l’espèce incriminée, la pullulation ainsi que la période durant laquelle les soies des chenilles sont présentes varie. En effet, chez la processionnaire du chêne, la période de pullulation s’étend la mi-mars jusqu’à fin juillet avec une présence de soies de début mai jusqu’à fin juillet. Chez la processionnaire du pin la période de pullulation s’étend quant à elle de début août jusqu’à la mi-avril et on observe la présence de soies de début octobre jusqu’à la mi-avril. Enfin, chez le bombyx, on observe deux

périodes de pullulation, la première allant de début septembre jusqu'à fin décembre, puis la seconde s'étendant de début mars jusqu'à la fin juin. Il n'y a en revanche que de début avril jusqu'à la fin juin que l'on peut observer la présence de soies urticantes. Lorsque l'on fait la synthèse des trois espèces, on note que seuls les mois d'août et de septembre sont épargnés par la présence de soies urticantes (175). Le problème posé par la présence de soies urticante est multiple. Tout d'abord, le nombre de poils urticants augmente au fur et à mesure des mues des larves. D'autre part, les chenilles processionnaires vivent en colonie grégaire dans des nids accumulant les poils des chenilles progressivement. Afin d'effectuer leur nymphose, les chenilles vont quitter leur nid et réaliser des processions à même le sol dans le but de trouver un sol adéquat pour s'y enterrer. C'est à ce moment que le risque d'entrer en contact avec les chenilles est le plus élevé. Par ailleurs, après cette étape, les nids, souvent fragilisés à leur base par l'accumulation de matière (féces) laissent facilement s'échapper les poils urticants accumulés au décours d'épisodes venteux (les poils étant transportés par le vent), et ce pendant plusieurs mois. L'environnement souillé (comme le bois de chauffage issu de l'abatage d'arbres) peut ainsi rester contaminé pendant plusieurs mois par ces poils (174).

La symptomatologie liée à l'exposition à la thaumétopoéine dépend du lieu d'exposition. Lors d'un contact cutané, les symptômes les plus courants correspondent à une urticaire de contact non immunologique (puisque médié par MRGPRX2) à type de réaction urticarienne, érythème, plaques, prurit. À la suite d'un contact oculaire, les symptômes sont à type de conjonctivite, de kératite voire d'œdème des paupières. Lors d'une exposition par ingestion ou par contact buccal voir oral, on observe des symptômes digestifs à type de vomissements, dysphagie. Enfin lors de l'inhalation des soies, on observe des symptômes respiratoires à type de réaction asthmatiforme et de toux (174).

Enfin, l'exposition aux soies des chenilles processionnaire est particulièrement préoccupante en Normandie car le nombre de chenilles processionnaires a fortement augmenté ces dernières années et dans le même temps, le nombre de cas de contacts humains a évolué de manière exponentielle. On comptait ainsi une seule commune touchée en 2018 (Andé, située dans l'Est de l'Eure), tandis qu'en 2020 on comptait la présence de chenilles processionnaires jusqu'au Havre, dans des dizaines de communes. 17 communes de l'agglomération de Seine-Eure étaient même placées en état d'alerte face

aux chenilles processionnaires en 2020 (176). On peut donc se poser la question de savoir si la chenille processionnaire ne serait pas en passe de devenir un acteur majeur de l'histaminose en Normandie dans les prochaines années ?

### **III.2.4 – Type III : Déficit en matériel enzymatique**

Les enzymes dégradant l'histamine sont la Diamine Oxydase (DAO) et l'Histamine-N-Méthyl-Transferase (HNMT).

#### **III.2.4.1 - Type III-A : Déficit en Diamine Oxydase héréditaire**

##### **III.2.4.1.1 – Gène codant la Diamine Oxydase**

La diamine oxydase est donc codée par un gène unique, le gène AOC1 (= ABP1 : Amilorid Binding Protein), situé sur le chromosome 7 (7q34-36) (79). Les études visant à mettre en lumière l'existence de SNP (Single-Nucleotid Polymorphism = polymorphisme d'un seul nucléotide) concernant le gène codant pour la DAO ont conduit à identifier plus de 50 SNP. Ces SNP vont avoir pour conséquence d'apporter des modifications dans la fonction ou dans l'activité transcriptionnelle associée à la DAO. Cependant, certaines SNP présentent une fréquence plus élevée dans la population.

La revue « Histamine pharmacogenomics » (177) a ainsi travaillé à regrouper les informations publiées concernant les SNP des enzymes intéressant l’histamine (HDC, DAO et H1R/H2R/H3R/H4R). Nous avons regroupé les informations concernant les principales SNP non synonymes dans le [tableau 27](#) (59,177).

Type d'effet	Nom de la SNP	Allèle remplacé	Changement d'acide aminé	Localisation	Population préférentielle
Baisse de l'activité enzymatique	rs2268999	A/T		Intron 1	Caucasienne
	rs10156191	C/T	Thr16Met	Exon 2	Caucasienne
	rs1049742	C/T	Ser332Phe	Exon 2	Caucasienne
	rs1049793	C/G	His645Asp	Exon 4	Caucasienne
Augmentation de l'activité enzymatique	rs2071514	A/G	Ala443Ala	Exon 2	
	rs1049748	C/T	Pro574Pro	Exon 3	
	rs2071517	A/G		3' near gene	
Baisse de l'activité transcriptionnelle	rs2052129	A/C		5' near gene	
	rs45558339	A/G	Ile479Met	Exon 2	Asiatique uniquement
	rs35070995	G/T	His659Asn	Exon 4	Africaine uniquement

Tableau 27 - Liste résumant les principales SNP non synonymes affectant la DAO

### **III.2.4.2 – Type III-B : Déficit en Diamine Oxydase acquis**

#### **III.2.4.2.1 – Aigu : molécules inhibitrices de la DAO**

L’activité de la diamine oxydase peut être affectée par des SNP, mais également par d’autres facteurs de risque représentés d’une part par la prise de certaines molécules et notamment certains médicaments présentant en effet la capacité de venir inhiber l’activité de la DAO, mais aussi par la présence de certaines pathologies ayant altéré la muqueuse intestinale.

#### III.2.4.2.1.1 – Médicaments

Certains médicaments présentent la propriété de venir inhiber la DAO. Par commodité et par analogie aux inhibiteurs de la monoamine oxydase, nous désignerons librement ces médicaments inhibiteurs de la diamine oxydase par l'abréviation IDAO. Il a été estimé en 1988 que 20% de la population européenne prenait régulièrement des médicaments IDAO (178).

La littérature répertorie une liste de médicament identifiées et testées comme inhibant la DAO ainsi que des médicaments dont le mécanisme, plus incertain, est susceptible d'inhiber la DAO ou d'induire une histaminolibération. Nous avons résumé les données concernant les différents IDAO sous forme de tableau dans le [tableau 28](#), en recoupant les données de la littérature disponibles (59,79,82).

Classe thérapeutique	DCI	Action	Etat de la commercialisation en France
Produit de contraste iodé	Non précisé	HL ou IDAO	
Myorelaxant	Alcuronium	HL ou IDAO	Arrêt de commercialisation
	D-tubocurarine	HL ou IDAO	Arrêt de commercialisation
	Pancuronium	HL ou IDAO	Arrêt de commercialisation
	Suxaméthonium	<b>IDAO</b>	Commercialisé
Antalgique	Acide acétylsalicylique	HL ou IDAO	Commercialisé
	AINS	HL ou IDAO	Commercialisés
	Diclofénac	<b>IDAO</b>	Commercialisé
	Métamizole	<b>IDAO</b>	Arrêt de commercialisation
	Péthidine	HL ou IDAO	Arrêt de commercialisation
Anesthésique local	Prilocaine	HL ou IDAO	Commercialisé
Antihypotonique (cardiologie)	Dobutamine	HL ou IDAO	Commercialisé
Antihypertenseur	Clonidine	<b>IDAO</b>	Commercialisé
	Dihydralazine	<b>IDAO</b>	Commercialisé
	Vérapamil	<b>IDAO</b>	Commercialisé
Antiarythmique	Propafénone	HL ou IDAO	Commercialisé
Diurétique	Amiloride	HL ou IDAO	Commercialisé
Antiémétique	Métoclopramide	<b>IDAO</b>	Commercialisé
Antibiotique	Acide clavulanique	<b>IDAO</b>	Commercialisé
	Céfotiam	HL ou IDAO	Commercialisé
	Céfuroxime	<b>IDAO</b>	Commercialisé
	Chloroquine	HL et IDAO	Commercialisé
	Colistiméthate	<b>IDAO</b>	Commercialisé
	Isoniazide	HL ou IDAO	Commercialisé
Antiparasitaire	Pentamidine	<b>IDAO</b>	Commercialisé
Mucolytique	Acétylcystéine	<b>IDAO</b>	Commercialisé
	Ambroxol (lysopaïne)	HL ou IDAO	Commercialisé
Anti-H1	Prométazine	<b>IDAO</b>	Commercialisé
Anti-H2	Cimétidine	<b>IDAO</b>	Commercialisé
Antidépresseur	Amitriptyline	<b>IDAO</b>	Commercialisé

Tableau 28 - Résumé des molécules inhibitrices de la diamine oxydase, ainsi que le statut de leur commercialisation sur le marché Français. HL : Histaminolibération ; IDAO : Inhibiteur de la diamine oxydase.

### III.2.4.2.1.2 – Alimentation

En parallèle de la prise de médicaments IDAO, il existe des aliments présentant également la propriété d'être inhibiteur de diamine oxydase.

Tout d'abord, l'alcool et plus particulièrement le vin rouge, ont par le passé été suspectés de présenter des propriétés IDAO (54,82). Cette notion est cependant actuellement sujette à controverse car il semble que les amines biogènes (putrescine, tyramine et cadavérine) présentes dans le vin rouge soient actuellement incriminées dans cet effet IDAO. Comme nous l'évoquions lorsque nous parlions de l'activité de la DAO, il s'agit d'une enzyme présentant une certaine non-spécificité et étant à même de catalyser la dégradation de l'histamine comme celles d'autres amines, telles que la cadavérine, la tyramine et la putrescine. Ces amines peuvent donc agir sur la DAO par antagonisme compétitif et ainsi limiter son activité.

L'hypothèse concernant l'association vin rouge et histaminose est en train de passer de la notion de vin rouge, aliment riche en histamine et IDAO, vers celle de vin rouge aliment certes riche en histamine, mais dont une mauvaise qualité de fabrication conduirait à l'apparition d'amines biogènes responsables des effets liés à l'histamine. Enfin, on peut se poser la question de l'impact de la fixation de l'éthanol sur l'aldéhyde déshydrogénase quand on sait qu'il s'agit également d'une enzyme clé dans la dégradation de l'histamine et agissant en aval de la DAO. L'alcool et ses métabolites ont ainsi été longtemps incriminés dans l'inhibition de l'aldéhyde déshydrogénase (179), mais cette notion semble actuellement remise en cause.

#### **III.2.4.2.2 – Chronique : Altération de la muqueuse intestinale lors des pathologies digestives**

En parallèle des situations impliquant la prise de toxiques IDAO, il a été démontré dans des situations où la muqueuse intestinale avait été altérée, comme après le passage de certaines gastroentérites, de sprue tropicale, après la réalisation de chirurgie digestive, ou en présence de pathologies digestives comme la maladie cœliaque ou le syndrome de l'intestin court, que l'activité de la diamine oxydase pouvait se retrouver altérée dans le sens d'une diminution (107).



### **III.2.5 – Type IV : Forme combinée - discussion**

La littérature effleure sans pour autant évoquer directement la notion de forme combinée dans l'apparition d'une histaminose. L'histaminose de type IV n'est donc pas officiellement décrite mais semble logique et cohérente. En effet, lorsqu'on effectue la synthèse des éléments précédemment cités, on réalise qu'il existe une multitude d'éléments pouvant individuellement aboutir à l'arrivée d'une histaminose.

Dans cette partie libre, je prends le parti pris d'ajouter des éléments non listés dans les classifications classiques de l'histamine sous la forme de discussions. La forme mixte de l'histaminose est donc à prendre au conditionnel à la différence du reste de la thèse, car elle manque d'appuis scientifiques fiables pour étayer cette corrélation.

#### **III.2.5.1 – 1<sup>ère</sup> réflexion : Combinaison des facteurs de risque**

J'ai tout d'abord remarqué lors de mon travail sur l'histaminose que les études touchant de près ou de loin à l'histaminose ou au syndrome d'activation mastocytaire, les chercheurs cherchaient à cloisonner les pathologies et à identifier un facteur de risque causal. Cette démarche est logique et cohérente mais aboutit régulièrement à la problématique des variabilités interindividuelles dans les manifestations liées à une même maladie.

Je pense à titre personnel qu'il serait intéressant d'étudier les maladies dans leur intégralité et de chercher la présence de plusieurs facteurs de risques aboutissant à une forme combinée de l'histaminose. La présence d'un scombrotisme n'est pas incompatible avec un déficit en matériel enzymatique. De la même manière, la prise de médicaments inhibiteurs de DAO comme les anti-inflammatoires forment-ils une contre-indication à la consommation de denrées riches en histamine ou histaminolibératrices ? A l'heure actuelle non. Une personne porteuse de SNP de la DAO et prenant des anti-inflammatoires se voit-elle systématiquement refuser la consommation d'un repas composé d'un poisson (par exemple : du saumon) accompagné d'un verre de vin blanc ? Bien évidemment non, car la recherche de SNP sur la DAO est quasi inexistante en France et l'association de plusieurs

facteurs de risques alimentaires et médicamenteux mélangés ne fait pas l'objet d'une surveillance renforcée à l'heure actuelle. L'histaminose est d'une certaine manière comparable à cet exercice de primaire dans lequel on demande aux écoliers de déterminer si une baignoire débordera lorsqu'on décide d'ouvrir le robinet d'arrivée d'eau (HDC/histamine exogène) tout en laissant le fond de la baignoire débouché (DAO/HNMT). L'histaminose est ainsi comparable au flux d'eau dynamique présent dans cette baignoire. C'est dans cet état d'esprit que j'invite le clinicien à appréhender l'histaminose en s'efforçant de chercher l'ensemble des facteurs de risque pouvant conduire à cette situation. Nous reviendrons dans la partie diagnostic sur les tests à réaliser pour conduire à diagnostiquer une histaminose.

### III.2.5.2 – 2ème réflexion : Polymorphisme génétique des autres éléments de la chaîne de l'histamine.

Le second élément de réflexion intéressant à appréhender est relatif aux SNPs qui ne sont pas classiquement associées à une histaminose. La DAO est l'enzyme étudiée dans l'histaminose car elle constitue la principale voie de dégradation de l'histamine. Mais qu'en est-il des autres enzymes modifiant ce flux dynamique d'histamine ? Que se passerait-il si l'HDC était modifiée afin de conduire à des « superproducteurs » d'histamine ? Comment évoluerait la dégradation de l'histamine si la HNMT était rendue non fonctionnelle par une simple SNP ? Enfin, quelles seraient les conséquences d'une modification des récepteurs de l'histamine ? On peut ainsi d'ores et déjà se questionner quant à l'implication de la présence de SNP touchant la cascade de l'histamine.

Lors de la revue de littérature des SNP de la DAO (177), l'équipe de chercheurs espagnols de García-Martín a non seulement décidé d'étudier les SNP associées à la DAO, mais également les SNP associées à l'HDC, à la HNMT ainsi que les SNP touchant les récepteurs à l'histamine.

Le [tableau 29](#) résume les principales SNP retrouvées chez la HDC, HNMT ainsi que les récepteurs à l'histamine. On note qu'il n'existe pas de SNP connue concernant le H3R.

Histidine décarboxylase				
Nom de la SNP	Allèle remplacé	Changement d'acide aminé	Localisation	Population préférentielle
rs17740607	A/G ou T/C	Met31Thr	Exon2	
rs16963486	A/G	Leu553Phe	Exon 12	Africaine uniquement
rs2073440	A/C	Asp644Glu	Exon 12	

H1R				
Nom de la SNP	Allèle remplacé	Changement d'acide aminé	Localisation	Population préférentielle
rs7651620	A/G	Glu270Gly	Exon 3	Africaine

H2R				
Nom de la SNP	Allèle remplacé	Changement d'acide aminé	Localisation	Population préférentielle
rs2067474	A/G		5' near gene	

H4R				
Nom de la SNP	Allèle remplacé	Changement d'AA	Localisation	Population préférentielle
rs11665084	C/T	Ala138Val	Exon 3	
rs11662595	A/G	His206Arg	Exon 3	

HNMT				
Nom de la SNP	Allèle remplacé	Changement d'acide aminé	Localisation	Population préférentielle
rs1801105	C/T	Thr105Ile	Exon 4	

Tableau 29 - Liste des principales SNP retrouvées au sein de l'histidine décarboxylase, du H1R, du H2R, du H4R et enfin au sein de la HNMT. D'après (177)

Si on décide par exemple d'étudier plus en détail la SNP rs2073440 affectant l'histidine décarboxylase, comme cela a été le cas dans le cadre de recherche concernant la rhinite allergique (48), on observe des résultats intéressants. En effet, la SNP rs2073440 a été observée plus fréquemment chez les patients atteints de rhinite allergique, si bien qu'un lien de causalité a ainsi été établi entre sa présence chez un individu et le risque de

développer une rhinite allergique. Il a par ailleurs été supposé que la présence de cette SNP facilitait l'activation de l'HDC, ayant pour conséquence d'altérer l'homéostasie de l'histamine dans le sens d'une plus grande production d'histamine, facilitant ainsi l'apparition de maladies allergiques. Bien que d'après cet article cette SNP touchant l'HDC semble être un facteur favorisant des désordres dans l'équilibre de l'histamine, les articles traitant de l'histaminose n'évoquent pas pour le moment ces SNP. La notion de variabilité interindividuelle dans les manifestations d'une histaminose (tout comme dans le cas des MCAS) est néanmoins martelée dans de très nombreux articles scientifiques et il est intéressant de noter que l'étude des SNP est susceptible d'apporter des éléments de réponse à celle-ci.

### **III.3 – Histaminose : Pathologie (82)**

Les symptômes de l'histaminose sont étroitement liés à l'effet que l'histamine exerce sur les l'organisme. Les dernières données en date (59) permettent de définir les éléments diagnostics suivants.

#### **III.3.1 – Dermatologie**

Les manifestations dermatologiques attendues concernant l'histaminose sont l'apparition d'un **prurit**, de **flush**, d'une **urticaire**, d'**eczéma** ou de **démangeaisons**. Ces effets sont liés à la fixation de l'histamine sur les récepteurs H1,H2 ou H4.

#### **III.3.2 – Gastro-entérologie**

Les manifestations gastro-intestinales attendues lors d'une histaminose sont l'apparition de **ballonnements**, de **flatulences**, de **diarrhée** ou au contraire de **constipation**, de **douleur**

**abdominale**, de **nausées** voire de **vomissements** et enfin de **sensation de plénitude post-prandiale**. Ces effets sont liés à la fixation de l'histamine sur les 4 récepteurs connus à l'histamine (H1/H2/H3/H4).

### **III.3.3 – Système circulatoire et cardiologie**

Concernant le système circulatoire, on s'attend à observer l'apparition de **tachycardie**, d'**hypotonie** ou de **collapsus** chez une personne atteinte d'histaminose. Ces effets sont liés à la fixation de l'histamine sur les récepteurs H1 ou H2. Par ailleurs, le syndrome de Kounis est un syndrome appliqué à la cardiologie à type de **spasme coronaire** et/ou d'érosion ou de rupture des plaques d'athérosclérose induite par la libération d'histamine liée à la stimulation des mastocytes à localisation cardiaque (coronarienne). De nombreuses conditions sont susceptibles déclencher un syndrome de Kounis comme l'angioœdème, l'allergie alimentaire, l'anaphylaxie idiopathique, la mastocytose et l'urticaire (180). On peut donc légitimement se poser la question d'un lien étroit entre histaminose et syndrome de Kounis.

### **III.3.4 – Système respiratoire**

Lors d'une histaminose, on observe la possible présence de **rhinorrhée**, de **rhinite**, de **congestion nasale**, d'**éternuement** et de **dyspnée**. Ces systèmes sont liés à la fixation de l'histamine sur les récepteurs H1, H2 ou H3.

### **III.3.5 – Système nerveux**

Enfin le système nerveux est également touché en cas d'histaminose. On observe alors possiblement la présence de **migraines** ou de **malaise**. Ces effets sont liés à la fixation de l'histamine sur les récepteurs H2 ou H3.

### **III.4 – Histaminose : Diagnostic**

Bien que les mécanismes physiopathologiques soient actuellement de mieux en mieux compris, il n'existe pas de consensus quant au diagnostic de l'histaminose, néanmoins, Comas-Basté et son équipe proposent dans « Histamine Intolerance : The Current State Of the Art » (59) un résumé schématique inspiré du schéma diagnostique présenté par Mainz et Novak dans « Histamine and histamine intolerance » (82), permettant de diagnostiquer une histaminose.

Tout d'abord, à l'anamnèse, il est recherché la présence de plus de 2 symptômes d'intolérance à l'histamine. On cherchera également à réaliser un diagnostic d'exclusion permettant d'éliminer les allergies vraies (pricks tests ± dosage d'IgE spécifiques), mais également d'éliminer une mastocytose systémique (dosage de la tryptase). On éliminera bien évidemment toute autre pathologie gastro-intestinale concomitante. Il est également demandé de chercher et d'éliminer les médicaments inhibiteurs de DAO. A titre d'aparté, je trouve regrettable à ce stade d'éliminer les médicaments inhibiteurs de DAO car ils sont une cause possible de survenue de réaction disproportionnée liée à la consommation d'un produit riche en histamine ou histaminolibérateur en maintenant une histaminémie haute plus longtemps que lors d'une situation normale. Il aurait été intéressant d'intégrer les IDAO dans le diagnostic de l'histaminose afin de pouvoir étiqueter certaines réactions allergiques idiopathiques. Il est également surprenant d'intégrer ces molécules dans les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la maladie mais de les exclure lors du diagnostic. Dans « Histaminintoleranz-Syndrom (HIS): Vielfalt der Mechanismen von physiologischer, pathophysiologischer und toxischer Wirkung und deren Unterscheidung »,

l'équipe de Weidenhiller vient opposer histaminose primaire et secondaire. La forme primaire étant pour l'auteur une réaction induite par l'histamine se produisant après que des quantités normales ou subtoxiques d'histamine (10-150mg) aient été ingérées. Cette réaction doit intervenir sans autre comorbidité associée ou maladie sous-jacente (par exemple atopie, allergie, inflammation, infection, néoplasie etc.), après que les diagnostics allergologiques, dermatologiques, internes ou immunologiques aient été réalisés ou sans preuve d'un effet secondaire d'un médicament. La forme secondaire se développe quant à elle à la suite d'une autre maladie concomitante ou sous-jacente ou à la suite de la prise concomitante de médicaments qui affectent le métabolisme de l'histamine.

Toujours dans l'article de Comas-Basté, il est ensuite proposé un test d'exclusion à l'histamine à base d'un régime pauvre en histamine pendant 4 à 8 semaines, pendant lequel sera réalisé un interrogatoire alimentaire par le patient permettant d'établir un lien entre la nourriture consommée et les symptômes observés. Enfin, on observera la rémission ou non des symptômes à l'issue de ce régime pauvre en histamine.

Des tests complémentaires pourront être effectués comme la détermination de l'activité enzymatique de la DAO plasmatique ou de la DAO intestinale via biopsie (cependant ces derniers sont actuellement sujets à controverse). On peut également procéder à la recherche de SNP affectant la DAO via une étude génétique. D'autres tests complémentaires sont proposés comme un test de provocation/challenge à l'histamine, le histamine 50-skin-prick test, et enfin on peut procéder à la détermination de biomarqueurs du métabolisme de l'histamine dans les urines. Notons que le dosage plasmatique de l'activité de la DAO est actuellement très remis en cause.

Le test de provocation à l'histamine correspond à l'administration par voie orale d'une quantité de 75mg d'histamine. Lors de l'administration de 75mg d'histamine par voie orale, Wöhrl et son équipe (181) ont néanmoins démontré que l'introduction d'une telle quantité d'histamine par voie orale peut être à l'origine de réaction, même chez des individus non malades. On peut dès lors se poser la question de l'intérêt de ce test compte tenu des effets potentiellement graves attendus lors de l'administration d'histamine.

Le 50-skin-prick test est un test proposé par Kofler et son équipe (182) et consiste en la réalisation d'un prick test à l'histamine à la face antérieure de l'avant-bras au moyen d'une

solution d'hydrochloride d'histamine présente à la concentration de 10 mg/mL (qui correspond au témoin positif lors de la réalisation de prick test standards). On mesure alors la vitesse de disparition de la papule induite par l'histamine en mesurant son diamètre toutes les 5 minutes. Le test est considéré comme positif (présence d'histaminose) lorsqu'il persiste une papule de >3mm après 50 minutes. Ce test est extrêmement intéressant car il est peu cher et facilement reproductible.

La détermination des biomarqueurs du métabolisme de l'histamine dans les urines est une méthode proposée par Comas-Basté et son équipe (183) et consiste en la détection d'histamine et de méthylhistamine dans les urines par une technique couplée de UHPLC (Ultra CHLP) et de fluorimétrie. Un patient atteint d'histaminose présentera une élévation de l'histaminurie ( $N < 0,8 \mu\text{mol/jour}$ ) et de la méthylhistaminurie ( $N < 1,5\mu\text{mol/jour}$ ) par rapport à un patient non malade.

Personnellement, je recommande au clinicien d'utiliser un chemin diagnostique différent de celui proposé. Tout d'abord, lors d'une situation conduisant à une réaction aigüe à une substance (qu'elle soit d'ordre alimentaire, médicamenteuse ou liée à une toxine) conduisant ou non à une arrivée au service des urgences, on réalise systématiquement un interrogatoire recherchant l'agent causal, notamment sous la forme d'un interrogatoire alimentaire permettant d'identifier la consommation d'un ou des aliments potentiellement riches en histamine ou histaminolibérateurs, mais on réalisera également une conciliation médicamenteuse permettant d'identifier la prise de médicaments IDAO et/ou histaminolibérateurs. Cet interrogatoire permettra ainsi d'identifier tous les agents favorisant la survenue d'une histaminose, afin d'aider le médecin allergologue lors des tests réalisés ultérieurement. On questionne aussi le patient pour connaître la présence d'antécédent d'allergie. Cet interrogatoire systématique est parfaitement réalisable à posteriori par un médecin allergologue lors d'une consultation, mais il est alors à craindre que l'altération des souvenirs vienne omettre des détails importants (notamment chez la personne âgée). Lors d'une consultation ultérieure chez le médecin allergologue, je pense qu'il est intéressant de conserver l'idée d'un diagnostic d'exclusion en cherchant tout d'abord la présence d'une allergie spécifique (IgE) ou la présence d'une mastocytose (tryptase). On réalise ensuite un test d'exclusion à l'histamine tel que décrit précédemment. Enfin on peut procéder aux examens complémentaires comme l'histamine



50-skin-prick-test (qui semble être un test à privilégier), la recherche de SNP pour la DAO ou bien la recherche des métabolites de l'histamine dans les urine. Je pense qu'il est pertinent de ne pas réaliser certains tests complémentaires du fait de leur reproductibilité pour le moment limitée (dosage de l'activité de la DAO) ou bien du fait de leur dangerosité potentielle (test de provocation à l'histamine). La [figure 15](#) est un arbre diagnostic construit en reprenant ce que nous venons de voir.

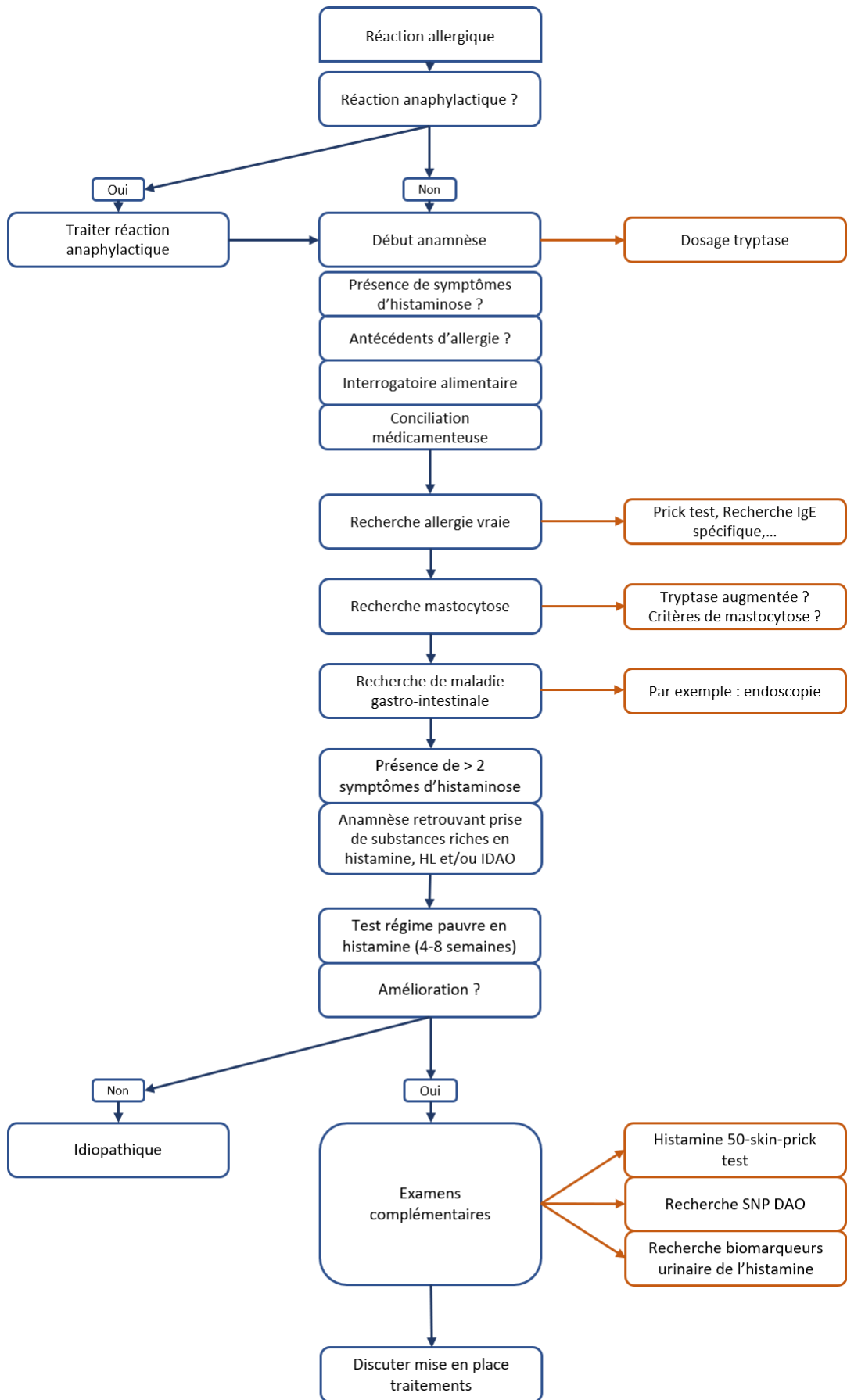


Figure 15 - Arbre diagnostique de l'histaminose. Adapté de (59,82)

## **III.5 – Les traitements de l’allergie et de l’histaminose**

Nous allons tout d’abord voir les traitements plus généraux liés à l’allergie avant de nous concentrer sur les traitements spécifiques de l’histaminose.

### **III.5.1 – Traitement d’un choc anaphylactique**

L’adrénaline administrée en IM (Intramusculaire) est le traitement de choix d’un choc anaphylactique menaçant le pronostic vital. L’adrénaline présente une indication en cas de réaction d’hypersensibilité avec atteinte respiratoire ou cardiovasculaire. En cas d’anaphylaxie sans signe cardiorespiratoire mais avec des symptômes digestifs, l’intérêt de son utilisation est à discuter par le praticien en fonction des antécédents allergiques du patient et de l’évolution des symptômes. En dehors de ces situations, l’injection d’adrénaline IM n’est pas indiquée. L’adrénaline exerce via une stimulation  $\alpha$ -adrénergique un effet vasoconstricteur permettant de réduire l’œdème provoquant l’obstruction des voies aériennes, et augmente également les résistances vasculaires périphériques. L’adrénaline présente également des effets  $\beta$ -adrénergiques permettant d’exercer un effet inotrope et chronotrope positif (agoniste  $\beta_1$ ), mais aussi un effet bronchodilatateur (agoniste  $\beta_2$ ). Il est impératif d’administrer l’adrénaline au plus tôt car il a été mis en évidence une surmortalité liée à un retard ou une non-utilisation de l’adrénaline IM. Il n’existe d’ailleurs pas de contre-indication absolue à l’utilisation de l’adrénaline, y compris en cas de grossesse, ou auprès d’un patient présentant des comorbidités cardiovasculaires ou enfin chez le patient âgé. Enfin, l’adrénaline sera proposée le plus souvent sous forme d’un stylo auto-injecteur aux posologies de 150  $\mu\text{g}$  pour un enfant pesant entre 7,5 et 25 kg, et à la posologie de 300  $\mu\text{g}$  au-delà de 25kg. On administrera l’adrénaline à la face latéro-externe du tiers moyen de la cuisse (y compris chez les patients traités par anticoagulants). On administrera une seconde injection au bout de cinq à quinze minutes en cas de réponse clinique insuffisante ou en cas d’aggravation. Enfin, le remplissage vasculaire sera rapidement réalisé dès que possible en cas de choc.

Après l'administration de d'adrénaline par voie IM, on réalisera au plus tôt une éviction de l'allergène si celui-ci est identifié. Le traitement de seconde ligne est constitué par plusieurs traitements adaptés à la situation tels que l'administration d'adrénaline IV en dose ou en continu lors d'une situation de détresse cardio-vasculaire, ou bien l'administration d'aérosols d'adrénaline (détresse respiratoire des voies aériennes supérieures) ou d'aérosol de  $\beta_2$ -mimétique (détresse respiratoire des voies aériennes inférieures) lors d'une détresse respiratoire.

Les corticoïdes ne constituent pas un traitement d'urgence de l'anaphylaxie, c'est pourquoi on réserve leur utilisation en troisième ligne du traitement de l'anaphylaxie. Les glucocorticoïdes viennent exercer un effet anti-inflammatoire pendant l'allergie en venant inhiber des facteurs de transcription (NF- $\kappa$ B, AP-1) nécessaires à la production de cytokines et de médiateurs pro-inflammatoire. Ils sont utilisés en prévention de la réaction biphasique à la dose de 1-2 mg.kg<sup>-1</sup> qu'il s'agisse de la prednisolone par voie orale ou de la méthylprednisolone par voie IV (si vomissements).

Les antihistaminiques H1 peuvent être utilisé en troisième ligne de traitement de l'anaphylaxie et ne sont efficace que sur les symptômes cutanéomuqueux (184).

Pour plus d'informations, vous pouvez vous référer à la synthèse de la prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence placée dans la [figure 16 \(Annexe 2\)](#).

## **III.5.2 – Traitement de fond de l'allergie**

### **III.5.2.1 – Eviction de l'allergène**

L'éviction de l'allergène, lorsqu'il est documenté, constitue bien évidemment le traitement de première intention d'une allergie.

### III.5.2.2 – Les antihistaminiques

Le traitement de fond de l'allergie est constitué par la prescription d'antihistaminique de seconde génération, visant à empêcher la fixation et les effets liés à la fixation de l'histamine sur le récepteur H1.

Les antihistaminiques H2 présentait autrefois une indication dans le traitement du reflux gastro-œsophagien, dans le traitement des inflammations de l'œsophage dues au reflux acide de l'estomac vers l'œsophage, des ulcères de l'estomac et du duodénum ainsi que pour la prévention des ulcères du duodénum et enfin dans le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison. Ces traitements ont été délaissés au point de voir l'arrêt de la commercialisation de certaines substances comme la ranitidine du fait des nombreux effets indésirables induits, mais également du fait de la facilité de prise des traitements les remplaçant. Les traitements de type pansement gastrique (alginate de sodium, hydroxyde de magnésium) permettent de tapisser la paroi de l'œsophage en exerçant bien moins d'effet secondaire, tout comme les Inhibiteurs de la Pompe à Proton (IPP) permettent de réguler la sécrétion d'acide stomacale bien plus facilement qu'avec les anti-H2.

Les anti-H4 sont en cours d'essai dans le traitement des migraines induites par l'histamine au niveau des noyaux des nerfs trijumeaux et représentent un espoir dans l'arsenal thérapeutique des antihistaminiques.

### III.5.2.3 – Les corticoïdes

En dehors de leur place dans le traitement de l'urgence, les corticoïdes représentent le traitement de choix de l'asthme lorsqu'un traitement de fond est indiqué. Leur administration est alors nasale ou inhalée sur le long cours.

#### **III.5.2.4 – Les antileucotriènes**

La prescription d'antileucotriènes comme le Montelukast (Singulair®) permet de limiter l'effet des leucotriènes libérés lors de la dégranulation mastocytaire (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) en agissant directement sur le récepteur cystéiné de type 1 (CysLT1) (97).

#### **III.5.2.5 – L'omalizumab**

L'omalizumab (Xolair®) est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 κ se fixant de manière spécifique aux IgE circulantes, empêchant ainsi leur fixation sur FcεR1 et donc la dégranulation mastocytaire IgE induite (95). L'effet recherché de l'omalizumab est donc de prévenir les épisodes anaphylactiques IgE-induits.

#### **III.5.2.6 – Le cromoglycate de sodium**

Le cromoglycate de sodium a également pour objet de venir empêcher la dégranulation mastocytaire, mais cette fois-ci en inhibant la pénétration intracellulaire de Ca<sup>2+</sup> au sein des mastocytes. L'acide cromoglycique permet aussi de limiter l'absorption anormale d'allergènes au niveau de la muqueuse digestive présentant une inflammation locale liée à la libération des différents médiateurs mastocytaires (96).

### **III.5.3 – Traitements spécifiques à l'histaminose**

#### **III.5.3.1 – Diète pauvre en histamine**

L'instauration de repas pauvres en histamine constitue la stratégie principale d'éviction des symptômes lors d'une histaminose. Dans son article (59), Comas-Basté et son équipe ont

réalisé une revue de 13 études visant à mettre en place un régime pauvre en histamine. Il en ressort qu'après 4 semaines de mise en place du régime, on observe une réduction des symptômes, ainsi qu'une augmentation de l'activité de la DAO plasmatique chez plus de 50% des patients. Cependant, aucune corrélation n'existe entre un régime de plus de 4 semaines et une rémission des symptômes. Comas-basté et son équipe indiquent d'ailleurs que de plus amples études permettraient d'évaluer le réel impact d'un régime pauvre en histamine. Notons également que la mise en place d'un tel régime est contraignante pour le patient et il est à craindre une inobservance sur le long terme, comme cela peut être le cas dans le traitement de la maladie cœliaque.

### **III.5.3.2 – Supplémentation en Diamine oxydase**

Toujours dans cet article (59), Comas-Basté et son équipe évoquent la possibilité d'une supplémentation par diamine oxydase par voie orale. Cette supplémentation permettrait également le suivi d'un régime moins strict vis-à-vis de l'histamine que celui cité précédemment. Les instances européennes ont d'ailleurs autorisé en 2017 l'extraction de diamine oxydase à partir de rein de porc, ainsi que l'encapsulation et la mise sous forme de gélule ou de comprimé de cet extrait dans le but de lui procurer une gastrorésistance. Cette autorisation a été permise lors de la parution du règlement (UE) 2017/2040 (185). L'extrait de porc permet donc de compléter en DAO, mais il existe actuellement un souci de reproductibilité dans l'extraction conduisant à obtenir des extraits présentant une activité variable pouvant atteindre  $0,23 \pm 0,01$  mU/mg (186) voire  $0,5 \pm 0,06$  mU/mg (187). Enfin, on observe des gélules/extraits dans le commerce présentant une activité enzymatique de DAO variant de 0,04 à 0,20 mU/mg (59). Ce souci de reproductibilité semble pour le moment lié à un défaut de purification dans les extraits de porc conduisant à une activité enzymatique trop faible (187). L'équipe de Comas-Basté propose ainsi une alternative via l'utilisation de pousses germées de pois lyophilisées car ces plantes présentent une activité en DAO de  $0,40 \pm 0,01$  mU/mg (187). On peut dès lors se poser la question d'intégrer le génie génétique dans les processus de fabrication de DAO servant à la supplémentation par voie orale.

### **III.5.3.2.1 – Focus sur la production de diamine oxydase**

#### III.5.3.2.1.1 – Cadre légal de l'extrait protéique de porc

L'extrait protéique de rein de porc contenant de la diamine-oxydase répond à deux catégories de denrées alimentaires spécifiques que sont tout d'abord la catégorie des compléments alimentaires au sens de la directive 2002/46/CE, mais il s'agit également de denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales au sens du règlement (UE) 609/2013 (188). La définition donnée par la directive 2002/46/CE indique que les compléments alimentaires sont « les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité » (189).

La posologie maximale journalière autorisée dans le règlement (UE) 2017/2040 correspond la prise de comprimés ou de gélules contenant un total de 12,6 mg d'extrait de rein de porc soit un total de 0,9 mg de diamine-oxydase, réparties en 3 prises journalières. Cette posologie maximale correspond ainsi à la prise de 0,3 mg de DAO par gélule/comprimé par prise.



#### III.5.3.2.1.2 – Critères physicochimiques et microbiologiques appliqués à l'extrait de rein de porc (DAO)

Concernant la réalisation des gélules et comprimés gastro-résistant de DAO, le règlement (UE) 2017/2040 impose des spécifications telles que « L'extrait protéique est obtenu à partir de reins de porcs homogénéisés grâce à une combinaison de précipitation saline et centrifugation à grande vitesse. Le précipité obtenu contient essentiellement des protéines avec 7 % de l'enzyme diamine-oxydase (nomenclature des enzymes E.C. 1.4.3.22) et est remis en suspension dans un système de tampon physiologique. L'extrait de rein de porc obtenu est formulé sous forme de granules gastro-résistants ou de comprimés gastro-résistants afin d'atteindre les sites actifs de digestion. ».

Le produit de base est un extrait protéique de rein de porc contenant naturellement de la DAO présent sous la forme d'un liquide de couleur brunâtre à l'aspect légèrement trouble dont le pH se situe entre 6,4 et 6,8. L'activité enzymatique est > 2677 kHDU de DAO/mL et son dosage est réalisé par radioextraction. Les critères microbiologiques appliqués au produit de base requièrent l'absence de *Brachyspira spp.* (détermination par PCR en temps réel), l'absence de *Listeria monocytogenes* (détermination par PCR en temps réel), la présence de < 100 UFC/g de *Staphylococcus aureus*, l'absence d'*Influenza A* (détermination par PCR en temps réel après transcription inverse), la présence de < 10 UFC/g d'*Escherichia coli*, un dénombrement des microbes aérobies totaux correspondant à < 10<sup>5</sup> UFC/g, le dénombrement des levures et des moisissures correspondant à < 10<sup>5</sup> UFC/g, l'absence de *salmonelle* et enfin la présence de < 10<sup>4</sup> UFC/g d'*Entérobactéries* résistantes aux sels biliaires.

Le produit final est quant à lui présent sous la forme de solide de couleur gris-jaune ayant l'aspect de microgranules ou de comprimés présentant une activité enzymatique de 110-220 kHDU de DAO/g de granule/comprimé (le dosage de cette activité étant toujours réalisé par radioextraction via la méthode de la DAO REA). Enfin, les critères physicochimiques du produit final imposent une stabilité en milieu acide de 15 minutes en présence de 0,1 M de HCl puis de 60 minutes en présence de borate présentant un pH de

9,0 ; permettant de conserver > 68 kH DU de DAO/g de granule/comprimé. L'humidité du produit doit également être inférieure à 10%. Enfin les critères microbiologiques associés au produit final imposent la présence de < 100 UFC/g de *Staphylococcus aureus*, la présence de < 10 UFC/g d'*Escherichia coli*, le dénombrement de microbes aérobies totaux < 10<sup>4</sup> UFC/g, le total combiné des levures et moisissures < 10<sup>3</sup> UFC/g, l'absence de *Salmonella* et enfin la présence de < 10<sup>2</sup> UFC/g d'*Entérobactérie* résistante aux sels biliaires.

### III.5.3.2.2 – Etudes traitant de l'efficacité de la complémentation en DAO

Enfin, pour conclure ce point concernant le traitement par la DAO, l'analyse des cinq études visant à tester l'effet d'une supplémentation en DAO dans le traitement de l'intolérance à l'histamine a montré qu'il existait une amélioration significative des symptômes après la prise de DAO. Ces études sont à la fois récentes (4 d'entre elles ont moins de 5 ans) et encourageantes. Le [tableau 30](#) est tiré de Comas-Basté (59). L'amélioration des moyens de production de compléments à base de DAO ainsi que la réalisation de nouveaux tests à plus grande échelle pourraient ainsi conduire à des résultats de puissance statistique meilleure. Néanmoins pour tester ce traitement sur des patients français, il serait utile de rechercher la maladie.

Design de l'étude	Nombre de patients et leurs symptômes	Durée de la supplémentation en DAO	Résultats
Randomisée, double aveugle, contrôle contre placebo. Plan d'étude croisé à l'aide de test de provocation au moyen de thé contenant ou non de l'histamine et de gélules contenant de la DAO ou du placebo	39 patients présentant une histaminose (maux de tête, signes gastrointestinaux, signes cutanés)		Réduction significative des symptômes liés à l'histamine comparativement au placebo

Design de l'étude	Nombre de patients et leurs symptômes	Durée de la supplémentation en DAO	Résultats
Etude rétrospective avec une évaluation clinique de la réponse à la supplémentation en DAO	14 patients avec un diagnostic d'histaminose (maux de tête, symptômes gastrointestinaux, cardiovasculaires, respiratoires, dermatologiques)	2 semaines	Réduction d'au moins un des symptômes rapportés chez 93% des patients
Double aveugle, contrôle contre placebo, plan d'étude croisée.	20 patients avec une urticaire chronique	1 mois	Réduction significative du score UAS-7 (7-day Urticaria Activity Score) et légère réduction des doses journalières d'antihistaminiques
Randomisée, double aveugle, contrôle contre placebo.	100 patients avec des épisodes de migraine et présentant un déficit en DAO sérique	1 mois	Diminution significative de la durée des migraines et diminution de la prise de triptan
Etude pilote de type open label interventional study	28 patients avec une histaminose (présentant des signes gastrointestinaux, cardiovasculaires, respiratoires, cutanés) et présentant des taux de DAO sérique diminués	1 mois de supplémentation par la DAO puis 1 mois de suivi des patients sans supplémentation en DAO	Amélioration significative dans la fréquence et l'intensité de tous les symptômes. 61% des patients ont montré une légère augmentation des valeurs de DAO sérique. Durant la période de suivi, le score de la somme des symptômes a augmenté et les taux de DAO ont diminué

Tableau 30 - Analyse des études visant à améliorer les symptômes de patients atteints d'histaminose au moyen d'une supplémentation en DAO. Issu de (59)

## **Partie IV – Conclusion**

Le travail de recherche réalisé tout au long de cette thèse a permis de mettre en lumière l'histaminose aux yeux du clinicien, quelle que soit sa spécialité, en lui permettant de comprendre les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cette maladie mais également d'en saisir les conséquences. Le diagnostic de l'histaminose doit être évoqué et recherché en aigu lors d'une réaction allergique afin d'identifier le ou les facteurs de risque en cause, qu'ils soient alimentaires, médicamenteux ou toxiques, mais doit également être évoqué à posteriori d'une réaction allergique au cours d'une consultation d'allergologie en tant que diagnostic différentiel de l'allergie IgE-médiée ainsi qu'en tant que diagnostic différentiel de la mastocytose. L'histaminose est une pathologie qui vient ainsi enrichir l'allergologie en apportant une suite diagnostique aux réactions allergiques qualifiées d'idiopathiques. La recherche de forme génétique de l'histaminose via l'étude des SNP de la DAO peut également être envisagée. Enfin, il serait intéressant de créer un modèle prédictif permettant d'évaluer à priori le risque de déclencher une histaminose.

Par ailleurs, au cours de notre étude sur l'histaminose, de très nombreux articles pointaient du doigt le sous-diagnostic de l'histaminose ou des pathologies connexes. Le sous-diagnostic de l'histaminose pose très clairement la question du besoin de sensibiliser le clinicien à cette pathologie en regard des données épidémiques disponibles. Rappelons que l'histaminose représenterait environ 1% de la population (82) et que le scombrotisme constitue la première cause de TIAC aux poissons en France (il ne s'agit pas pour autant d'une maladie à déclaration obligatoire). Le diagnostic de l'histaminose pose néanmoins un problème car il n'est pas encore totalement fixé, c'est pourquoi, nous avons proposé un arbre diagnostique adapté et facile d'utilisation. Enfin, en parallèle des thérapeutiques classiques, l'apport des thérapeutiques innovantes comme la supplémentation en diamine oxydase par voie orale ouvre des perspectives thérapeutiques encourageantes qui ne demandent qu'à être étudiées.

L'histaminose est à considérer comme un potentiel tournant majeur en allergologie et je suggère de poursuivre le travail initié par cette thèse.

## Bibliographie

1. Ramras DG. Scombroid Poisoning from Mahi-Mahi. West J Med. nov 1974;121(5):415-6.
2. Bilò MB, Martini M, Tontini C, Mohamed OE, Krishna MT. Idiopathic anaphylaxis. Clin Exp Allergy. 13 mai 2019;cea.13402.
3. Kohn JB. Is There a Diet for Histamine Intolerance? J Acad Nutr Diet. nov 2014;114(11):1860.
4. Janeway CA, Murphy K, Masson PL. Chapitre 1 : Concepts de base en immunologie. In: Immunobiologie de Janeway [Internet]. 4<sup>e</sup> éd. Deboeck supérieur; 2018. p. 1-36. (Immunologie). Disponible sur: <https://www.deboecksuperieur.com/ouvrage/9782807306127-immunobiologie-de-janeway>
5. Janeway CA, Murphy K, Masson PL. Chapitre 2 : Immunité innée : les premières lignes de défense. In: Immunobiologie de Janeway [Internet]. 4<sup>e</sup> éd. Deboeck supérieur; 2018. p. 37-76. (Immunologie). Disponible sur: <https://www.deboecksuperieur.com/ouvrage/9782807306127-immunobiologie-de-janeway>
6. Laboratoire d'hématologie du CHU d'Angers. Monocytes, histiocytes, et monocytopoïèse; cellules dendritiques [Internet]. Hematocell. 2015 [cité 25 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/leucocytes-et-leur-pathologie/6-monocytes-histiocytes-et-monocytopoiese-cellules-dendritiques>
7. Janeway CA, Murphy K, Masson PL. Chapitre 4 : Reconnaissance des antigènes par les récepteurs des cellules B et des cellules T. In: Immunobiologie de Janeway [Internet]. 4<sup>e</sup> éd. Deboeck supérieur; 2018. p. 139-72. (Immunologie). Disponible sur: <https://www.deboecksuperieur.com/ouvrage/9782807306127-immunobiologie-de-janeway>
8. Janeway CA, Murphy K, Masson PL. Chapitre 6 : Présentation des antigènes aux lymphocytes T. In: Immunobiologie de Janeway [Internet]. 4<sup>e</sup> éd. Deboeck supérieur; 2018. p. 213-56. (Immunologie). Disponible sur: <https://www.deboecksuperieur.com/ouvrage/9782807306127-immunobiologie-de-janeway>
9. Janeway CA, Murphy K, Masson PL. Chapitre 8 : Développement des lymphocytes B et T. In: Immunobiologie de Janeway [Internet]. 4<sup>e</sup> éd. Deboeck supérieur; 2018. p. 295-344. (Immunologie). Disponible sur: <https://www.deboecksuperieur.com/ouvrage/9782807306127-immunobiologie-de-janeway>

10. Janeway CA, Murphy K, Masson PL. Chapitre 9 : Immunité dépendant des cellules T. In: Immunobiologie de Janeway [Internet]. 4<sup>e</sup> éd. Deboeck supérieur; 2018. p. 345-98. (Immunologie). Disponible sur: <https://www.deboecksuperieur.com/ouvrage/9782807306127-immunobiologie-de-janeway>
11. Janeway CA, Murphy K, Masson PL. Chapitre 10 : Réponses immunitaires humorales. In: Immunobiologie de Janeway [Internet]. 4<sup>e</sup> éd. Deboeck supérieur; 2018. p. 399-444. (Immunologie). Disponible sur: <https://www.deboecksuperieur.com/ouvrage/9782807306127-immunobiologie-de-janeway>
12. Larousse É, éditeur. Définition : isotypie. In: Dictionnaire de français Larousse [En ligne] [Internet]. En ligne. Larousse; [cité 2 sept 2020]. p. 1. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/isotypie/44542>
13. Janeway CA, Murphy K, Masson PL. Chapitre 5 : Formation des récepteurs lymphocytaires d'antigène. In: Immunobiologie de Janeway [Internet]. 4<sup>e</sup> éd. Deboeck supérieur; 2018. p. 173-213. (Immunologie). Disponible sur: <https://www.deboecksuperieur.com/ouvrage/9782807306127-immunobiologie-de-janeway>
14. Janeway CA, Murphy K, Masson PL. Chapitre 11 : Dynamique intégrée de l'immunité innée et adaptative. In: Immunobiologie de Janeway [Internet]. 4<sup>e</sup> éd. Deboeck supérieur; 2018. p. 445-92. (Immunologie). Disponible sur: <https://www.deboecksuperieur.com/ouvrage/9782807306127-immunobiologie-de-janeway>
15. Janeway CA, Murphy K, Masson PL. Chapitre 14 : Allergie et mécanismes de défense. In: Immunobiologie de Janeway [Internet]. 4<sup>e</sup> éd. Deboeck supérieur; 2018. p. 601-42. (Immunologie). Disponible sur: <https://www.deboecksuperieur.com/ouvrage/9782807306127-immunobiologie-de-janeway>
16. Milliat F, François A. Les mastocytes, stakanovistes de l'immunité: Un rôle énigmatique dans les lésions radiques.... médecine/sciences. févr 2018;34(2):145-54.
17. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/leucocytes-et-leur-pathologie/95-basophiles-et-mastocytes>
18. Larousse É, éditeur. Encyclopédie Larousse en ligne - métachromasie. In: Encyclopédie Larousse [en ligne] [Internet]. En ligne. Larousse; [cité 25 août 2020]. p. 1. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/metachromasie/181837>

19. Rigaudeau S, Hot A, Barete S, Arock M, Casassus P, Hermine O, et al. Mastocytoses. EMC - Hématologie. janv 2007;2(1):1-18.
20. Janeway CA, Murphy K, Masson PL. Chapitre 3 : Les réponses induites de l'immunité innée. In: Immunobiologie de Janeway [Internet]. 4<sup>e</sup> éd. Deboeck supérieur; 2018. p. 77-138. (Immunologie). Disponible sur: <https://www.deboecksuperieur.com/ouvrage/9782807306127-immunobiologie-de-janeway>
21. Lobbes H, Reynaud Q, Mainbourg S, Lega JC, Durieu I, Durupt S. Dosage de la tryptase : un guide d'utilisation pour le clinicien. Rev Médecine Interne. nov 2020;41(11):748-55.
22. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. The lancet. 27 févr 1977;309(8009):466-9.
23. HAS. Conduite à tenir après le traitement d'urgence d'une suspicion d'anaphylaxie [Internet]. 2013. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-11/anaphylaxie\\_document\\_de\\_travail\\_message\\_\\_cles.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-11/anaphylaxie_document_de_travail_message__cles.pdf)
24. Larousse É. Définition : chimiotaxie. In: Dictionnaire de français Larousse [En ligne] [Internet]. [cité 21 avr 2021]. p. 1. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/chimiotaxie/15353>
25. Kohler C. Les cellules sanguines [Internet]. Collège des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens; 2012 [cité 20 avr 2021]. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/histologie15/site/html/1\\_3.html](http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/histologie15/site/html/1_3.html)
26. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers. Basophiles et Mastocytes [Internet]. Hematocell. 2012 [cité 29 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/leucocytes-et-leur-pathologie/95-basophiles-et-mastocytes>
27. Porebski G, Kwiecien K, Pawica M, Kwitniewski M. Mas-Related G Protein-Coupled Receptor-X2 (MRGPRX2) in Drug Hypersensitivity Reactions. Front Immunol. 20 déc 2018;9:3027.
28. Kinet J-P. THE HIGH-AFFINITY IgE RECEPTOR (FcεRI): From Physiology to Pathology. avr 1999;17:931-72.
29. Sutton BJ, Davies AM. Structure and dynamics of IgE-receptor interactions: FcεRI and CD23/FcεRII. Immunol Rev. nov 2015;268(1):222-35.
30. Fredriksson R, Lagerström MC, Lundin L-G, Schiöth HB. The G-Protein-Coupled Receptors in the Human Genome Form Five Main Families. Phylogenetic Analysis, Paralogue Groups, and Fingerprints. Mol Pharmacol. juin 2003;63(6):1256-72.

31. Katritch V, Cherezov V, Stevens RC. Structure-Function of the G Protein–Coupled Receptor Superfamily. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 6 janv 2013;53(1):531-56.
32. Solinski HJ, Gudermann T, Breit A. Pharmacology and Signaling of MAS-Related G Protein–Coupled Receptors. Levy FO, éditeur. *Pharmacol Rev.* juill 2014;66(3):570-97.
33. Yu H, Zhao T, Liu S, Wu Q, Johnson O, Wu Z, et al. MRGPRX4 is a bile acid receptor for human cholestatic itch. *eLife.* 10 sept 2019;8:e48431.
34. Windaus A, Vogt W. Synthese des Imidazolyl-äthylamins. *Berichte Dtsch Chem Ges.* juin 1907;40(3):3691-5.
35. On the separation of histidine and arginine - The separation of the silver compound at pH 7 - Hubert Bradford Vickery A et Charles S - revue de la méthode de séparation de Kutcher en 1926.
36. PROCEEDINGS OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY: June 18, 1910. *J Physiol.* 1910;40(Suppl):xxxv-lv.
37. Dale HH, Laidlaw PP. The physiological action of  $\beta$ -iminazolethylamine. *J Physiol.* 1910;41(5):318-44.
38. Dale HH, Laidlaw PP. Histamine shock. *J Physiol.* 25 mars 1919;52(5):355-90.
39. Young FG. HISTAMINE AND SIR HENRY DALE. *Br Med J.* 12 janv 1957;1(5010):91.
40. Pitard A. Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte Méthode - Recommandations pour la pratique clinique. HAS. nov 2019;142.
41. Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly P, Weil PA. Chapitre 33 : Nutrition, digestion et absorption. In: *Biochimie de Harper* [Internet]. 6<sup>e</sup> éd. De Boeck Supérieur; 2017 [cité 27 mars 2020]. p. 537-45. (Biochimie). Disponible sur: <https://www.deboecksuperieur.com/ouvrage/9782807307247-biochimie-de-harper>
42. Gilbert J-A, Bendtsen NT, Tremblay A, Astrup A. Effect of proteins from different sources on body composition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* sept 2011;21:B16-31.
43. Holeček M. Histidine in Health and Disease: Metabolism, Physiological Importance, and Use as a Supplement. *Nutrients.* 22 mars 2020;12(3):848.
44. Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly P, Weil PA. Chapitre 30 : Transformation des acides aminés en produits spécialisés. In: *Biochimie de Harper* [Internet]. 6<sup>e</sup> éd. De Boeck Supérieur; 2017 [cité 27 mars 2020]. p. 313-22. (Biochimie). Disponible sur: <https://www.deboecksuperieur.com/ouvrage/9782807307247-biochimie-de-harper>



45. Fahey RC. Novel Thiols of Prokaryotes. *Annu Rev Microbiol.* oct 2001;55(1):333-56.
46. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP), Bampidis V, Azimonti G, de Lourdes Bastos M, Christensen H, Dusemund B, et al. Assessment of the application for renewal of authorisation of l-histidine monohydrochloride monohydrate produced with *Escherichia coli* NITE SD 00268 for salmonids and its extension of use to other fin fish. *EFSA J.* avr 2020;18(4):23.
47. Schwelberger HG, Feurle J, Houen G. Mapping of the binding sites of human diamine oxidase (DAO) monoclonal antibodies. *Inflamm Res.* mars 2018;67(3):245-53.
48. Gervasini G, Agúndez JAG, García-Menaya J, Martínez C, Cordobés C, Ayuso P, et al. Variability of the L-Histidine decarboxylase gene in allergic rhinitis: HDC polymorphisms in allergic rhinitis. *Allergy.* déc 2010;65(12):1576-84.
49. Kyoto Encyclopedia of Genes and genomes. ENZYME: 4.1.1.22 [Internet]. [cité 3 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.genome.jp/dbget-bin/www\\_bget?ec:4.1.1.22](https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?ec:4.1.1.22)
50. EFSA. Scientific Opinion on risk based control of biogenic amine formation in fermented foods. *EFSA J* [Internet]. [cité 13 avr 2021];(2011;9(10):2393). Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2011.2393>
51. Molenaar D, Bosscher JS, ten Brink B, Driessen AJ, Konings WN. Generation of a proton motive force by histidine decarboxylation and electrogenic histidine/histamine antiport in *Lactobacillus buchneri*. *J Bacteriol.* mai 1993;175(10):2864-70.
52. Kanki M, Yoda T, Tsukamoto T, Baba E. Histidine Decarboxylases and Their Role in Accumulation of Histamine in Tuna and Dried Saury. *APPL Env MICROBIOL.* 2007;73:7.
53. Kanki M, Yoda T, Ishibashi M, Tsukamoto T. *Photobacterium phosphoreum* caused a histamine fish poisoning incident. *Int J Food Microbiol.* avr 2004;92(1):79-87.
54. Gafner J. LES AMINES BIOGENES ET LA STABILITE BIOLOGIQUE DU VIN. 2005;6.
55. Emborg J, Dalgaard P, Ahrens P. *Morganella psychrotolerans* sp. nov., a histamine-producing bacterium isolated from various seafoods. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2006;7.
56. Ifremer. Quelques bactéries psychrotolérantes productrices d'histamine [Internet]. 2008 [cité 19 avr 2021]. Disponible sur: [http://bibliomer.ifremer.fr/documents/fiches/fiche\\_ensavoirplus\\_bacteries\\_psychrotolerantes.pdf](http://bibliomer.ifremer.fr/documents/fiches/fiche_ensavoirplus_bacteries_psychrotolerantes.pdf)

57. Sitdhipol J, Tanasupawat S, Tepkasikul P, Yukphan P, Tosukhowong A, Itoh T, et al. Identification and histamine formation of Tetragenococcus isolated from Thai fermented food products. *Ann Microbiol.* juin 2013;63(2):745-53.
58. Delbès C, Monnet C, Irlinger F. Des communautés microbiennes au service de la qualité des fromages - Diversité et dynamique adaptative et fonctionnelle des populations endogènes etensemencées.pdf. *Innov Agron.* 2015;44:69-86.
59. Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla M, Vidal-Carou M del C. Histamine Intolerance: The Current State of the Art. *Biomolecules.* 14 août 2020;10(8):26.
60. Wüthrich D, Berthoud H, Wechsler D, Eugster E, Irmeler S, Bruggmann R. The Histidine Decarboxylase Gene Cluster of *Lactobacillus parabuchneri* Was Gained by Horizontal Gene Transfer and Is Mobile within the Species. *Front Microbiol.* 2017;8:12.
61. Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments : Histamine [Internet]. ANSES; 2012 avr [cité 10 mai 2020] p. 3. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC2012sa0209Fi.pdf>
62. Anderssona K, Chenb D, Mattssona H, Sundlerc F, H'akansonb R. Physiological Significance of ECL-Cell Histamine. :11.
63. Pollard H, Arrang J, Garbarg M, Schwartz J. Les transmissions histaminergiques cérébrales. *médecine/sciences.* 1986;2(1):10.
64. Criado PR, Criado RFJ, Maruta CW, Machado Filho C d'Apparecida. Histamina, receptores de histamina e anti-histamínicos: novos conceitos. *An Bras Dermatol.* avr 2010;85(2):195-210.
65. Collège National de Pharmacologie Médicale. Anti-histaminiques H1 (sauf comme anxiolytiques ou comme hypnotiques) [Internet]. *Pharmacomédicale.org*; 2017 [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-histaminiques-h1-sauf-comme-anxiolytiques-ou-comme-hypnotiques>
66. Jamet A, Botturi K, Diquet B, Mollimard M. Histamine : le rôle du médiateur. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* sept 2006;46(5):474-9.
67. Base de données publique des médicaments, ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - INORIAL 20 mg, comprimé [Internet]. Ministère des solidarités et de la santé; 2020 [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63858119&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>
68. Base de données publique des médicaments, ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - TELFAST 120 mg, comprimé pelliculé [Internet]. Ministère des solidarités et de la santé; 18/082017 [cité 21 avr 2021]. Disponible sur:

- <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68712285&typedoc=R>
69. Agence Européenne du Médicament, Merck Sharp & Dohme B.V. Résumé des caractéristiques du produit - Aerius. 2001.
  70. RANITIDINE EG 150 mg cp pellic séc [Internet]. VIDAL. [cité 22 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
  71. FAMOTIDINE EG 20 mg cp pellic [Internet]. VIDAL. [cité 22 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
  72. NIZAXID 150 mg gél [Internet]. VIDAL. [cité 22 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
  73. Commissioner O of the. FDA Requests Removal of All Ranitidine Products (Zantac) from the Market [Internet]. FDA. FDA; 2020 [cité 22 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-requests-removal-all-ranitidine-products-zantac-market>
  74. Anaclet C, Parmentier R, Gondard E, Guidon G, Buda C. Récepteur-H3 histaminergique : une nouvelle cible cérébrale de la thérapie des troubles du sommeil. *Mise Au Point*. 2008;8.
  75. JW Pharmaceutical. A Dose Block-randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Single and Multiple Ascending Dose, Phase I Clinical Trial to Evaluate the Safety/Tolerability and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of JW1601 [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2020 févr [cité 22 avr 2021]. Report No.: NCT04018170. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04018170>
  76. 식품의약품안전평가원, Ministère de la sécurité sanitaire des aliments et des médicaments. [기술·과학] [] 年 11% 속속 크는 아토피 치료제시장...k바이오 새 먹거리로 [Internet]. 2019 [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: [http://www.nifds.go.kr/brd/m\\_480/view.do?seq=13449](http://www.nifds.go.kr/brd/m_480/view.do?seq=13449)
  77. Kyoto Encyclopedia of Genes and genomes. ENZYME: 1.4.3.22 [Internet]. [cité 3 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.genome.jp/dbget-bin/www\\_bget?ec:1.4.3.22](https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?ec:1.4.3.22)
  78. Finney J, Moon H-J, Ronnebaum T, Lantz M, Mure M. Human copper-dependent amine oxidases. *Arch Biochem Biophys*. mars 2014;546:19-32.
  79. Maintz L, Yu C-F, Rodríguez E, Baurecht H, Bieber T, Illig T, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in the diamine oxidase gene with diamine oxidase serum activities: Association of DAO SNPs with DAO serum activities. *Allergy*. juill 2011;66(7):893-902.

80. Elmore BO, Bollinger JA, Dooley DM. Human kidney diamine oxidase: heterologous expression, purification, and characterization. *JBIC J Biol Inorg Chem*. juin 2002;7(6):565-79.
81. McGrath AP, Hilmer KM, Collyer CA, Shepard EM, Elmore BO, Brown DE, et al. Structure and Inhibition of Human Diamine Oxidase. *Biochemistry*. 20 oct 2009;48(41):9810-22.
82. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr*. 1 mai 2007;85(5):1185-96.
83. Sakai K, Ren S, Schwartz LB. A novel heparin-dependent processing pathway for human tryptase. Autocatalysis followed by activation with dipeptidyl peptidase I. *J Clin Invest*. 15 févr 1996;97(4):988-95.
84. VIDAL. Héparine. In: VIDAL [Internet]. 2013 [cité 24 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
85. Protamine sulfate : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 24 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
86. Histamine intoxication AFSSA [Internet]. Boulogne: Agence Française De Sécurité Sanitaire des Aliments; 2006 juin [cité 2 nov 2020] p. 5. Disponible sur: <http://www.esculape.com/generale/histamine-intoxication-afssa.pdf>
87. OMS | Histamine et autres amines biogènes [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.who.int/foodsafety/areas\\_work/chemical-risks/histamine/fr/](https://www.who.int/foodsafety/areas_work/chemical-risks/histamine/fr/)
88. Université de médecine de la Sorbonne. Métabolisme des catécholamines [Internet]. Médecine sorbonne université. [cité 15 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/MMbioch/POLY.Chp.1.5.html>
89. Wolken WAM, Lucas PM, Lonvaud-Funel A, Lolkema JS. The Mechanism of the Tyrosine Transporter TyrP Supports a Proton Motive Tyrosine Decarboxylation Pathway in *Lactobacillus brevis*. *J Bacteriol*. 15 mars 2006;188(6):2198-206.
90. Passia DE. Syndrome d'activation mastocytaire. *Rev MÉDICALE SUISSE*. 2018;4.
91. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 16 mars 2017;129(11):1420-7.
92. Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, Caruso B, Colarossi S, Dal Fior D, et al. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol*. mars 2009;123(3):680-6.

93. INSERM US14. Mastocytose systémique [Internet]. Orphanet. [cité 4 sept 2019]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=2467](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=2467)
94. Cimolai N. Comparing histamine intolerance and non-clonal mast cell activation syndrome. *Intest Res.* 30 janv 2020;18(1):134-5.
95. Omalizumab. In: VIDAL [Internet]. 2015 [cité 20 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
96. Acide cromoglicique. In: VIDAL [Internet]. 2013 [cité 20 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
97. Montélukast. In: VIDAL [Internet]. 2013 [cité 20 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
98. Adrénaline. In: VIDAL [Internet]. 2013 [cité 20 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
99. Imatinib. In: VIDAL [Internet]. 2013 [cité 1 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
100. Dasatinib. In: VIDAL [Internet]. 2013 [cité 1 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
101. Larousse É, éditeur. Définition : papule. In: Dictionnaire de français Larousse [En ligne] [Internet]. En ligne. Larousse; [cité 12 oct 2020]. p. 1. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/papule/57800>
102. Saurat J-H, Lipsker D, Thomas L, Borradori L, Lachapelle J-M. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles [Internet]. 6<sup>e</sup> éd. Elsevier Masson; 2017 [cité 16 sept 2020]. 1288 p. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/books/dermatologie-et-infections-sexuellement-transmissibles/9782294746499>
103. Larousse É, éditeur. Définition : tuméfaction. In: Dictionnaire de français Larousse [En ligne] [Internet]. En ligne. Larousse; [cité 15 oct 2020]. p. 1. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/tum%C3%A9faction/80197>
104. Campus hépato-gastro-entérologie. Item 303 : Diarrhée chronique [Internet]. 2009 [cité 19 avr 2021]. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/hepato-gastro-enterologie/enseignement/item303/site/html/5\\_52\\_1.html](http://campus.cerimes.fr/hepato-gastro-enterologie/enseignement/item303/site/html/5_52_1.html)
105. Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive, Joubert H, Celier C, Jouët P, Juanati O, Zerbib F, et al. Maladie coéliqua [Internet]. SNFGE.org. 2018 [cité 19 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/maladie-coeliaque>

106. Schnedl WJ, Lackner S, Enko D, Schenk M, Mangge H, Holasek SJ. Non-celiac gluten sensitivity: people without celiac disease avoiding gluten—is it due to histamine intolerance? *Inflamm Res.* avr 2018;67(4):279-84.
107. Enko D, Meinitzer A, Mangge H, Kriegshäuser G, Halwachs-Baumann G, Reininghaus EZ, et al. Concomitant Prevalence of Low Serum Diamine Oxidase Activity and Carbohydrate Malabsorption. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2016;2016:1-4.
108. Weidenhiller M, Layritz C, Hagel A, Kuefner M, Zopf Y, Raithel M. Histaminintoleranz-Syndrom (HIS): Vielfalt der Mechanismen von physiologischer, pathophysiologischer und toxischer Wirkung und deren Unterscheidung. *Z Für Gastroenterol.* 7 déc 2012;50(12):1302-9.
109. Okinawa Times. 給食のシイラで「舌がぴりぴり」 50人余、ヒスタミン食中毒か | 沖縄タイムス+プラス ニュース. Okinawa Times [Internet]. web. 5 sept 2019 [cité 18 nov 2020]; Disponible sur: <https://www.okinawatimes.co.jp/articles/-/466732>
110. Nikkan gendai. 給食の白身フライで痺れが...魚のヒスタミン中毒を防ぐ知恵 | 痛み患いのモトを断つ. 日刊ゲンダイヘルスケア [Internet]. 7 sept 2019 [cité 18 nov 2020]; Disponible sur: <https://hc.nikkan-gendai.com/articles/261486>
111. Kyôto Shinbun. 園児がかゆみや発疹、9人救急搬送 食中毒で保育施設を給食禁止処分 | 社会 | 地域のニュース | 京都新聞. 京都新聞 [Internet]. web. 1 juin 2020 [cité 18 nov 2020]; Disponible sur: <https://www.kyoto-np.co.jp/articles/-/264714>
112. Département éditorial du Huff Post édition Japonaise. 「だしパック」の煮すぎで食中毒、あり得るのか？東京都に確認した. *Huffingtonpost.jp* [Internet]. 17 nov 2020 [cité 18 nov 2020]; Disponible sur: [https://www.huffingtonpost.jp/entry/story\\_jp\\_5fb3360ac5b6aad41f728737](https://www.huffingtonpost.jp/entry/story_jp_5fb3360ac5b6aad41f728737)
113. Morvan J. Scombrotisme en Suède par consommation de thon importé du Viêt Nam [Internet]. VIDAL. 2020 [cité 3 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
114. Glass B. Filets de sardines chez Carrefour. 60 Millions de Consommateurs [Internet]. 30 oct 2018 [cité 18 nov 2020]; Disponible sur: <https://www.60millions-mag.com/2018/10/30/filets-de-sardines-chez-carrefour-12115>
115. Glass B. Haché au thon provençal Cité marine. 60 Millions de Consommateurs [Internet]. 9 avr 2019 [cité 18 nov 2020]; Disponible sur: <https://www.60millions-mag.com/2019/04/09/hache-au-thon-provencal-cite-marine-12777>
116. Demay C. Histamine : du thon Albacore frais vendu dans les magasins Géant Casino rappelé. *Actu.fr* [Internet]. web. 1 oct 2020 [cité 18 nov 2020]; Disponible sur: [https://actu.fr/societe/histamine-du-thon-albacore-frais-vendu-dans-les-magasins-geant-casino-rappele\\_36492688.html](https://actu.fr/societe/histamine-du-thon-albacore-frais-vendu-dans-les-magasins-geant-casino-rappele_36492688.html)

117. Shepert E. B.C.-wide tuna recall due to scombroid poisoning risk. Vancouver Courier [Internet]. web. 3 mars 2020 [cité 18 nov 2020]; Disponible sur: <https://www.vancourier.com/news/b-c-wide-tuna-recall-due-to-scombroid-poisoning-risk-1.24089489>
118. EFSA. Assessment of the incidents of histamine intoxication in some EU countries. EFSA Support Publ. 25 sept 2017;14(9):1301E.
119. Gaffiot F. scombër. In: Dictionnaire LATIN FRANÇAIS. Hachette; 1934. p. 1405.
120. Académie nationale de Pharmacie. Ichtyosarcotoxisme. In: Académie nationale de Pharmacie [Internet]. En ligne. 2017 [cité 12 août 2020]. Disponible sur: <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Ichtyosarcotoxisme>
121. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Programme mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires du comité du codex sur les poissons et les produits de la pêche. Trente-Quatrième Session Ålesund, Norvège document de réflexion sur l'histamine (Préparé par le Japon et les États-Unis d'Amérique) [Internet]. Viale delle Terme di Caracalla, 00153, Rome, Italie: FAO/WHO; 2015 oct [cité 12 janv 2021] p. 19. Report No.: CX/FFP 15/34/10. Disponible sur: [http://www.fao.org/tempref/codex/Meetings/CCFFP/ccffp34/fp34\\_10f.pdf](http://www.fao.org/tempref/codex/Meetings/CCFFP/ccffp34/fp34_10f.pdf)
122. Chosson E, Séguy N, Guérard C. Morchella elata - Morille conique [Internet]. SmartChampi. 2017 [cité 1 déc 2020]. Disponible sur: <https://smartchampi.univ-rouen.fr/champignons/morchella-elata>
123. Chosson E, Séguy N, Guérard C. Amanita rubescens - Amanite rougissante [Internet]. SmartChampi. 2017 [cité 1 déc 2020]. Disponible sur: <https://smartchampi.univ-rouen.fr/champignons/amanita-rubescens>
124. Bouglé C, Roupie E, Garon D, Rioult J-P. Prise en charge des intoxications par les champignons en Normandie [Internet]. ARS Normandie; 2017 [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.normandie.ars.sante.fr/system/files/2018-10/ARS-champignons-A4-Final-Internet%202017.pdf>
125. Food and Agriculture Organization of the United Nations FAO, World Health Organization. Public Health Risks of Histamine and other Biogenic Amines from Fish and Fishery Products. FAO/WHO; 2013 p. 138.
126. (厚生労働省, Ministry of Health, Labour and Welfare. ヒスタミンによる食中毒について [Internet]. 厚生労働省. [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000130677.html>
127. Bartholomew BA, Berry PR, Rodhouse JC, Gilbert RJ, Murray CK. Scombrototoxic fish poisoning in Britain: features of over 250 suspected incidents from 1976 to 1986. Epidemiol Infect. déc 1987;99(3):775-82.

128. Taylor SL, Stratton JE, Nordlee JA. Histamine Poisoning (Scombroid Fish Poisoning): An Allergy-Like Intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol.* janv 1989;27(4-5):225-40.
129. Demoncheaux J-P, Mazenot C, Rémy M. Intoxication massive à l’histamine après consommation de thon jaune (*Thunnus albacares*) chez des militaires français au Sénégal. *Bull Épidémiologique Hebd.* 6 déc 2011;(45-46):471-4.
130. Danel V. Scombrotisme [Internet]. Société Française de Médecine d’Urgence. 2019 [cité 14 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.sfm.org/toxin/ANIMAUX/AQUATIQ/MONOAQUA/SCOMBRI0.HTM>
131. Geiger E. Role of Histamine in Poisoning with Spoiled Fish. *Science.* 17 juin 1955;121(3155):865-6.
132. Avis de l’Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur les propositions d’amélioration du plan de surveillance histamine [Internet]. 27-31, avenue du Général Leclerc, 94701, Maison-Alfort: Agence Française De Sécurité Sanitaire des Aliments; 2009 août [cité 3 nov 2020] p. 22. Report No.: 2008-SA-0310. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC2008sa0310.pdf>
133. Food and Agriculture Organization of the United NationsFAO, World Health Organization. PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES COMITÉ DU CODEX SUR L’HYGIÈNE ALIMENTAIRE Quarante-neuvième session Chicago, Illinois, États-Unis d’Amérique, 13-17 novembre 2017 RAPPORT INTÉRIMAIRE SUR LES CONSULTATIONS MIXTES D’EXPERTS FAO/OMS CHARGÉS DE L’ÉVALUATION DES RISQUES MICROBIOLOGIQUES (JEMRA) ET DE QUESTIONS CONNEXES [Internet]. Viale delle Terme di Caracalla, 00153, Rome, Italie: FAO/WHO; 2017 [cité 31 déc 2020] p. 9. Report No.: CX/FH 17/49/3. Disponible sur: [http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/fr/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FMeetings%252FCX-712-49%252FWD%252Ffh49\\_03f.pdf](http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/fr/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FMeetings%252FCX-712-49%252FWD%252Ffh49_03f.pdf)
134. Goulding I. Histamine in Salmonids: A literature review [Internet]. FAO/WHO; [cité 31 déc 2020] p. 47. Disponible sur: [http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%3A%2F%2Fworkspace.fao.org%2Fsites%2Fcodex%2FMeetings%2FCX-712-49%2FWD%2FHistamine\\_in\\_Salmonids.pdf](http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%3A%2F%2Fworkspace.fao.org%2Fsites%2Fcodex%2FMeetings%2FCX-712-49%2FWD%2FHistamine_in_Salmonids.pdf)
135. Journal officiel de l’Union européenne. Règlement (CE) N°2073/2005 de la commission du 15 novembre 2005 concernant les critères microbiologiques applicables aux denrées alimentaires [Internet]. L, 2073/2005 nov 15, 2005 p. 32. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2005/2073/oj>
136. Australian Government, Department of Agriculture, Water and the Environment. HIS 12/2016 - Histamine susceptible fish [Internet]. Australian Government - Department of Agriculture, Water and the Environment. 2019 [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.agriculture.gov.au/import/goods/food/inspection-compliance/risk-food/histamine-susceptible-fish>



137. Ministry of Food and Drug Safety. International Risk Information - IFN 21-16 - Histamine susceptible fish [Internet]. 2016 [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m\\_60/view.do?seq=71165](https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m_60/view.do?seq=71165)
138. Oh WT, Jun JW, Giri SS, Yun S, Kim HJ, Kim SG, et al. *Morganella psychrotolerans* as a possible opportunistic pathogen in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) fisheries. *Aquaculture*. avr 2020;520:735021.
139. Journal officiel de l'Union européenne. Règlement (CE) N°852/2004 du parlement européen et du conseil du 29 avril 2004 [Internet]. L, 852/2004 avr 30, 2004 p. 25. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2004/852/2009-04-20>
140. Règlement (CE) N° 219/2009 du Parlement européen et du Conseil du 11 mars 2009 portant adaptation à la décision 1999/468/CE du Conseil de certains actes soumis à la procédure visée à l'article 251 du traité, en ce qui concerne la procédure de réglementation avec contrôle — Adaptation à la procédure de réglementation avec contrôle — deuxième partie [Internet]. L, 219/2009 mars 11, 2009 p. 46. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex%3A32009R0219>
141. Journal officiel de l'Union européenne. Règlement (CE) N° 853/2004 du parlement européen et du conseil du 29 avril 2004 fixant les règles spécifiques d'hygiène applicables aux denrées alimentaires d'origine animale [Internet]. L., 853/2004 avr 30, 2004 p. 61. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:226:0022:0082:FR:PDF>
142. Journal officiel de l'Union européenne. Règlement (UE) 2017/625 du Parlement européen et du Conseil du 15 mars 2017 concernant les contrôles officiels et les autres activités officielles servant à assurer le respect de la législation alimentaire et de la législation relative aux aliments pour animaux ainsi que des règles relatives à la santé et au bien-être des animaux, à la santé des végétaux et aux produits phytopharmaceutiques, modifiant les règlements du Parlement européen et du Conseil (CE) no 999/2001, (CE) no 396/2005, (CE) no 1069/2009, (CE) no 1107/2009, (UE) no 1151/2012, (UE) no 652/2014, (UE) 2016/429 et (UE) 2016/2031, les règlements du Conseil (CE) no 1/2005 et (CE) no 1099/2009 ainsi que les directives du Conseil 98/58/CE, 1999/74/CE, 2007/43/CE, 2008/119/CE et 2008/120/CE, et abrogeant les règlements du Parlement européen et du Conseil (CE) no 854/2004 et (CE) no 882/2004, les directives du Conseil 89/608/CEE, 89/662/CEE, 90/425/CEE, 91/496/CEE, 96/23/CE, 96/93/CE et 97/78/CE ainsi que la décision 92/438/CEE du Conseil (règlement sur les contrôles officiels) (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. p. 163. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A02017R0625-20191214#src.E0009>
143. Journal officiel de l'Union européenne. Règlement (CE) N°1441/2007 de la commission du 5 décembre 2007 modifiant le règlement (CE) n° 2073/2005 concernant les critères microbiologiques applicables aux denrées alimentaires

- [Internet]. L, 1441/2007 déc 7, 2007 p. 21. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A02007R1441-20071227>
144. Journal officiel de l'Union européenne. Règlement (UE) N°1019/2013 de la commission du 23 octobre 2013 modifiant l'annexe I du règlement (CE) n°2073/2005 en ce qui concerne l'histamine dans les produits de la pêche [Internet]. L, 1019/2013 oct 24, 2013 p. 2. Disponible sur: [https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2013/1019/oj/fra#ntc3-L\\_2013282FR.01004601-E0003](https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2013/1019/oj/fra#ntc3-L_2013282FR.01004601-E0003)
  145. Journal officiel de l'Union européenne. Rectification au règlement (UE) N°1019 - 2013 de la Commission du 23 octobre 2013 modifiant l'annexe du règlement (CE) n°2073 - 2005 en ce qui concerne l'histamine dans les produits de la pêche [Internet]. L, 1019/2013 juill 20, 2016 p. 1. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2013/1019/corrigendum/2016-07-20/oj>
  146. Journal officiel de l'Union européenne. Règlement (UE) N° 2019/229 de la commission du 7 février 2019 modifiant le règlement (CE) no 2073/2005 concernant les critères microbiologiques applicables aux denrées alimentaires en ce qui concerne certaines méthodes, le critère de sécurité des denrées alimentaires relatif à la présence de *Listeria monocytogenes* dans les graines germées, ainsi que le critère d'hygiène du procédé et le critère de sécurité des denrées alimentaires pour les jus de fruits et de légumes non pasteurisés (prêts à être consommés) [Internet]. L, 2019/229 févr 8, 2019 p. 5. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2019/229/oj/fra>
  147. International Organization for Standardization. ISO 19343:2017(en), Microbiology of the food chain — Detection and quantification of histamine in fish and fishery products — HPLC method [Internet]. ISO; 2017 [cité 5 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:19343:ed-1:v1:en>
  148. AFSSA. Recommandations pour l'élaboration de critères microbiologiques d'hygiène des procédés [Internet]. 27-31, avenue du Général Leclerc, 94701, Maison-Alfort: Agence Française De Sécurité Sanitaire des Aliments; 2018 sept [cité 5 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC-Ra-CriteresMic.pdf>
  149. Plan de surveillance de la contamination de la famille des Engraulidae, des poissons d'autres familles présentant un risque histaminique et du thon par l'histamine et 5 autres amines biogènes au stade de la distribution. 251 rue de Vaugirard, 75732 PARIS CEDEX 15: Direction générale de l'alimentation Service de l'alimentation Sous-direction de la sécurité sanitaire des aliments Bureau des produits de la mer et d'eau douce; 2020 janv. Report No.: DGAL/SDSSA/2020-10.
  150. Direction générale de l'alimentation, Service de l'alimentation, Sous-direction de la sécurité sanitaire des aliments, Bureau des produits de la mer et d'eau douce. Plan de surveillance de la contamination du thon et de poissons d'autres familles présentant un risque histaminique par l'histamine et 5 amines biogènes au stade de la distribution - 2021. 2021.

151. DIRECTIVE 2003/99/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 17 novembre 2003 sur la surveillance des zoonoses et des agents zoonotiques, modifiant la décision 90/424/CEE du Conseil et abrogeant la directive 92/117/CEE du Conseil [Internet]. L déc 12, 2003 p. 19. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:02003L0099-20130701>
152. Duflos G, Inglebert G, Himber C, Degremont S, Lombard B, Brisabois A. Validation of standard method EN ISO 19343 for the detection and quantification of histamine in fish and fishery products using high-performance liquid chromatography. *Int J Food Microbiol.* janv 2019;288:97-101.
153. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Food safety and quality: Histamine [Internet]. fao.org. [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.fao.org/food/food-safety-quality/a-z-index/histamine/en/>
154. ANSES. Méthodologie et hiérarchisation des dangers biologiques chimiques dans les aliments [Internet]. 2020 [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/BIORISK2016SA0153Ra.pdf>
155. Le thon rouge Atlantique. IFREMER. 22 avr 2011;6.
156. Carey FG, Teal JM. Regulation of body temperature by the bluefin tuna. *Comp Biochem Physiol.* 1969;28(1):205-13.
157. Riutort J. Le thon rouge [Internet]. Bastia offshore fishings. [cité 18 janv 2021]. Disponible sur: [https://www.bastia-offshore-fishing.com/fr/le-thon-rouge\\_21.html](https://www.bastia-offshore-fishing.com/fr/le-thon-rouge_21.html)
158. Le binge-drinking ou « biture express » c'est quoi ? - alcoolinfoservice [Internet]. Alcool Info Service. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: <https://jeunes.alcool-info-service.fr/alcool/binge-drinking>
159. Santé publique France. Consommation d'alcool en France : où en sont les Français ? [Internet]. 2020 [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: [/les-actualites/2020/consommation-d-alcool-en-france-ou-en-sont-les-francais](https://actualites/2020/consommation-d-alcool-en-france-ou-en-sont-les-francais)
160. Organisation mondiale de la santé, Organisation mondiale de la santé, Management of Substance Abuse Team. Global status report on alcohol and health 2018. [Internet]. 2018. 472 p. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>
161. interprofession laitière française. Le fromage, son circuit de fabrication [Internet]. Les produits laitiers. 2010 [cité 13 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.produits-laitiers.com/le-fromage-son-circuit-de-fabrication/>
162. Møller CO de A, Ücok EF, Rattray FP. Histamine forming behaviour of bacterial isolates from aged cheese. *Food Res Int.* févr 2020;128:108719.
163. Rey S. Syndromes digestifs et cardiaques liés à la consommation d'un fromage de type " tomme fermière " (Savoie) [Internet]. Institut de Veille Sanitaire; 2003 nov

- [cité 24 avr 2021] p. 27. Disponible sur:  
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-infectieuses-d-origine-alimentaire/toxi-infections-alimentaires-collectives/documents/rapport-synthese/syndromes-digestifs-et-cardiaques-lies-a-la-consommation-d-un-fromage-de-type-tomme-fermiere-savoie-.-novembre-2003>
164. Schirone M, Visciano P, Tofalo R, Suzzi G. Histamine Food Poisoning. In: Hattori Y, Seifert R, éditeurs. Histamine and Histamine Receptors in Health and Disease [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cité 24 avr 2021]. p. 217-35. (Handbook of Experimental Pharmacology; vol. 241). Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/164\\_2016\\_54](http://link.springer.com/10.1007/164_2016_54)
  165. 神龍. 鮎寿司 – Funazushi [Internet]. 2009 [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: <https://shinryu.fr/1490-funazushi.html>
  166. Navinamp A. MRGPRX2-mediated mast cell response to drugs used in perioperative procedures and anaesthesia. *Sci Rep.* 2018;11.
  167. Weiler CR. Mastocytosis, Quinolones, MRGPRX2, and Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* juill 2019;7(6):2091-2.
  168. McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Udem BJ, Kulka M, et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature.* mars 2015;519(7542):237-41.
  169. VIDAL. Icatibant. In: VIDAL [Internet]. 2014 [cité 26 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
  170. Cétrorélix. In: VIDAL [Internet]. 2013 [cité 26 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
  171. Octréotide. In: VIDAL [Internet]. 2015 [cité 26 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
  172. Journal officiel de l'Union européenne, Quénéhervé G. Arrêté du 20 janvier 2020 fixant la liste des substances et méthodes dont la détention par le sportif est interdite en application de l'article L. 232-26 du code du sport [Internet]. janv 20, 2020. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000041477793/>
  173. ARS Normandie. Chenilles processionnaires [Internet]. 2021 [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.normandie.ars.sante.fr/chenilles-processionnaires-1>
  174. De Haro L, Le Roux G. Expositions humaines à des chenilles émettant des poils urticants. Cas enregistrés par les Centres antipoison de janvier 2012 à juillet 2019 [Internet]. Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation, environnement, travail; 2020 juin [cité 9 nov 2020] p. 78. Report No.: 2020-SA-0005. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/Toxicovigilance2020SA0005Ra.pdf>

175. ARS Normandie. Chronologie des moyens de lutte [Internet]. [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: [https://www.normandie.ars.sante.fr/system/files/2018-06/Chenilles\\_Chronologie%20luttres%20V2.pdf](https://www.normandie.ars.sante.fr/system/files/2018-06/Chenilles_Chronologie%20luttres%20V2.pdf)
176. Guilbert T. La chenille processionnaire du chêne, un problème environnemental et de santé majeur dans l'Eure [Internet]. Actu.fr. 2020 [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: [https://actu.fr/normandie/ande\\_27015/la-chenille-processionnaire-un-probleme-environnemental-et-de-sante-majeur-dans-l-eure\\_34731891.html](https://actu.fr/normandie/ande_27015/la-chenille-processionnaire-un-probleme-environnemental-et-de-sante-majeur-dans-l-eure_34731891.html)
177. García-Martín E, Ayuso P, Martínez C, Blanca M, Agúndez JA. Histamine pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*. mai 2009;10(5):867-83.
178. Sattler J, Häfner D, Klotter H-J, Lorenz W, Wagner PK. Food-induced histaminosis as an epidemiological problem: Plasma histamine elevation and haemodynamic alterations after oral histamine administration and blockade of diamine oxidase (DAO). *Agents Actions*. mai 1988;23(3-4):361-5.
179. Zimatkin SM, Anichtchik OV. Alcohol-histamine interactions. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf*. avr 1999;34(2):141-7.
180. Kounis NG. Kounis syndrome (allergic angina and allergic myocardial infarction): A natural paradigm? *Int J Cardiol*. 2006;8.
181. Wöhrl S, Hemmer W, Focke M, Rappersberger K, Jarisch R. Histamine intolerance-like symptoms in healthy volunteers after oral provocation with liquid histamine. *Allergy Asthma Proc*. oct 2004;25(5):305-11.
182. Kofler L, Ulmer H, Kofler H. Histamine 50-Skin-Prick Test: A Tool to Diagnose Histamine Intolerance. *ISRN Allergy*. 2011;2011:1-5.
183. Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Bernacchia R, Veciana-Nogués MT, Vidal-Carou MC. New approach for the diagnosis of histamine intolerance based on the determination of histamine and methylhistamine in urine. *J Pharm Biomed Anal*. oct 2017;145:379-85.
184. Gloaguen A, Cesareo E, Vaux J, Valdenaire G, Ganansia O, Renolleau S, et al. Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence. Recommandations de la Société française de médecine d'urgence (SFMU) en partenariat avec la Société française d'allergologie (SFA) et le Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques (GFRUP), et le soutien de la Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie (SP2A). *Rev Fr Allergol*. déc 2017;57(8):595-614.
185. Journal officiel de l'Union européenne. Règlement d'exécution (UE) 2017/2470 de la Commission du 20 décembre 2017 établissant la liste de l'Union des nouveaux aliments conformément au règlement (UE) 2015/2283 du Parlement européen et du Conseil relatif aux nouveaux aliments (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. févr 23, 2021. Disponible sur: [http://data.europa.eu/eli/reg\\_impl/2017/2470/2021-02-23](http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2017/2470/2021-02-23)

186. Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Vidal-Carou MC. In vitro determination of diamine oxidase activity in food matrices by an enzymatic assay coupled to UHPLC-FL. *Anal Bioanal Chem.* nov 2019;411(28):7595-602.
187. Kettner L, Seidl I, Fischer L. Evaluation of porcine diamine oxidase for the conversion of histamine in food-relevant amounts. *J Food Sci.* mars 2020;85(3):843-52.
188. Journal officiel de l'Union européenne. Règlement (UE) n°609/2013 du Parlement européen et du Conseil du 12 juin 2013 concernant les denrées alimentaires destinées aux nourrissons et aux enfants en bas âge, les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales et les substituts de la ration journalière totale pour contrôle du poids et abrogeant la directive 92/52/CEE du Conseil, les directives 96/8/CE, 1999/21/CE, 2006/125/CE et 2006/141/CE de la Commission, la directive 2009/39/CE du Parlement européen et du Conseil et les règlements (CE) n°41/2009 et (CE) n°953/2009 de la Commission [Internet]. L, 02013R0609 juin 29, 2013 p. 34. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2013/609/2017-07-11>
189. Journal officiel de l'Union européenne. Directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires [Internet]. L, 02002L0046 juill 12, 2002 p. 51. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A02002L0046-20210320&qid=1619705333679>

## **Annexes**

Système concerné	Symptômes	Bartholomew 1987	Taylor 1989	BEH Dakar 2011	ANSES 2012	SMFU 2019	Intolérance Histamine 2020	Constance ?
Appareil respiratoire	Rhinorrhée							
	Rhinite							
	Congestion nasale							
	Eternuement							
	Dyspnée			19,70%				
Système nerveux	Céphalée	39,40%	++	83,10%				X
	Vertiges	7,40%		42,30%	Etourdissement			
	Bouffée de chaleur	40,40%	Transpiration ++	87,30%				X
	Tremblements	Tremblements et frissons (2,1%)		33,80%				
Système circulatoire	Palpitations	3,20%						Symptôme cardio commun
	Tachycardie			Pouls rapide et faible (59,2%)				
	Hypotonie							



Système concerné	Symptômes	Bartholomew 1987	Taylor 1989	BEH Dakar 2011	ANSES 2012	SMFU 2019	Intolérance Histamine 2020	Constance ?
	Collapse		(ATCD)					
	Hypotension artérielle			Pouls rapide et faible (59,2%)				X
	Vasodilatation							
	Douleur thoracique	1,10%						
	Malaise			36,60%				
Tractus gastro-intestinal	Ballonnement							
	Flatulence							
	Plénitude postprandiale							
	Diarrhée	47,90%	++	85,90%				Oui
	Douleur abdominale	Mal d'estomac (18,1%)	Crampes abdominales	35,20%	Maux d'estomac			Oui
	Constipation							
	Nausée	28,70%		23,90%				Oui

Système concerné	Symptômes	Bartholomew 1987	Taylor 1989	BEH Dakar 2011	ANSES 2012	SMFU 2019	Intolérance Histamine 2020	Constance ?
	Vomissements	31,90%		5,60%				Oui
	Brûlure laryngée	Brûlure dans la bouche	Brûlure orale	Dysphagie (12,7%)				Oui
	Goût poivré / métallique / piquant dans la bouche				Poivré	Métallique / poivré / piquant		Oui, Découverte récente
Dermatologique	Prurit		Démangeaisons	28,20%				Oui
	Picotement de la peau	1,10%						
	Flush / rougeur	Rash cutané et rougeur (47,9%)	Rash et rougeur ++	Erythème 85,9%	Rougeur facio-cervicale			Oui
	Urticaire				Eruption cutanée			
	Eczema							
	Gonflement / œdème	Gonflement lèvres / langue / visage	+ inflammation locale autour bouche	Œdème buccal (5,6%)	Œdème visage	Œdème face/langue		Oui
Psychologique	Angoisse							
Ophtalmologique	Larmoiement/conjonctivite			21,10%				

Système concerné	Symptômes	Bartholomew 1987	Taylor 1989	BEH Dakar 2011	ANSES 2012	SMFU 2019	Intolérance Histamine 2020	Constance ?
Général	Fatigue			70,40%				

Tableau 31 - Annexe 1 - Résumé des symptômes liés au scombrotisme, mise en évidence d'un plus probable effet commun et comparaison avec les effets observés lors d'une intolérance à l'histamine (59,61,127-130)

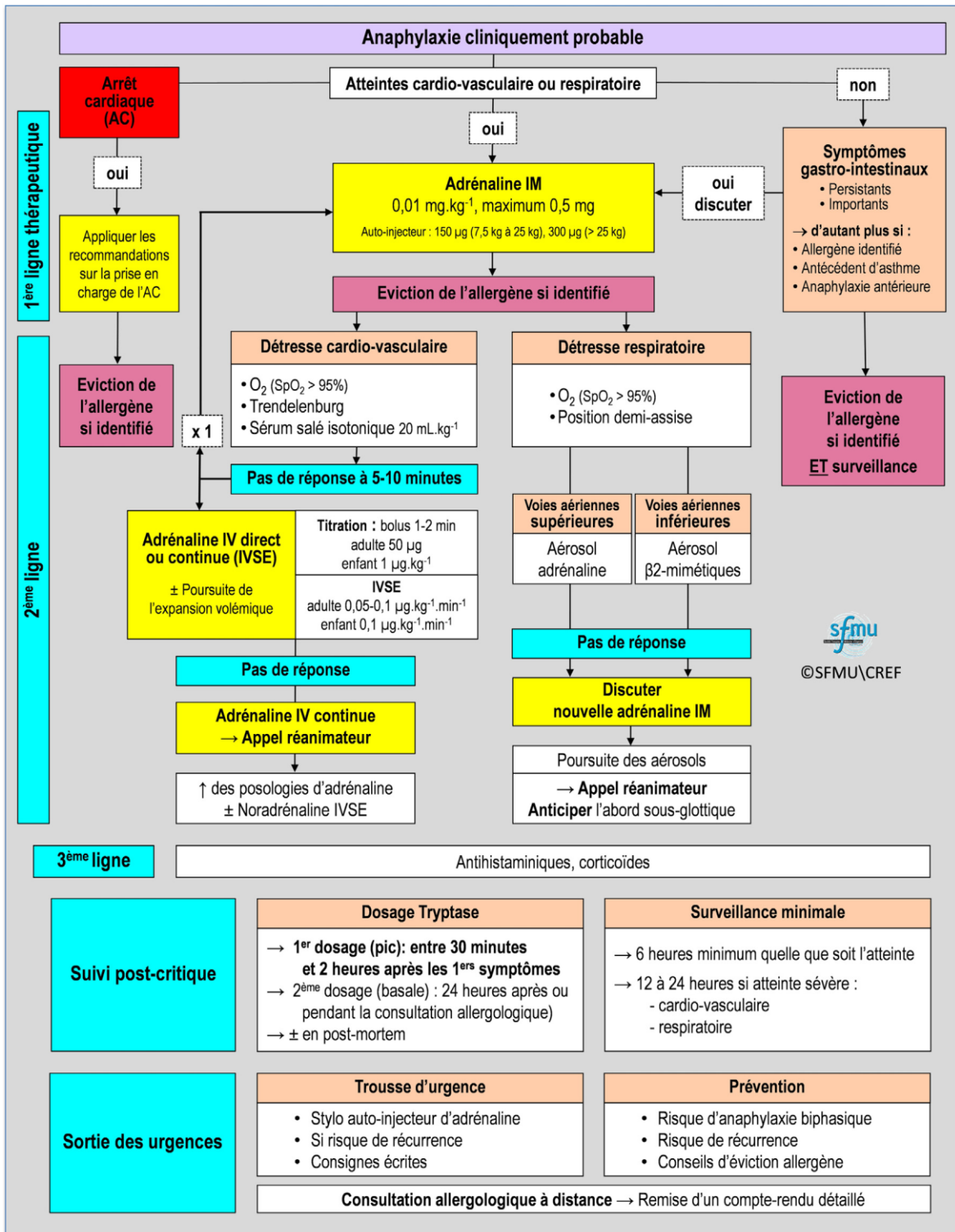


Figure 16 - Annexe 2 - Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence. Tableau décisionnel emprunté (184)



## SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements









# **SAUTERAUD Grégoire**

## **Histaminose**

Th. D. Pharm., Rouen, 2021, 224 p.

---

### **RESUME**

L'histaminose ou intolérance à l'histamine est une maladie toxico-allergologique de découverte récente, dont la prévalence est estimée à environ 1% de la population. Il s'agit d'une dyshistaminémie pathologique multifactorielle présentant un sous-diagnostic majeur lié à la méconnaissance de cette maladie. L'objet de cette thèse est ainsi de sensibiliser à l'histaminose, mais également de permettre au clinicien de pouvoir l'aborder dans son ensemble.

Pour cela, la première partie sera dédiée aux rappels fondamentaux d'immuno-allergologie en s'axant sur les mécanismes de dégranulation mastocytaire. Les interactions cellulaires gravitant autour de la voie dégranulation mastocytaire FcεR1 seront ainsi étudiées. L'étude des voies de dégranulation mastocytaire conduira à rappeler la voie FcεR1 et visera à mettre en lumière d'autres types de récepteurs, les MRGPR, de découverte plus récente. Une revue complète de l'histamine et des molécules intéressant l'histaminose sera également proposée.

La seconde partie de ce travail porte sur les maladies connexes à l'histaminose au travers de l'étude du syndrome d'activation mastocytaire, de l'urticaire et enfin de la maladie cœliaque et de la sensibilité au gluten non cœliaque.

Enfin, la troisième partie de ce document traite directement de l'histaminose en apportant une nomenclature innovante axée sur les mécanismes physiopathologiques de l'histaminose, en la classant en 4 types : l'intoxication à l'histamine (Type I) avec l'exemple du scombrotisme, l'histaminolibération pathologique (Type II), le déficit en matériel enzymatique (Type III) et enfin une forme mixte (Type IV) sous la forme d'une discussion. Cette dernière partie évoquera également les solutions diagnostiques liées à l'histaminose ainsi que les traitements de celle-ci, en apportant des solutions innovantes et spécifiques à cette pathologie (supplémentation en DAO).

---

**MOTS CLES** : Allergie – Allergologie – Amine Biogène – DAO – FcεR1 – Histamine – Histaminolibération – Histaminose – Histaminoproduction – Histidine – IgE – Immunologie – Intolérance à l'histamine – Mastocyte – MCAS – MRGPR – MRGPRX2 – Scombrotisme – Thon – Urticaire

---

### **JURY**

Président : Pr. FAVENNEC Loïc, PU-PH  
Membres : Dr. TETART Florence, Médecin Allergologue (PH)  
Directeur de thèse : Dr. MARTINET Jérémie, MCU-PH

---

**DATE DE SOUTENANCE** : 22 juin 2021