

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER

**FACULTE DE SANTE – DEPARTEMENT
D'ODONTOLOGIE**

ANNEE 2022-2023

2022 TOU3 3046

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE
DENTAIRE**

Présentée et soutenue publiquement

par

ANDRIAMANJATO Lionel

le 19/09/2022

**Manifestations orales et conséquences de prise en
charge de l'histaminose**

Directeur de thèse : Dr. CANCEILL Thibault

JURY

Présidente :	Professeur NABET Cathy
1er assesseur :	Docteur ESCLASSAN Remi
2 ^{ème} assesseur :	Docteur CANCEILL Thibault
3 ^{ème} assesseur :	Docteur DELRIEU Julien



UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER

**FACULTE DE SANTE – DEPARTEMENT
D'ODONTOLOGIE**

ANNEE 2022-2023

2022 TOU3 3046

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE
DENTAIRE**

Présentée et soutenue publiquement

par

ANDRIAMANJATO Lionel

le 19/09/2022

**Manifestations orales et conséquences de prise en
charge de l'histaminose**

Directeur de thèse : Dr. CANCEILL Thibault

JURY

Présidente :	Professeur NABET Cathy
1er assesseur :	Docteur ESCLASSAN Remi
2 ^{ème} assesseur :	Docteur CANCEILL Thibault
3 ^{ème} assesseur :	Docteur DELRIEU Julien



Faculté de santé
Département d'Odontologie

➔ DIRECTION

Doyen de la Faculté de Santé

M. Philippe POMAR

Vice Doyenne de la Faculté de Santé
Directrice du Département d'Odontologie

Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN

Directeurs Adjointes

Mme Sarah COUSTY

M. Florent DESTRUHAUT

Directrice Administrative

Mme Muriel VERDAGUER

Présidente du Comité Scientifique

Mme Cathy NABET

➔ HONORARIAT

Doyens honoraires

M. Jean LAGARRIGUE +

M. Jean-Philippe LODTER +

M. Gérard PALOUDIER

M. Michel SIXOU

M. Henri SOULET

Chargés de mission

M. Karim NASR (*Innovation Pédagogique*)

M. Olivier HAMEL (*Maillage Territorial*)

M. Franck DIEMER (*Formation Continue*)

M. Philippe KEMOUN (*Stratégie Immobilière*)

M. Paul MONSARRAT (*Intelligence Artificielle*)

➔ PERSONNEL ENSEIGNANT

Section CNU 56 : Développement, Croissance et Prévention

56.01 ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE et ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE (Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER)

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

Professeurs d'Université : Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER, M. Frédéric VAYSSE

Maîtres de Conférences : Mme Emmanuelle NOIRRIIT-ESCLASSAN, Mme Marie- Cécile VALERA, M. Mathieu MARTY

Assistants : Mme Marion GUY-VERGER, Mme Aïpe BROUTIN (*associée*)

Adjointes d'Enseignement : M. Sébastien DOMINE, M. Robin BENETAH, M. Mathieu TESTE,

ORTHOPEDE DENTO-FACIALE

Maîtres de Conférences : M. Pascal BARON, Mme Christiane LODTER, M. Maxime ROTENBERG

Assistants : M. Vincent VIDAL-ROSSET, Mme Carole VARGAS

Adjointes d'Enseignement : Mme Isabelle ARAGON

56.02 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE (Mme NABET Catherine)

Professeurs d'Université : M. Michel SIXOU, Mme Catherine NABET, M. Olivier HAMEL, M. Jean-Noël VERGNES

Assistante : Mme Géromine FOURNIER

Adjointes d'Enseignement : M. Alain DURAND, Mlle. Sacha BARON, M. Romain LAGARD, M. Jean-Philippe GATIGNOL
Mme Carole KANJ, Mme Mylène VINCENT-BERTHOUMIEUX, M. Christophe BEDOS

Section CNU 57 : Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

57.01 CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE (M. Philippe KEMOUN)

PARODONTOLOGIE

Maîtres de Conférences : Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN, Mme Alexia VINEL

Assistants : Mme. Charlotte THOMAS, M. Joffrey DURAN

Adjointes d'Enseignement : M. Loïc CALVO, M. Christophe LAFFORGUE, M. Antoine SANCIER, M. Ronan BARRE ,
Mme Myriam KADDECH, M. Matthieu RIMBERT,

CHIRURGIE ORALE

Professeur d'Université : Mme Sarah COUSTY
Maîtres de Conférences : M. Philippe CAMPAN, M. Bruno COURTOIS
Assistants : M. Clément CAMBRONNE
Adjoints d'Enseignement : M. Gabriel FAUXPOINT, M. Amaud L'HOMME, Mme Marie-Pierre LABADIE, M. Luc RAYNALDY, M. Jérôme SALEFRANQUE,

BIOLOGIE ORALE

Professeur d'Université : M. Philippe KEMOUN
Maîtres de Conférences : M. Pierre-Pascal POULET, M. Vincent BLASCO-BAQUE
Assistants : Mme Chiara CECCHIN-ALBERTONI, M. Maxime LUIS, Mme Valentine BAYLET GALY-CASSIT
M. Mathieu MINTY (Associé)
Adjoints d'Enseignement : M. Mathieu FRANC, M. Hugo BARRAGUE, M. Olivier DENY

Section CNU 58 : Réhabilitation Orale

58.01 DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX (M. Franck DIEMER)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE

Professeur d'Université : M. Franck DIEMER
Maîtres de Conférences : M. Philippe GUIGNES, Mme Marie GURGEL-GEORGELIN, Mme Delphine MARET-COMTESSE
Assistants : M. Sylvain GAILLAC, Mme Sophie BARRERE, Mme. Manon SAUCOURT, M. Ludovic PELLETIER
M. Nicolas ALAUX, M. Vincent SUAREZ
Adjoints d'Enseignement : M. Eric BALGUERIE, M. Jean- Philippe MALLET, M. Rami HAMDAN, M. Romain DUCASSE, Mme Lucie RAPP

PROTHÈSES

Professeurs d'Université : M. Philippe POMAR
Maîtres de Conférences : M. Jean CHAMPION, M. Rémi ESCLASSAN, M. Florent DESTRUHAUT, M. Antoine GALIBOURG,
Assistants : Mme Margaux BROUTIN, Mme Coraïe BATAILLE, Mme Mathilde HOURSET, Mme Constance CUNY
M. Julien GRIFFE
Adjoints d'Enseignement : M. Christophe GHRENASSIA, Mme Marie-Hélène LACOSTE-FERRE, M. Olivier LE GAC, M. Jean-Claude COMBADAZOU, M. Bertrand ARCAUTE, M. Fabien LEMAGNER, M. Eric SOLYOM, M. Michel KNAFO, M. Alexandre HEGO DEVEZA, M. Victor EMONET-DENAND M. Thierry DENIS, M. Thibault YAGUE

FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Maîtres de Conférences : Mme Sabine JONJOT, M. Karim NASR, M. Paul MONSARRAT, M. Thibault CANCEILL
Assistants : M. Julien DELRIEU, M. Paul PAGES, Mme. Julie FRANKEL
Adjoints d'Enseignement : Mme Sylvie MAGNE, M. Thierry VERGÉ, M. Damien OSTROWSKI

Mise à jour pour le 25 Mai 2022

Remerciements

A ma famille, mes parents et mes frères pour m'avoir porté et soutenu jusqu'ici . Votre aide et votre bonne humeur m'auront été très chers.

A mes anciens colocs, Léo, Roméo avec qui j'ai passé une année extraordinaire et un confinement des plus joyeux. Bon voyage à vous deux.

A Théo et Driss, les premières personnes qui ont compté pour moi dans mes études, et pour tous les bons moments passés depuis.

Aux jumeaux Micha et Lola, des personnes drôles.

A Charlotte, pour ces 2 dernières années riches en pleurs.

Aux zines, Anne-Laure et Clémence pour les zinades, les dîners même si la revanche n'aura pas eu lieu.

Aux amitiés qui durent depuis le lycée, Aurélien, Corentin et Gabriel, pour les souvenirs d'étés qui resteront probablement gravés à jamais.

A notre Présidente du jury,

Madame le Professeur NABET Cathy,

-Professeur des Universités, Praticien hospitalier d'Odontologie,

-Docteur en Chirurgie Dentaire,

-Diplôme d'Etudes Approfondies de Santé Publique – Epidémiologie

-Docteur de l'Université Paris XI,

-Habilitation à Diriger des Recherches (HDR),

-Lauréate de la Faculté de Médecine,

-Lauréate de l'Université Paul Sabatier,

-Lauréate de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire

-

C'est un honneur de vous voir présider cette thèse.

*Durant nos années d'études, nous avons apprécié votre compétence, votre gentillesse et
votre bienveillance.*

*Nous vous prions de trouver ici le témoignage de notre sincère gratitude et de notre plus
grande estime.*

A notre jury de thèse,

Monsieur le Docteur ESCLASSAN Remi,

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Habilitation à diriger des recherches (H.D.R.),
- Praticien qualifié en Médecine Bucco-Dentaire (MBD),
- Docteur de l'Université de Toulouse (Anthropobiologie),
- D.E.A. d'Anthropobiologie
- Ancien Interne des Hôpitaux,
- Chargé de cours aux Facultés de Médecine de Toulouse-Purpan, Toulouse-Rangueil et Pharmacie (L1),
- Enseignant-chercheur au Laboratoire d'Anthropologie Moléculaire et Imagerie de Synthèse (AMIS – UMR5288 –CNRS),
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier.
- Vice –Président de la commission des relations internationales UFR Santé

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de siéger dans ce jury.

*Nous vous remercions également pour votre pédagogie et votre gentillesse.
Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre sympathie.*

A notre jury de thèse,

Monsieur le Docteur CANCEILL Thibault,

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur en sciences des matériaux
- Master 1 Santé Publique :
- Master 2 de Physiopathologie
- CES Biomatériaux en Odontologie
- D.U. de conception Fabrication Assisté par ordinateur en Odontologie (CFAO)
- D.U. de Recherche Clinique en Odontologie
- Attestation de Formation aux gestes et Soins d'Urgence Niveau 2

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur de diriger cette thèse.

Nous vous remercions également pour la sympathie, et la disponibilité dont vous avez fait preuve au cours de la rédaction de cette thèse, mais également durant les années où vous nous avez encadré lors des vacances cliniques ou de notre cursus universitaire. Nous sommes reconnaissants de votre écoute et de votre dévouement.

Veillez trouver à travers ce travail l'expression de toute notre estime et de notre profonde reconnaissance.

A notre jury de thèse,

Monsieur le Docteur DELRIEU Julien,

- Assistant Hospitalier-Universitaire
- Docteur en Chirurgie Dentaire
- CES de Prothèse Fixée
- Master 1 de Santé Publique
- Master 2 Anthropobiologie intégrative

*Nous vous remercions de nous honorer de votre présence à ce jury de thèse.
Merci pour la qualité et l'implication de votre enseignement en clinique, ainsi que votre
sympathie et votre disponibilité.*

*Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et notre reconnaissance la plus
sincère.*

Table des matières

Introduction	12
I. Histaminose	12
A. Définition :	12
1. Intoxication à l’histamine	16
2. Intolérance à l’histamine	19
3. Différence entre intolérance et intoxication à l’histamine	19
B. Etiologie.....	20
1. Génétique	20
2. Déficit acquis	20
C. Différence sexuelle.....	24
D. Autres facteurs contribuant à l’histaminose.....	25
E. Diagnostic.....	26
1. Réflexion sur un algorithme diagnostique	26
2. Diagnostic en pédiatrie	29
3. Diagnostic différentiel	32
F. Symptômes généraux et buccaux	33
G. Prise en charge de l’histaminose.....	35
1. Régime pauvre en histamine	35
2. Supplémentation en DAO exogène	40
3. Autres approches thérapeutiques	41
II. Conséquences sur la sphère oro-faciale	41
A. L’effet de l’histamine sur les PGE2.....	41
B. Effets sur la méthylation de l’ADN	43
C. Lien entre le H4R et les LPB.....	43
D. Vomissements et santé bucco-dentaire.....	44
E. Rapports de cas et adaptation de la prise en charge d’un patient atteint d’histaminose dans la pratique bucco-dentaire.....	45
Table des illustrations	48
Acronymes	49
Bibliographie	50

Introduction

Les premières études sur l'histaminose datent de 1986(1), qualifiée en anglais « *histamine intolerance* », ou HIT, ou d'« *histaminosis* », qui s'explique, brièvement comme une dyshistaminémie pathologique multifactorielle, transitoire ou non, pouvant conduire à des réactions anaphylactiques non sensibilisantes et surtout non allergiques.

Il s'agit d'une altération de la capacité de l'organisme à métaboliser l'histamine ingérée, qui peut être grave voire mortelle dans certains cas(2).

Elle regroupe ensemble de symptômes proches de l'allergie, liés à une augmentation plasmatique ou tissulaire d'histamine d'origine exogène, par défaut de dégradation de cette histamine(1).

Cette pathologie a une composante multifactorielle très importante, ce qui explique pourquoi c'est une maladie très peu connue et émergente. On estime les réactions anaphylactiques idiopathiques à 35% aux États-Unis(3), l'histaminose est estimée à 1% de prévalence dans la population générale(4), mais ce chiffre est probablement sous-évalué compte tenu de la difficulté à la diagnostiquer, mais aussi car il y a peu de données épidémiologiques sur cette pathologie(5).

L'objectif de ce travail est de réaliser une synthèse bibliographique des données acquises de la science concernant cette pathologie, son étiologie, son diagnostic, les méthodes de prise en charge et ses conséquences sur la sphère oro-faciale.

I. Histaminose

A. Définition :

L'histaminose, ou intolérance à l'histamine est une pathologie associée à un défaut du métabolisme de l'histamine d'origine exogène dans l'organisme(6).

Le précurseur de l'histamine est l'histidine, qui est un acide aminé essentiel. Cette L-histidine est apportée par l'alimentation, puis dégradée en histamine par l'histidine décarboxylase(6).

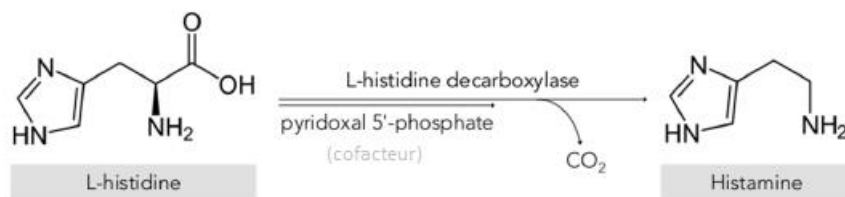


Figure 1 : Dégradation de la L-histidine en histamine(6)

L'histamine est une amine biogène synthétisée par la décarboxylation de son précurseur, la L-Histidine dans une réaction enzymatique décrite par Windaus et Vogt(7). Il s'agit d'un hétérocycle diamine, avec un cycle éthylamine et un cycle imidazole(6).

Son rôle est de maintenir et diriger le flux sanguin vers les tissus touchés et infectés(8). L'afflux sanguin facilite la venue des lymphocytes dans ces zones grâce aux médiateurs chimiotactiques(9).

Ses effets pathologiques et physiologiques ont été décrits pour la première fois en 1910 par Dale et Laidlaw(10).

Cette histamine est synthétisée et stockée en grande quantité dans des granules sécrétoires, principalement dans :

- Les polynucléaires basophiles
- Les mastocytes
- Les cellules entérochromaffines de l'intestin
- Le thymus
- Les nœuds lymphatiques.

Cette histamine est impliquée dans de nombreux phénomènes immunologiques et physiologiques :

- Stimule la sécrétion d'acide gastrique
- Inflammation, production de cytokines, vasodilatation
- Contraction des cellules musculaires lisses
- Augmentation de la production de salive, de larmes et d'enzymes pancréatiques(10).

Ces effets surviennent après l'interaction avec 4 récepteurs couplés aux protéines G avec 7 domaines transmembranaires, les récepteurs H1, H2, H3 et H4 à l'histamine, qui activent la transduction du signal suite à la perception de leur ligand.

Pour le récepteur H1 : on a classiquement un agoniste, l'histamine, et des antagonistes : les médicaments antihistaminiques.

Il existe 2 générations : l'ancienne génération (qui comprend l'hydroxyzine, qui a une utilisation dérivée via son utilisation comme anxiolytique) qui sont sédatifs et anticholinergiques et la nouvelle génération qui sont non sédatifs et non anticholinergiques (et prescrits en première intention sur les phénomènes de type allergique).

Deux enzymes sont principalement connues pour métaboliser l'histamine : La diamine oxydase et le HNMT, histamine-N-méthyl transférase(6).

La DAO, codée par le gène AOC1, localisé sur le chromosome 7, est une amino-oxydase dépendante du cuivre et est un homodimère avec 2 isoformes(11,12). Elle catalyse la désamination du groupement amine primaire de l'histamine(6,11,12).

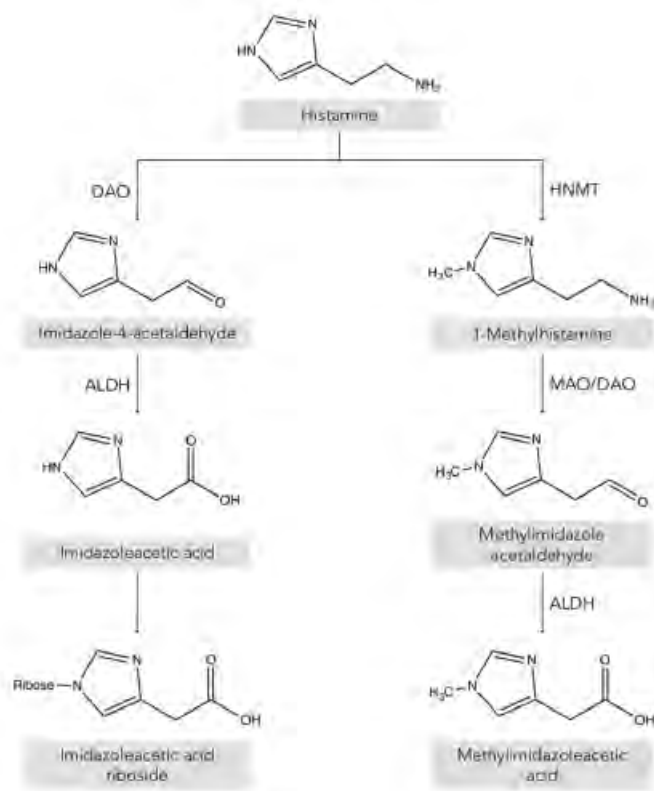


Figure 2 : Dégradation de l'histamine(6)

Elle est à l'origine de la dégradation de l'histamine extra cellulaire, et est stockée par des structures vésiculaires dans les membranes plasmiques. Chez les mammifères, son expression est restreinte à certains tissus(13), on va donc le retrouver principalement dans :

- Le colon ascendant
- Le petit intestin
- Les reins
- Le placenta.

Dans l'intestin, son activité augmente du duodénum à l'iléon, et elle est principalement située sur les villosités intestinales(14).

La HNMT métabolise l'histamine en 1-méthylhistamine. Le HNMT, est un petit monomère codé par un gène situé sur le chromosome 2 (2q22.1)(15). Elle catalyse la méthylation du groupe amine secondaire de l'hétérocycle aromatique imidazole(16–18).

Au contraire de la DAO, elle est exprimée dans beaucoup de tissus (17,19), ainsi on la retrouvera dans :

- Les reins
- Le foie
- Le colon
- La prostate
- Les ovaires
- Les cellules de la corde spinale

La HNMT est une protéine cytosolique qui a pour but d'inactiver l'histamine intracellulaire(15,20).

Elle peut être produite par la cellule elle-même, ou être incorporée dans la cellule en se liant à un récepteur ou par des transporteurs de membrane(15,20).

La HNMT est hautement sélective, au contraire de la DAO qui peut aussi métaboliser d'autres amines biogènes (6,11,12,21)(comme la cadavérine ou la putrescine, mais présente une meilleure affinité à l'histamine).

La porte d'entrée pour l'histamine alimentaire est donc située dans l'intestin. Même si la HNMT et la DAO sont toutes 2 exprimées dans l'épithélium intestinal, c'est l'activité de la DAO qui y est la plus exprimée(22,23), et qui va principalement protéger le corps contre l'histamine exogène, qu'elle provienne de la nourriture ingérée, ou synthétisée par le microbiote intestinal(22).

L'effet protecteur de la DAO vis-à-vis de l'histamine a été montré chez les animaux en utilisant de l'aminoguanidine, inhibiteur spécifique de la DAO, suivi d'une injection d'histamine(24,25). Des symptômes anaphylactiques ont été montrés chez les moutons et cochons inhibés, en comparaison aux groupes contrôles, indiquent que la DAO joue un rôle majeur dans l'effet barrière contre l'absorption d'histamine exogène(18,26).

La HNMT semble elle plus pertinente dans la défense contre l'absorption d'histamine par voie intradermique ou intraveineuse(17,27).

1. Intoxication à l'histamine

L'histamine est présente dans de différents aliments, ce qui constitue la principale source d'apport exogène de cette molécule(28). Les aliments peuvent aussi contenir d'autres amines biogènes telles que la putrescine, la cadavérine, ou la tyramine, qui proviennent de la désamination d'acides aminés essentiels tels que la tyrosine, l'ornithine ou la lysine(28,29).

Ces composés, présents dans la nourriture vont ensuite être transformés par des microorganismes, mais cette transformation dépend de la disponibilité des acides aminés, de l'activité de la L-Histidine décarboxylase et de conditions environnementales favorables(29).

Les aliments contenant potentiellement une grande quantité d'histamine sont les aliments qui sont altérés microbiologiquement, et ceux subissant une fermentation, puisque la bactérie à l'origine de la fermentation serait potentiellement à l'origine de la production d'amines biogènes(30).

Aliments	n	Contenu en histamine en mg/kg			
		Moyenne	Médiane	Minimum	Maximum
Fruits, légumes et produits à base de plantes					
Fruits	136	0,07(0,2)	ND	ND	2,51
Noix	41	0,45(1,23)	ND	ND	11,86
Légumes	98	2,82(7,43)	ND	ND	69,72
Légumineuses	11	ND	ND	ND	ND
Cereales	28	0,12(0,33)	ND	ND	0,89
Chocolat	25	0,58(0,44)	0,17	0,16	0,56
Epices	12	ND	ND	ND	ND
Boissons alcooliques					
Bière	176	1,23(2,47)	0,7	ND	21,6
Vin rouge	260	3,81(3,51)	1,9	0,09	55
Vin blanc	83	1,24(1,69)	0,45	0,1	13
Poissons et produits de la mer					
Poisson frais	136	0,79(0,71)	ND	ND	36,55
Poisson semi-preservé	49	3,48(3,37)	2,18	ND	34,9
Viandes fraîches	6	ND	ND	ND	ND
Viandes cuisinées	48	0,3(0,26)	ND	ND	4,8
Saucisses fermentées à sec	209	32,15(14,22)	8,03	ND	357,7
Charcuterie	23	12,98(37,64)	0,8	ND	150

Figure 3 : Contenu de différents aliments en histamine, traduit de Comas-Basté et al.(6), qui a adapté de Bover-Cid et al.(28)

L'histamine remplit des fonctions biologiques, mais peut entraîner une intoxication, lorsqu'elle est ingérée en grande quantité(31), qui dépasse les capacités de dégradation (une quantité que l'on estime supérieure à 500mg/kg)(6).

Colombo et *al.*(32), dans une méta-analyse récente, montre que les intoxications à l'histamine correspondent à des aliments contenant des niveaux moyens d'histamine de 1100mg/kg, et que 98% des intoxications à l'histamine ont pour origine une consommation de poisson.

Historiquement, l'intoxication à l'histamine était qualifiée de scombrotisme(33), liée à l'association répétée avec la consommation de poissons de la famille des scombridés. En 1946, l'histamine a été découverte comme l'agent causal des effets liés à de mauvaises conditions de transport du thon(33), ce qui explique que l'intoxication à l'histamine était presque exclusivement associée à la consommation de poissons avariés.

98% des intoxications à l'histamine sont liées à la consommation de poissons(34), et le pourcentage restant est lié à la consommation de fromages(32).

L'intoxication à l'histamine est généralement associée à une courte période d'incubation, des symptômes faibles à modérés, et une rémission en quelques heures(35). Les symptômes sont étroitement liés au rôle de l'histamine dans le corps(31,36), ayant des effets au niveau de :

- La peau : rougeur, rash, urticaire, prurit, œdème, inflammation locale
- Le tractus gastro-intestinal : vomissement, nausées, diarrhées
- Hémodynamique : hypotension
- Neurologique : maux de tête, palpitations, picotements

Le diagnostic de l'intoxication à l'histamine repose sur des hauts niveaux d'histamine plasmatique, associés ou non à l'ingestion d'un aliment contenant de hauts niveaux d'histamine. Généralement, plusieurs individus seront touchés(37).

La ressemblance de ces symptômes avec l'allergie peut être à l'origine du sous-diagnostic(38,39).

En Europe, l'intoxication à l'histamine est principalement liée à la consommation de poissons. En 2017, le nombre de cas d'intoxication à l'histamine a augmenté de 22% par rapport à 2016. Ont été recensés 117 cas d'intoxication à l'histamine dans 7 pays de l'union européenne, concernant 572 personnes, qui a conduit à l'hospitalisation pour 9% d'entre elles. Cependant, aucune mort n'a été attribuée à cette intoxication dans la dernière décennie(40).

Des questions subsistent cependant sur cette pathologie, et notamment le fait que l'administration orale d'histamine chez l'homme, à des niveaux équivalents à ceux retrouvés dans les intoxications ne cause pas des effets avec la même sévérité(27).

Différentes hypothèses peuvent expliquer cela, mais l'idée est de dire que certains composés ingérés en même temps pourraient potentialiser l'effet de l'histamine :

Les autres amines biogènes telles que la putrescine, la cadaverine, sont également métabolisées par la DAO, et affaibliraient la barrière digestive en interagissant de manière compétitive avec les enzymes présentes au niveau intestinal(39).

L'alcool, et son métabolite, l'acétaldéhyde pourrait aussi rentrer en compétition avec l'histamine au niveau d'une enzyme, l'aldéhyde déshydrogénase, qui est impliquée respectivement dans le métabolisme de l'alcool puis de l'histamine(37).

D'autre part, il existe une forte variabilité interindividuelle, qui a été montrée lors d'études interventionnelles. À la suite de l'ingestion d'une dose orale d'histamine, tous les participants n'ont pas forcément montré de symptômes. Ceux qui avaient des symptômes avaient une grande variabilité dans la sévérité, et même dans le taux sanguin d'histamine(38,41,42).

Ainsi, le paradigme actuel est en train de changer, qualifiant maintenant l'intoxication à l'histamine comme étant l'incapacité de certains individus à dégrader l'histamine, la conséquence étant les symptômes liés à l'accumulation de l'histamine dans le sang(41,42).

2. Intolérance à l'histamine

L'intolérance à l'histamine, ou histaminose se définit comme une diminution de la capacité de dégradation de l'histamine dans l'intestin, liée à la DAO, qui va entraîner une accumulation d'histamine au niveau du plasma, et donc des effets indésirables(16).

Selon l'organisation mondiale de l'allergie(43), on distingue 2 types de réactions :

- Les effets liés à l'ingestion de nourriture sans base immunologique, qui sont qualifiées d'hypersensibilité non-allergique aux dits-aliments
- Les allergies alimentaires liées à un mécanisme immunitaire spécifique

L'hypersensibilité non allergique est aussi qualifiée d'intolérance alimentaire, à des doses normalement tolérées par la population saine.

Sur ce sujet, la plupart des recherches datent des dernières décennies, montrant l'intérêt grandissant des chercheurs sur cette pathologie. Ainsi, c'est en 2011 que l'EFSA a défini l'intolérance à l'histamine comme un risque associé à la prise d'histamine(36), la différenciant cliniquement de l'intoxication à l'histamine.

3. Différence entre intolérance et intoxication à l'histamine

Ainsi, dans ce rapport, il est noté que sur les publications existantes, il n'a pas été observé d'effets indésirables chez des sujets sains pour une ingestion d'histamine comprise entre 25 et 50mg par personne par repas(36). Chez les patients présentant une intolérance à l'histamine, même de petites quantités d'histamine ingérée dans la nourriture peuvent entraîner des effets indésirables, c'est pourquoi seuls les aliments présentant une quantité d'histamine indétectable peuvent être considérés comme étant sans risque(36).

Chez les personnes saines, l'histamine alimentaire est rapidement éliminée par les amino-oxydases, mais des symptômes d'intoxication à l'histamine peuvent apparaître(38,44), en réponse à cette ingestion, avec une durée d'incubation estimée de quelques minutes à quelques heures(36).

En revanche, l'altération de l'activité de la DAO (peu importe son origine), entraîne un excès d'histamine et conduit à une intolérance à l'histamine, reproduisant les symptômes d'une réaction allergique même avec des doses qui sont tolérées par des individus sains(19).

B. Etiologie

Des études ont permis de montrer les faibles niveaux de DAO chez des individus présentant des symptômes d'intolérance à l'histamine, principalement des maux de têtes et des désordres gastro-intestinaux ou dermatologiques(45).

Cela montre une tendance générale qui défend le rôle clé de la DAO dans l'étiologie de cette pathologie. Une déficience en DAO prédisposerait un sous-groupe de la population à l'intolérance à l'histamine et pourrait avoir une origine génétique, pathologique ou pharmacologique(31,36).

1. Génétique

Plusieurs études sur les origines génétiques de l'histaminose ont analysé en profondeur le polymorphisme génétique dans les gènes codant pour la L-histidine décarboxylase, la DAO et HNMT ainsi que les différents récepteurs à l'histamine.

Pour la DAO, plus de 50 polymorphismes d'un seul nucléotide (ou polymorphisme nucléotidique) ont été trouvés, certains pouvant produire une protéine avec une activité altérée(46,47). Dans la plupart des cas, cela va résulter en un changement de la cinétique enzymatique, avec une augmentation du Km (voir ci-dessous)entraînant la diminution du taux de dégradation de l'histamine. 3 SNP cependant sont à l'origine d'une augmentation de l'activité de la DAO(48).

Bref rappel sur le Km : Il s'agit de la constante de Michaelis. Elle correspond à la concentration en substrat pour laquelle la vitesse de la réaction est à la moitié de la vitesse maximale de la réaction. Ainsi, plus il augmente, plus la quantité en substrat doit être importante pour avoir une activité importante de l'enzyme, et témoigne donc d'une plus faible spécificité de l'enzyme pour son substrat(49).

2. Déficit acquis

Le déficit en DAO peut également être acquis, soit par le biais de pathologies, soit par l'interaction avec des médicaments.

Plusieurs pathologies inflammatoires intestinales affectant l'intégrité muqueuse sont à l'origine de troubles de l'activité de la DAO, dont le degré peut être corrélé avec la sévérité de l'atteinte muqueuse(50,51). Ainsi, l'activité de la DAO peut être utilisée afin de prédire les dommages de la muqueuse intestinale chez des patients traités par chimiothérapie(52). Aussi, le déficit en DAO peut être temporaire et réversible, causé par l'effet inhibiteur de substances telles que les amines biogènes, l'alcool ou des médicaments couramment utilisés (voir figure 3).

Environ 20% de la population européenne prend régulièrement des inhibiteurs de la DAO, ce qui augmente considérablement le nombre de personnes potentiellement sujettes aux effets indésirables de l'histamine d'origine alimentaire(25).

Dans la plupart des cas, c'est une proximité structurale des médicaments avec l'histamine qui pourrait expliquer leur liaison au site actif de la DAO, réduisant ainsi son activité enzymatique(21).

De manière similaire, d'autres substances avec un effet inhibiteurs sur d'autres enzymes impliquées dans le métabolisme de l'histamine pourraient être des déclencheurs de l'hypersensibilité à l'histamine : on considère ici la HNMT, l'ALDH, et la monoamine-oxydase(53).

Substance active	Indication
Chloroquine	Antimalarial
Acide clavulanique	Antibiotique
Colistimethate	Antibiotique
Cefuroxime	Antibiotique
Verapamil	Antihypertenseur
Clonidine	Antihypertenseur
Dihydralazine	Antihypertenseur
Pentamidine	Antiprotozoaire
Isoniazid	Antituberculeux
Metamizole	Analgésique
Diclofenac	Analgésique et anti-inflammatoire
Acetylcystéine	Mucoactif
Amitriptyline	Antidépresseur
Metoclopramide	Antiémétique
Suxamethonium	Relaxant musculaire
Cimetidine	Antihistaminique (antagoniste H2)
Prometazine	Anthistaminique (Antagoniste H1)
Acide ascorbique	Vitamine C
Thiamine	Vitamine B1

Figure 4 : Liste non exhaustive de substances actives avec un effet inhibiteur sur la DAO montré expérimentalement et leur indication. Tiré de (6).

Aliments inhibiteurs de la DAO	
Alcools	Vin et spiritueux particulièrement
Médicaments en vente libre interférant avec l'activité de la DAO (entraînant une diminution de son activité)	
Expectorants, mucolytiques	Ambroxol, N-acetylcysteine
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Acide acetylsalicylique, ibuprofène
Médicaments sur prescription interférant avec le métabolisme de l'histamine ou sa distribution	
Procinétique	metolclopramide
Antibiotiques	acide clavulanique, isoniazid, cefuroxime, pentamidine, chloroquine, doxycycline, neomycine B, acriflavine, D-cycloserine
Bronchodilatateurs	aminophylline, theophylline
Diurétiques	amiloride, furosemide
Antidépresseurs	amitriptyline, inhibiteurs de la monoamineoxydase-1
Anxiolytiques	diazepam, barbituriques
Antipsychotiques	haloperidol
Cytostatiques	cyclophosphamide
Antyhypertenseurs	verapamil, dihydrazine, alprenolol
Cardiotoniques	dobutamine, dopamine
Opioides	pethidine, morphine, codeine
Analgésique	metamizole
Anesthésiques locaux	lidocaine, prillocaine, marcaïne, procaine
Anesthésiques généraux	thiopental
Myorelaxant	pancuronium, alcuronium, D-tubocurarine
Antiarythmiques	propafenone, verapamil, quinidine
Antihistaminique diminuant l'activité de la DAO	
Antagoniste H1/H2	cimetidine, promethazine
Autres substances interférant avec le métabolisme de l'histamine	
Agents de contraste radiologique	ceux contenant de l'iode

Figure 5 : Selon Hrubisko et al(54), liste de médicaments inhibiteurs de la DAO

Plusieurs études ont essayé d'évaluer la prévalence du déficit plasmatique en DAO chez des patients présentant des symptômes d'intolérance à l'histamine ou présentant des pathologies chroniques. Dans une étude auprès de 316 patients adultes présentant divers symptômes liés à l'histaminose, 80% des patients avaient un déficit en DAO, ainsi qu'une activité plasmatique significativement inférieure au groupe contrôle(55).

De manière similaire, dans une étude rétrospective, l'activité de la DAO de 14 patients a été évaluée chez des patients avec un diagnostic confirmé d'histaminose, présentant des symptômes. Dans ce cas, 74% des patients présentaient un déficit en DAO avec une activité diminuée(56).

Cependant, c'est à modérer avec ce que Pinzer et *al.* ont montré, avec un pourcentage moins élevé de déficience en DAO (24%) chez 33 patients ayant une suspicion d'histaminose(57).

C. Différence sexuelle

A l'heure actuelle, il n'y a peu d'informations sur la prévalence différentielle entre les hommes et les femmes au niveau de l'intolérance à l'histamine, et toutes les études ne sont pas encore concordantes.

Cependant, Garcia-Martin et al, auprès de 50 patients, 25 hommes et 25 femmes ont montré des taux significativement différents d'activité de la DAO chez les hommes et les femmes, les femmes ayant une activité plus élevée de la DAO plasmatique(58).

D'autre part, Hamada en 2013 a montré que le cycle menstruel a un effet sur les niveaux plasmatiques de DAO(59), avec des niveaux de DAO plus élevés lors de la phase lutéale que lors de la phase folliculaire, chez 36 patientes de 20 à 29 ans. Aussi, il a été montré que les métabolites de l'histamine retrouvés dans l'urine étaient plus élevés lors de l'ovulation, suspectant les effets des œstrogènes sur la libération ou la synthèse d'histamine(60).

Selon Jarisch(61), l'utérus possède des récepteurs à l'histamine. Cette hypothèse a été confirmée cliniquement, puisque l'administration d'un inhibiteur du récepteur H1 à l'histamine avant les premiers jours des règles peut permettre d'éliminer la douleur. De manière générale, ces douleurs ne sont pas traitables par des antalgiques classiques, mais cela peut être traité dans le cas où des antagonistes se fixent sur H1.

Ainsi, Rubio a montré l'effet contractile de l'histamine sur le myomètre chez le rat(62). Chez l'homme, Martinez-Mir et *al.* ont montré qu'au niveau utérin, la réponse prédominante d'une stimulation à l'histamine est la contraction des tissus(63).

De grandes quantités de DAO sont produites dans le placenta(61), s'expliquant par le fait que le fœtus doit se protéger des contractions utérines. Ainsi, la consommation d'aliments riche en histamine pourrait mettre en péril l'enfant.

Pour corroborer cette hypothèse, une étude(61) a été menée sur l'histamine plasmatique, et les niveaux de DAO chez 83 femmes enceintes à différents moments de la grossesse. Il a été constaté que les niveaux de DAO augmentaient significativement alors que les niveaux d'histamine étaient très bas. A partir de la 12^e semaine de gestation, toutes les patientes avaient des niveaux de DAO élevés, et à partir de la 17^e semaine, toutes les patientes avaient des niveaux normaux d'histamine.

Cela explique que lors de la grossesse, les femmes souffrant de HIT, voient une régression partielle ou complète de leur symptomatologie(54) .

Aussi toutes ces études semblent montrer une relation étiologique entre le déficit en DAO et des symptômes ou des pathologies liés à l'histaminose.

D. Autres facteurs contribuant à l'histaminose

Un autre facteur pouvant jouer est la malnutrition, qui peut conduire à un déficit en cofacteur des enzymes dégradant l'histamine (vitamine C, cuivre, vitamine B6)(54).

En 2018, Schink et *al.* ont comparé la composition microbiologique au niveau intestinal de 64 patients, pour comparer ceux ayant une histaminose par rapport aux autres intolérances alimentaires et au groupe contrôle sain. Il en a été conclu que les patients intolérants à l'histamine présentaient une dysbiose, avec une prédominance de *proteobacteria*, alors que le groupe contrôle présentait plutôt une prédominance de *bifidobacteriaceae*. Cette prédominance pourrait donc prédire une dysbiose, ou montrer l'altération de la fonction épithéliale intestinale(64).

E. Diagnostic

1. Réflexion sur un algorithme diagnostique

Malgré les avancées dans le domaine, il n'existe pas de consensus, actuellement sur un algorithme diagnostique de l'histaminose. La non-spécificité des symptômes et l'absence d'outils diagnostiques validés poussent les personnes touchées à multiplier les consultations chez différents spécialistes pour trouver une explication et une solution à leur symptomatologie.

La combinaison de critères diagnostiques actuellement utilisée comprend l'apparition de manifestations cliniques typiques et l'exclusion d'autres troubles associés(65). Il s'agit donc plutôt d'un diagnostic par élimination. Tous les auteurs ayant proposé un algorithme diagnostique pour l'histaminose ont souligné, dans un premier temps, l'importance d'écarter d'autres causes pouvant expliquer l'augmentation du taux plasmatique d'histamine.

On pourrait penser que la présence de symptômes du HIT tient son origine dans une diminution des niveaux ou de l'activité plasmatique de la DAO. Ainsi, la mesure de la concentration ou de l'activité de cette enzyme pourrait être utile pour le diagnostic du HIT. Le problème réside cependant dans le fait qu'il n'existe pas de valeur référence pour les niveaux de DAO(66).

Ainsi, il est conseillé de commencer par un test allergique intradermique (prick-test), pour éliminer la sensibilisation des IgE liée aux allergies alimentaires et de mesurer la tryptasémie pour exclure une mastocytose systémique(19).

Aussi, il est important de savoir si le patient prend des médicaments ayant un potentiel effet inhibiteur sur l'activité de la DAO(5).

Si toutes ces conditions sont négatives, l'apparition de 2 symptômes liés à l'histaminose et leur amélioration ou rémission suite à un régime faible en histamine confirmera le diagnostic d'histaminose(17,65,67,68).

Il faut un suivi minutieux journalier de toute la nourriture consommée ainsi que des symptômes perçus afin d'établir un lien entre la nourriture et le début des symptômes.

La durée du régime pauvre en histamine pour confirmer le diagnostic n'est pas clairement définie, même si certaines études suggèrent une durée comprise entre 4 et 8 semaines (65,68).

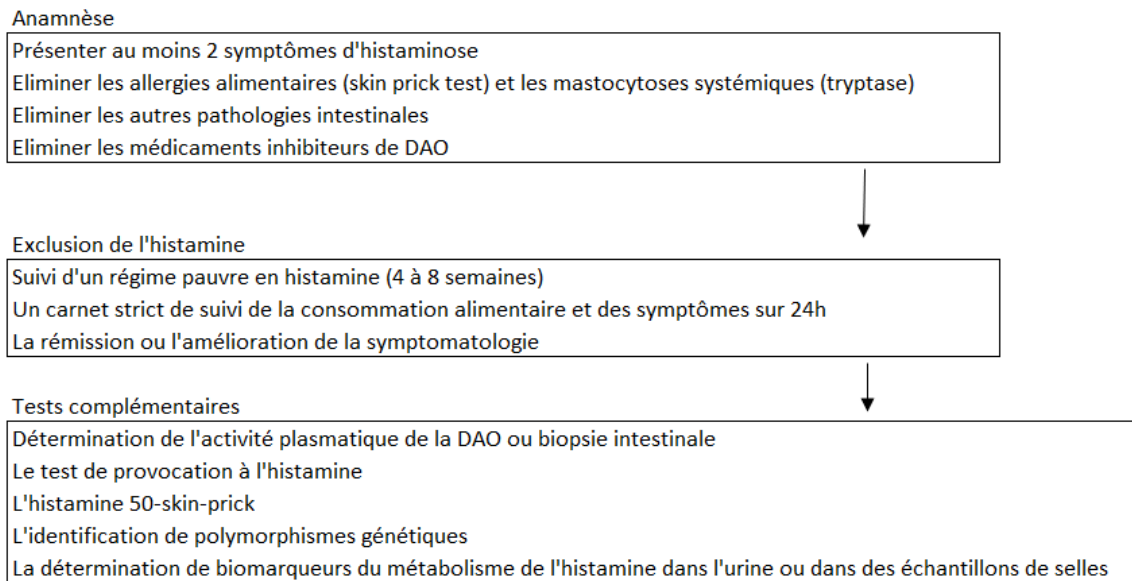


Figure 6 : : Résumé de l'approche diagnostique selon Comas-Basté et al(6)

Il n'existe pas actuellement d'autres tests permettant d'obtenir un marqueur confirmant le diagnostic, car tous les tests ne permettent pas de comprendre les différentes origines du déficit en DAO.

Pour évaluer l'origine génétique d'une anomalie de la DAO, il pourrait être utilisé un test de détermination des SNP(65) qui pourrait permettre de repérer les populations génétiquement susceptibles à l'histamine.

Il existe pour le moment un test génétique non invasif capable d'identifier 3 SNP à l'origine d'une diminution de l'activité de la DAO par un prélèvement fait sur la muqueuse orale(6), même si des études doivent être menées sur le potentiel diagnostique de ce test. D'autre part, ce test permet uniquement de montrer l'existence d'un déficit génétique en DAO.

Le test le plus étudié est la détermination de l'activité de la DAO, qui consiste à mesurer la quantité d'histamine éliminée par un échantillon de sang dans un laps de temps donné.

2 types de test existent :

- Un test immuno-enzymatique de type ELISA
- Un test radio-immunologique avec de la putrescine radioactive marquée (55,56).

Cependant les études menées n'ont pas trouvé de lien significatif entre le fait d'avoir des patients avec des signes d'histaminose et leurs activités en DAO, limitant l'utilisation de ces outils comme des outils diagnostiques(69,70).

En effet, Schnoor et *al.* en 2013 étudiaient 11 patients avec des signes cliniques de symptômes potentiellement liées à l'histamine et 18 patients sains, et concluaient qu'il est impossible de distinguer des sujets sains, et des sujets avec des symptômes potentiellement liés à l'histamine, via les tests immuno-enzymatiques actuellement commercialisés(69).

Ainsi, les sociétés allemandes et suisses d'allergologie concluaient en 2017 qu'il faudrait réaliser plus de recherches avant que la détermination de l'activité de la DAO plasmatique ait une valeur pour l'histaminose(68).

Il existe une variante au test allergique intradermique appelé l'histamine 50-skin prick test, proposé par Kofler et *al.*(71). Dans cette technique, les résultats ont montré que la taille de la papule ne différait pas entre les patients sujets à l'histaminose et le groupe contrôle, mais que sa durée était différente, ainsi, les patients avec des symptômes d'intolérance à l'histamine mettaient plus de temps à faire disparaître la papule liée à l'administration cutanée d'histamine, traduisant une dégradation de la capacité à dégrader l'histamine.

Les mêmes résultats ont été obtenus récemment par Wagner et *al.*, qui a ré-évalué ce test comme un outil de diagnostic à l'intolérance à l'histamine et trouvé une corrélation entre le ralentissement de la disparition de la papule et une activité réduite de la DAO plasmatique(72).

Ainsi, les tests sur l'activité de la DAO et l'histamine 50 prick test sont intéressants pour identifier un déficit en DAO d'origine génétique ou pharmacologique, mais ne permettraient pas de déterminer un déficit secondaire à une pathologie intestinale.

Il existe également des alternatives telles que la biopsie intestinale, le test de provocation à l'histamine et la métabolomique de l'histamine dans l'urine, qui pourraient diagnostiquer l'histaminose sans exclure aucune cause étiologique.

La mesure de l'activité de la DAO intestinale par une biopsie du colon durant un processus endoscopique a été étudiée comme un marqueur possible.

Les études montrent les patients présentant une urticaire chronique et ou des allergies alimentaires vont avoir une diminution de l'activité de la DAO intestinale, qui s'accompagne par une augmentation du taux d'histamine(73,74). Lorsqu'il sera suffisamment étudié, ce test pourrait être très pertinent(68), étant donné que le problème est lié à une diminution de la capacité de la DAO intestinale à métaboliser l'histamine alimentaire.

Le test de provocation à l'histamine a été proposé par certains auteurs comme un outil diagnostique, permettant en même temps d'établir des seuils de tolérance individuelle.

Il consiste, en double aveugle, avec des groupes placebo en l'administration orale d'histamine et nécessite la surveillance médicale et hospitalisation des patients(75). Il consiste en l'administration d'une solution de 75mg d'histamine. Cependant, dans cette étude, la moitié des volontaires sains a développé des symptômes.

Komericki et *al.*, qui ont utilisé la même dose, ont trouvé que le test n'était pas fiable, étant donné la forte variabilité intra-individuelle après 2 tests différents(76).

Ainsi, ce test est difficilement applicable, étant donné le risque d'effets indésirables important, l'absence de protocole bien établi, ainsi que l'absence d'une dose standardisée d'histamine.

Quant à la métabolomique, elle pourrait être utilisée comme un outil pour identifier les biomarqueurs du métabolisme de l'histamine dans l'urine. En effet, l'hypothèse serait que les individus présentant une intolérance à l'histamine pourraient avoir un profil d'excrétion de l'histamine et ses métabolites dans l'urine qui différerait des individus sains(16).

2. Diagnostic en pédiatrie

Chez l'enfant, on peut penser que la consommation moins abondante de poisson, de fromage ou de nourriture fermentée ne permettra pas de mettre en évidence suffisamment de symptômes pour diagnostiquer une histaminose. Cependant, la prévalence de la maladie pourrait être la même que dans la population adulte(77).

Ainsi, dans une étude impliquant des enfants qui souffraient de douleurs abdominales et avaient une consommation importante de nourriture riche en histamine, 8% d'entre eux avaient des concentrations en DAO diminuées(78).

Pour le moment, chez les enfants, 2 études proposent des schémas diagnostiques pour l'histaminose pédiatrique.

Dans celle de Hoffmann et *al.*(78), menée auprès de 31 patients, on propose 4 critères diagnostiques :

- Le patient présente des douleurs abdominales chroniques
- Concentration sérique de la DAO inférieure à 10UI/mL
- Les symptômes de la HIT suspectée s'améliorent suite à un régime pauvre en histamine
- Résultat positif au test de provocation à l'histamine.

L'autre est celle de Rosell-Camps *et al.* (79), dans laquelle on note 3 critères :

- Le patient présente des douleurs abdominales chroniques
- Les symptômes s'améliorent avec un régime pauvre en histamine
- Concentration sérique inférieure à 10U/mL

Autant la première étape du diagnostic correspond bien entre les 2 études, puisque les symptômes gastro-intestinaux chez les patients pédiatriques semblent être les plus communs (incluent douleurs abdominales diffuses, diarrhée, vomissements...). Par rapport à la seconde partie du diagnostic, les auteurs tirent des conclusions discordantes : seuls 50% des patients avec une activité de la DAO diminuée montraient une évolution favorable de la symptomatologie suite à un régime pauvre en histamine(78) pour Hoffmann.

Dans l'étude de Rosell-Camps et *al.*, tous les patients avec une activité diminuée de la DAO répondaient bien au régime pauvre en histamine(79).

Ainsi, on peut en conclure que dans la population pédiatrique, les concentrations diminuées en DAO ne sont pas un signe pathognomonique de la HIT.

On peut donc penser qu'il faut réfléchir à un autre schéma diagnostique pour la HIT. C'est pourquoi, Nazar et *al.*(77) proposent le fait de considérer que 2 ou 3 symptômes gastro-intestinaux comme symptôme pour la HIT est la **condition nécessaire** pour diagnostiquer une HIT, et qu'il s'agit du point de départ du diagnostic. Ces symptômes sont les plus fréquents, et leur présence ou non est plus indicative pour la HIT que les symptômes de tous les autres organes (voir figure 7).

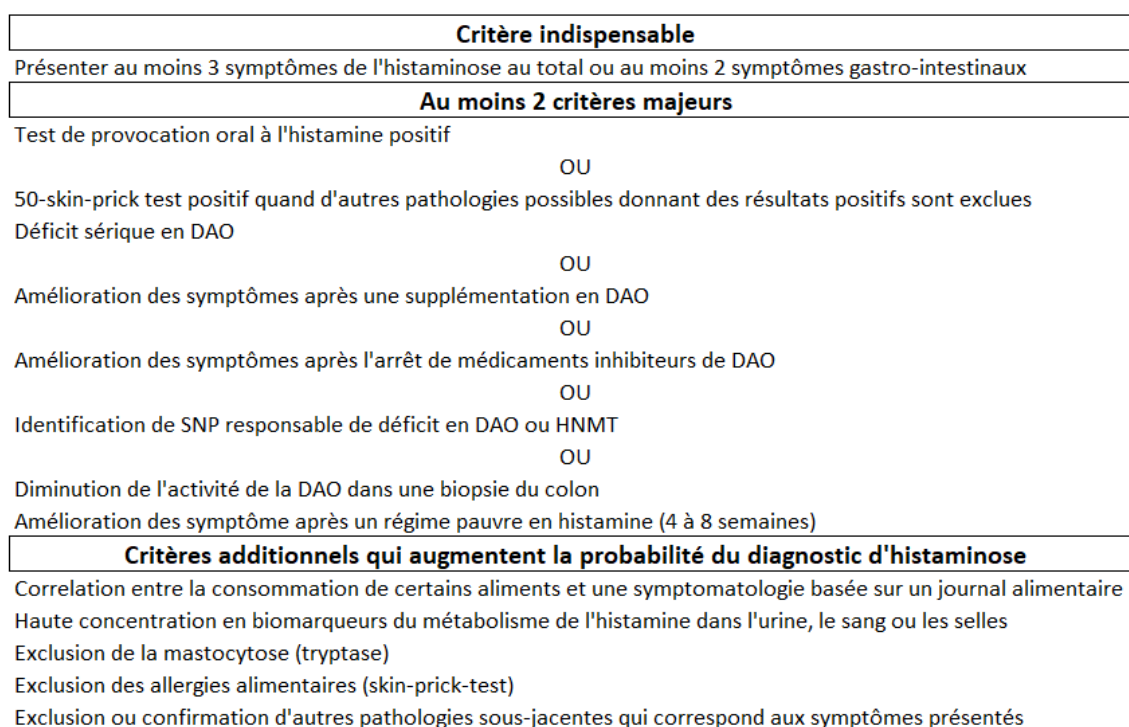


Figure 7 : Schéma diagnostique de la HIT, selon Nazar et *al.*(77)

Pour le moment, le plus jeune patient avec une histaminose diagnostiquée était âgé de 15 mois(80). Dans ce cas-là, il présentait une dyspnée, un angioœdème, un œdème laryngé, des symptômes cutanés généralisés, des crampes abdominales et des diarrhées sans altération cardiorespiratoire après l'ingestion d'un yaourt à la fraise fraîche de 100mL. Suite à des examens, puis à des tests allergiques au yaourt et à la fraise, les pathologies liées aux mastocytes ou aux éosinophiles ont pu être écartées. Cependant, les infections intestinales virales peuvent déclencher des symptômes ressemblant aux allergies, particulièrement chez l'enfant. Dans ces cas-là, il faut privilégier les aliments avec un faible contenu en histamine chez les enfants. L'élément clinique clé est dans ce cas-là le diagnostic différentiel.

3. Diagnostic différentiel

L'évaluation de l'activité mastocytaire par la tryptasémie est plus pertinente que par l'histaminémie.

Récemment, en janvier 2020, Cimolai et *al.*(81) suggéraient que la MCAS secondaire et l'histaminose pourraient ne désigner qu'une seule maladie : « 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 »(81).

Symptômes	Diagnostic différentiel
Rougeur	Tumeurs neuroendocrines
Démangeaison	Urticaire, prurit sine materia, prurigo
Nausée, vomissement, douleur abdominale	Maladie de l'ulcère peptique, hernie hiatale, reflux gastro-oesophagien
Diarrhée et douleur abdominale	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, désordre du métabolisme des carbohydrates intolérance au lactose, malabsorption de fructose, maladie coeliaque
Rhinite	Rhinite allergique, et non allergique d'autre origine
Dyspnée, dysphonie	Asthme allergique et non allergique
Hypotension, vertige, tachycardie	Anaphylaxie

D'importantes informations sur le diagnostic différentiel sont obtenues par l'analyse des symptômes en prenant en compte le moment où ils surviennent. Les réactions alimentaires indésirables sont uniquement considérées si les symptômes se manifestent moins de 4h après la consommation de l'aliment.

Figure 8 : Symptômes et différents diagnostics différentiels de patients avec une suspicion d'effets secondaires suite à l'ingestion d'histamine. Tiré de Hrubisko et *al.*(54), qui l'a adapté de Reese et *al.*(68).

Le tableau ci-dessus montre différents diagnostics différentiels pour différents symptômes de la HIT(54).

F. Symptômes généraux et buccaux

L'intoxication à l'histamine est généralement associée avec une courte période d'incubation, des symptômes faibles à modérés, et une rémission en quelques heures. Les symptômes sont étroitement liés au rôle de l'histamine dans le corps, ayant des effets au niveau de :

La peau : rougeur, rash, urticaire, prurit, œdème, inflammation locale

Le tractus gastro-intestinal : vomissements, nausées, diarrhées

Hémodynamique : hypotension

Neurologique : maux de tête, palpitations, picotements.

Organe	Symptômes	Souvent observé
Peau	Rougeurs, prurit, papules	Oui
Tractus gastro-intestinal	Diarrhées, crampes, vomissements	Oui
Tractus respiratoire	Eternuements, dyspnées	Non
Système cardiovasculaire	Tachycardie, hypotension, arythmie, chocs	Pas clair
Système nerveux central	Maux de tête, migraines, vertiges	Oui

Figure 9 : Tableau traduit d'Amon et al.(5) récapitulant les symptômes les plus observés dans les cas d'histaminose

Les manifestations cliniques de l'intolérance à l'histamine consistent en un large champ de réactions gastro intestinales non spécifiques, et en des symptômes extra intestinaux dus à la distribution ubiquitaire des 4 récepteurs à l'histamine dans différents organes et tissus du corps.

Schnedl et al. ont analysé les symptômes de 133 patients(82) avec des problèmes abdominaux et ayant une valeur d'activité de DAO inférieure à 10U/mL, tout en ayant fait une anamnèse complète pour exclure les traitements médicamenteux inhibiteurs de la DAO ou l'ingestion de nourriture contenant de hauts niveaux d'histamine, a observé que les manifestations les plus fréquentes et sévères étaient gastrointestinales :

- 92% présentaient une distension abdominale
- 55 à 73% présentent une plénitude post-prandiale, diarrhées, douleurs abdominales et constipations.

Enfin, nous observons dans une seconde mesure des symptômes respiratoires et dermatologiques, ainsi que des palpitations, maux de tête, vertiges et des troubles du système nerveux.

Pour souligner la complexité du tableau clinique de l'intolérance à l'histamine, ils ont noté la combinaison de 3 symptômes ou plus dans 97% des cas, avec une moyenne de 11 symptômes par patient.

La faible spécificité et la variabilité des symptômes contribue sans aucun doute à l'actuelle difficulté à aboutir à un consensus sur les critères diagnostiques de l'intolérance à l'histamine.

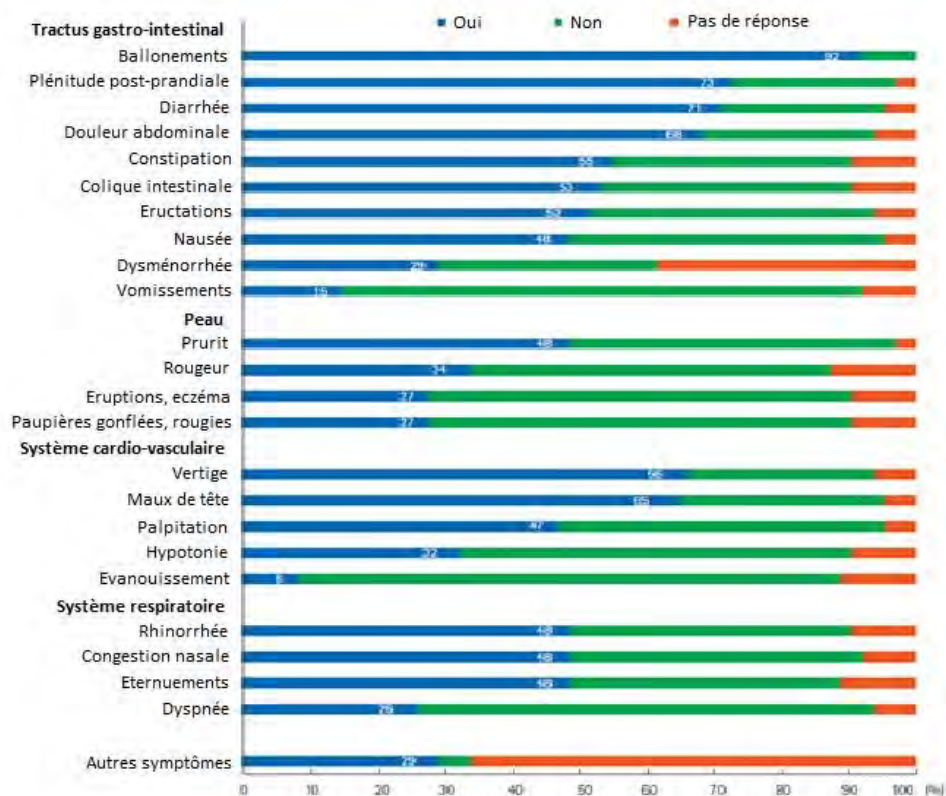


Figure 10 : Fréquence et distribution des symptômes de l'histaminose selon Schnedl et al. (82)

Il est également intéressant de noter que cette étude a impliqué un diététicien, et, qu'avec l'utilisation d'un journal alimentaire, il a été décidé de diagnostiquer comme étant atteints d'histaminose tous les patients qui après le suivi d'un régime pauvre en histamine, présentaient une amélioration notable, ou une disparition des symptômes, mais conservaient une activité de la DAO inférieure à 10UI/mL.

Cela explique aussi la difficulté à évaluer l'actuelle prévalence de cette maladie, même si des auteurs l'estiment entre 1 et 3% de la population. Elle pourrait augmenter avec l'amélioration des connaissances sur cette maladie, ainsi que l'apparition d'outils diagnostiques.

La différence au niveau des symptômes peut s'expliquer par le polymorphisme génétique du gène codant la DAO, ainsi que des gènes codant les récepteurs à l'histamine(47,83).

G. Prise en charge de l'histaminose

Actuellement, la principale stratégie de prise en charge de l'histaminose consiste à éviter les symptômes en suivant un régime pauvre en histamine. Il s'agit également d'un élément diagnostic, comme nous avons pu le voir précédemment.

La supplémentation à l'aide de DAO d'origine exogène a été proposé récemment, en complément du régime alimentaire adapté, afin d'améliorer la dégradation de l'histamine alimentaire chez les patients atteints d'histaminose qui présentent un déficit de cette enzyme dans l'intestin (84,85).

1. Régime pauvre en histamine

Un régime pauvre en histamine, ou sans histamine existe comme traitement préventif pour l'histaminose(86).

Ces régimes excluent un certain nombre d'aliments que les patients associent avec le début de symptômes, principalement ceux contenant de forts niveaux d'histamine(53). Cependant, il n'existe pas de consensus actuellement sur tous les aliments à exclure dans ces régimes pauvres en histamine.

En effet, l'histamine est présente dans un très large panel d'aliments de différentes catégories, et son accumulation peut être liée à différents facteurs(87) :

Dans les poissons ou la viande par exemple, et dans des produits qui en dérivent, la présence d'histamine est due à un manque de fraîcheur, à un manque de qualité dans les procédures d'hygiène, ou à un manque de qualité dans les matières premières. Ainsi, la

viande et le poisson peuvent être consommés dans le cadre d'un régime pauvre en histamine, tant que leur fraîcheur est garantie(28).

Au contraire, les produits fermentés sont systématiquement exclus, dû à la forte probabilité de contenir de l'histamine(28). Il en va de même pour les tomates, les épinards, et les aubergines(6). Tous ces aliments sont presque unanimement éliminés des régimes pauvres en histamine les plus publiés.

Cependant, il existe des aliments qui, *a priori*, ne contiennent pas d'histamine, mais que les patients peuvent associer à l'apparition de symptômes(36,53). Pour ceux-là, il y a une variabilité bien plus importante concernant leur exclusion ou non des régimes pauvres en histamine. L'explication consisterait en la présence d'amines biogènes dans ces aliments, comme la putrescine ou la cadavérine, qui agiraient comme des inhibiteurs compétitifs sur la DAO et pourraient ainsi inhiber la dégradation intestinale d'histamine si présents en de grandes quantités(53).

Ainsi, l'apparition de symptômes suite à la consommation de citrons, de champignons, de bananes, de noix ou de soja pourrait être liée à la haute teneur en putrescine de ces aliments(53).

D'autres aliments, comme la papaye, les kiwis, les fraises, les ananas ou les prunes peuvent être exclus de ces régimes, avec de faibles concentrations que ce soit en histamine ou en amines biogènes, qui augmentent la libération d'histamine endogène, bien que le mécanisme l'expliquant ne soit pas encore bien compris (17,88).

L'efficacité des régimes pauvres en histamine a été démontrée par différents essais cliniques, qui montrent une efficacité concernant l'amélioration, voire la rémission des symptômes associés à l'histaminose ou à un déficit en dao. On constate en effet une évolution des différents symptômes, surtout dermatologiques, gastro-intestinaux, et neurologiques y compris dans les cas concernant plusieurs types de symptômes.

Cependant, la plupart des études comprenaient seulement un faible nombre de patient, et elles déterminent une efficacité qui varie entre 33% et 100%. Sur les 13 études menées, dix montrent une amélioration de la symptomatologie dans plus de 50%, 2 dans moins de 50% des cas, et une ne montre pas d'effet bénéfique.

La tenue de ce régime pour une moyenne de 3 semaines a donné un des meilleurs taux de rémission.

Des études(55,89,90)(voir tableau ci-dessous) montrent que dans plus 50% des cas après la tenue du régime, on note une augmentation de l'activité plasmatique de la DAO, même s'il n'y a pas d'hypothèse l'expliquant pour le moment.

Cependant, Guida et *al.*(91) ne montrent pas de changement d'activité, alors qu'il s'agit de la seule étude étudiant l'activité de la DAO après un régime pauvre en histamine réalisée avec un groupe contrôle. La variabilité de ces résultats nécessitera plus d'investigation dans ce domaine avant d'en tirer des conclusions.

Design et résultat de l'étude	Nombre de patients et symptômes	Durée	Pourcentage de patients avec une amélioration dans les résultats de l'étude	Référence
Etude prospective avec une évaluation de l'évolution de la symptomatologie	28 patients avec des maux de tête chronique, et 17 avec d'autres symptômes dermatologiques et respiratoires	4 semaines	68% de réduction des maux de tête chronique et 82% de réduction des autres symptômes	(92)
Etude prospective avec une évaluation de l'évolution des symptômes, des niveaux d'histamine plasmatique et de l'activité de la DAO	10 patients avec un urticaire idiopathique chronique et 19 individus-contrôle.	3 semaines	100% de réduction des symptômes, 100% de réduction de l'histamine plasmatique mais pas de changement de l'activité de la DAO	(91)
Etude prospective avec une évaluation de l'évolution des symptômes, des niveaux d'histamine plasmatique et de l'activité de la DAO.	35 patients avec des maux de tête de d'autres symptômes (urticaire, arythmie, diarrhée et asthme)	4 semaines	77% de réduction des symptômes, 73% d'augmentation de l'activité de la DAO mais pas de changement au niveau des niveaux d'histamine plasmatique	(89)
Etude prospective avec une évaluation de l'évolution des symptômes et de l'activité de la DAO (chez 5 patients)	17 patients avec un déficit en DAO, un eczéma atopique, et d'autres symptômes (maux de tête, rougeurs, et symptômes gastro-intestinaux)	2 semaines	100% de réduction des symptômes et 60% (trois sur cinq) d'augmentation de l'activité de la DAO	(90)
Etude prospective avec une évaluation de l'évolution des symptômes et l'utilisation de médicaments antihistaminiques	13 patients avec un urticaire idiopathique chronique et 35 patients-contrôle (sans régime pauvre en histamine)	4 semaines	Pas d'amélioration des symptômes et pas de changement dans l'utilisation des antihistaminiques	(93)

Etude prospective avec une évaluation de l'évolution de la symptomatologie	36 patients avec une dermatite atopique et 19 patients-contrôle	2 semaines	33% de réduction des symptômes	(94)
Etude prospective avec une évaluation de l'évolution de la symptomatologie et de l'activité de la DAO	20 patients avec un déficit en DAO, et des symptômes dermatologiques, gastro-intestinaux, et respiratoires	6-12 mois	100% de réduction des symptômes et 100% d'amélioration de l'activité de la DAO	(55)
Etude rétrospective de l'évaluation de la symptomatologie	16 patients pédiatriques avec des douleurs abdominales diffuses, diarrhée, maux de tête, vomissements et rash cutanés	4 semaines	100% de réduction des symptômes	(79)
Etude prospective avec une évaluation de la symptomatologie	16 patients pédiatriques avec des douleurs abdominales chroniques et un déficit en Dao	4 semaines	88% de réduction des symptômes	(78)
Etude rétrospective avec une évaluation de la symptomatologie	157 patients un urticaire idiopathique chronique	4 semaines	46% de réduction des symptômes	(95)
Etude prospective avec une évaluation de l'évolution de la symptomatologie et de l'activité de la DAO	56 patients avec un urticaire idiopathique chronique et des symptômes gastro-intestinaux	3 semaines	75% de réduction des symptômes et pas de changement de l'activité de la DAO	(96)
Etude prospective avec une évaluation de l'évolution des symptômes, des niveaux d'histamine plasmatique et de l'activité de la DAO	22 patients avec un urticaire idiopathique chronique	4 semaines	100% de réduction des symptômes, 100% de réduction des niveaux d'histamine plasmatique et pas de changement de l'activité de la DAO	(97)

Etude rétrospective avec une évaluation de l'évolution de la symptomatologie et de l'activité de la DAO	63 patients avec des symptômes gastro-intestinaux	7-18 mois	79% de réduction des symptômes et 52% d'amélioration de l'activité de la DAO.	(98)
---	---	-----------	---	------

Tableau traduit de Comas-Basté et al.(6) sur les études cliniques sur l'efficacité des régimes pauvres en histamine dans le traitement des symptômes du HIT.

2. Supplémentation en DAO exogène

De manière similaire au traitement de l'intolérance au lactose, la supplémentation orale en DAO exogène a été suggérée par plusieurs auteurs afin d'améliorer la dégradation de l'histamine alimentaire(99).

L'amélioration de l'activité de la DAO intestinale permettrait un régime moins restrictif et d'inclure des aliments qui contiennent une quantité raisonnable d'histamine(82).

Ainsi la Commission Européenne a autorisé la vente de suppléments de DAO comme compléments alimentaires à visée médicale(100).

Les reins de porc sont la principale source de DAO exogène, selon la littérature. Plusieurs études ont montré la capacité de ce produit à dégrader l'histamine, ainsi que d'autres amine biogènes in vitro (101,102).

Certaines études montrent une meilleure capacité catalytique chez les enzymes d'origine végétale dans la dégradation de certains substrats aminés, que des enzymes d'origine animales(102–105).

Seules 5 études ont testé l'efficacité clinique l'apport en DAO exogène chez des patients avec des symptômes d'intolérance à l'histamine. Cependant, il est difficile de les comparer, étant donné qu'elles diffèrent dans le design de l'étude, le dosage, le temps d'intervention et dans la façon de mesurer les résultats.

Komericki *et al.*(76), Manzotti *et al.*(56), et Schnedl *et al.*(84) ont testé l'efficacité de l'apport en DAO chez des patients. Sur ces 3 études, on note d'importantes améliorations quant à l'intensité ou à la fréquence des symptômes, même si elles comprennent un petit nombre de patient (respectivement, 14,28 et 39). De plus, Schnedl *et al.* ont également évalué des variations de l'activité plasmatique de la DAO, en notant une amélioration de 61% durant l'intervention, ce que les auteurs relient à une possible amélioration de l'intégrité de la muqueuse intestinale.

3. Autres approches thérapeutiques

Des études, chez les enfants notamment montrent les traitements réussis sur des cas sévères de HIT à l'aide antihistaminiques H1 et H2, avec des compléments oraux en zinc comme thérapie en parallèle d'un régime pauvre en histamine(79).

D'autre part, il a été noté chez des patients en pédiatrique que durant l'administration de cyclophosphamide dans le cas de neuroblastome, la pré-administration de fibres diététiques permettaient d'inhiber l'influence de la cyclophosphamide sur l'activité de la DAO, ce qui pourrait montrer la voie à des traitements pour les HIT liées aux médicaments(106).

II. Conséquences sur la sphère oro-faciale

A. L'effet de l'histamine sur les PGE2

La muqueuse gingivale, par l'intermédiaire de ses fibroblastes, présente des récepteurs H1 à l'histamine(107). La stimulation de ces récepteurs par l'histamine va induire la sécrétion de PGE2, qui elle va augmenter la concentration intracellulaire de calcium libre et la formation d'inositol triphosphate, qui est temps et concentration-dépendante. Nous savons que c'est le récepteur H1 qui est incriminé, puisque l'utilisation d'inhibiteur du récepteur H1 limite cette augmentation du calcium, contrairement aux inhibiteurs du H2(108). Cet influx de calcium va ensuite créer une augmentation de PGE2 dans les fibroblastes gingivaux.

Globalement, les effets de la PGE2 sont : l'induction de la prolifération des cellules T, par l'inhibition de la synthèse de polyamine, l'augmentation de libération de calcium intracellulaire, ou l'augmentation de l'activité de la protéine p59 (tyrosine-kinase). Au niveau gingival, il s'agit généralement de résorption osseuse. En plus, il a été noté une augmentation significative de la mort cellulaire dans les tissus gingivaux inflammés, dû à l'effet des processus inflammatoires sur les fibroblastes, entraînant soit leur apoptose, soit l'inhibition de leur prolifération(109,110).

Une différence entre les fibroblastes gingivaux et les fibroblastes de la peau est d'ailleurs l'expression plus élevée de récepteurs à la PGE2 dans les fibroblastes gingivaux.

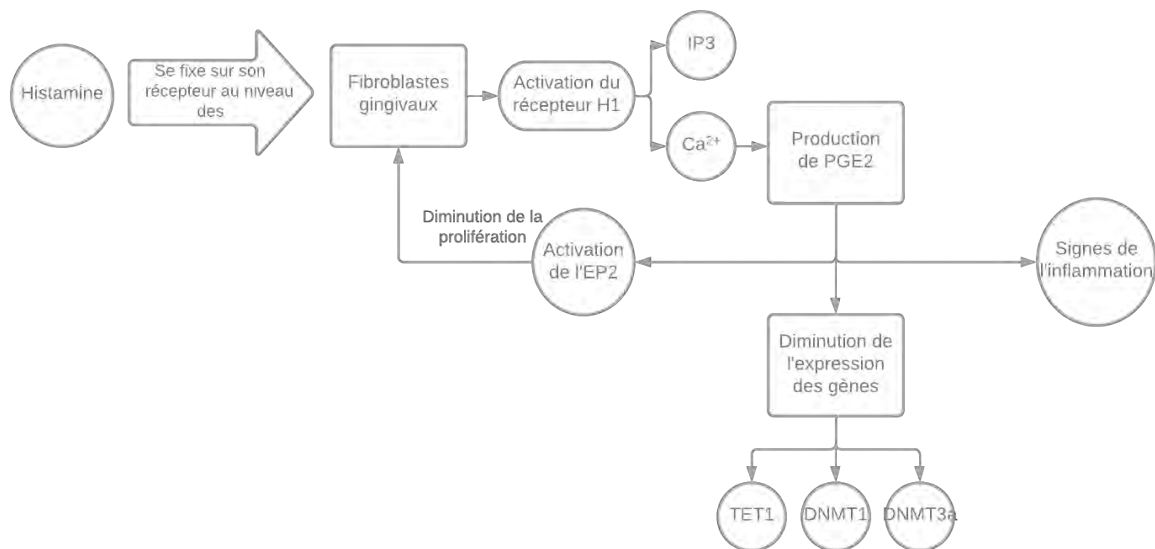


Figure 11 : Effets de la fixation de l'histamine sur son récepteur H1 au niveau des fibroblastes gingivaux, à partir de Niisato et al.(108)

Ainsi, on peut logiquement supposer qu'un patient présentant une histaminose sera plus susceptible de présenter des résorptions osseuses importantes, notamment lors de parodontites qu'un patient n'en présentant pas, cela devant encore être confirmé par la littérature.

Bay et al.(111), en 2009, sur 13 patients sains, et 6 patients atteints de douleurs orales chroniques ont montré que des déclenchements de douleur pouvaient être induits par la stimulation de fibres nerveuses sensibles à l'histamine. Cependant, la durée et l'intensité de ces douleurs étaient beaucoup moins prononcées qu'avec le site de contrôle situé au

niveau de la peau. L'application de l'histamine, quant à elle n'a pas pu être clairement associée avec la douleur. Aussi, aucun signe n'a pu être détecté au niveau visuel au niveau de la muqueuse orale, cependant, l'évaluation étant faite par un laser doppler, il permettait de confirmer qu'il y avait une modification du flux sanguin au niveau buccal, qui n'était cependant pas objectivable au niveau visuel, ce qui fait dire aux auteurs que les modifications de la muqueuse orale sont plus liées à des variations d'épaisseur de l'épithélium plutôt que reflétant des modifications du flux sanguin.

B. Effets sur la méthylation de l'ADN

L'inflammation chronique au niveau buccal, notamment dans le cas des parodontites se caractérise par l'augmentation des niveaux de cytokines inflammatoires, particulièrement IL-1 β , qui active les fibroblastes gingivaux en produisant une matrice de métalloprotéinases, de chimiokines, et d'autres médiateurs inflammatoires tels que PGE2. Cela conduit à une altération de l'expression de l'ADN par effet de méthylation/déméthylation qui contribue à augmenter le risque de carcinogénèse, associée à l'inflammation(112). Ainsi, le fait que la méthylation de l'ADN est altérée dans les tissus inflammés de manière chronique a mené à l'hypothèse que les signaux inflammatoires vont créer un milieu inflammatoire qui pourrait conduire à des changements épigénétiques dans les tissus affectés, altérant l'expression des gènes et contribuant à la persistance de l'inflammation et conduisant potentiellement à des cancers. Ainsi, la présence d'histamine pouvant entraîner l'induction de la production de ces PGE2, on peut supposer qu'au niveau buccal, la présence prolongée d'histamine, et la stimulation prolongée de ses récepteurs pourrait entraîner une augmentation de l'inflammation des tissus et altérer l'ADN à ce niveau.

C. Lien entre le H4R et les LPB

Des récepteurs H4 ayant une haute affinité à l'histamine sont présents au niveau de l'épithélium buccal, et cela peut avoir un impact au niveau des lichen-plan(113) : il a été montré que l'activation des mastocytes entraîne une augmentation de la perte de H4R épithélial, alors que ces récepteurs sont impliqués pour maintenir une muqueuse orale saine, phénomène sûrement lié à une dérégulation provoquée par la dégranulation mastocytaire et la présence de cytokines inflammatoires.

Le même auteur, 2 ans plus tard, a étudié le métabolisme de l'histamine et son transport dans les kératinocytes, chez des patients sains et chez des patients atteints par des lichen plan oraux(114).

Cela a permis de montrer que chez les patients atteints de LPB (lichen plan buccaux), il y a une augmentation de la L-Histidine décarboxylase ainsi que de l'OCT3 (transporteur organique cationique) par rapport aux patients sains. Aussi, l'immuno-réactivité de la HNMT était diminuée chez les patients atteints de LPB. La conclusion de cet article est que les kératinocytes oraux humains sont des cellules productrices d'histamine, libérés par l'OCT3, qui permet de stimuler les récepteurs H4(113).

Cependant, il est difficile actuellement de se prononcer sur les conséquences buccales d'un excès d'histamine, notamment par défaut de dégradation, et il faudra sans doute attendre des études sur ces effets avant d'en tirer de potentielles implications cliniques.

D. Vomissements et santé bucco-dentaire

Enfin, pour cette dernière partie, nous rappelons que les vomissements font partie d'un des symptômes les plus répandus de l'histaminose.

Une étude de 2017(115) a permis de montrer des effets du vomissement sur la santé bucco-dentaire, exposant plus les patients à différentes pathologies qui sont l'érosion dentaire, l'autodiagnostic d'une hypersensibilité dentinaire, hyposalivation, xérostomie, ainsi que des perlèches.

L'érosion dentaire est principalement située sur les faces palatines et linguales des dents, principalement sur les dents maxillaires(116). Ainsi, dans cette étude 70% des patients présentaient des érosions. 10 dents ou plus étaient concernés parmi 26% de ces patients. Les personnes subissant les vomissements pendant le plus longtemps présentaient la majorité des lésions érosives, même si parmi ceux les ayant subi jusqu'à 32 ans, 30% ne présentaient pas de lésions.

Lorsque les vomissements se prolongent dans le temps, on note une augmentation des décolorations et des sensibilités dentaires(117,118).

E. Rapports de cas et adaptation de la prise en charge d'un patient atteint d'histaminose dans la pratique bucco-dentaire

Delrieu et *al.*(119), ont mené un rapport de cas, en odontologie de patient atteint d'histaminose. Il s'agissait dans ce cas là d'une patiente présentant un ensemble de symptômes oraux particuliers, décrivant des sensations de picotements, brûlures, et gonflements des muqueuses, notamment au niveau de la langue et du plancher lingual, même si aucun gonflement, ni érythème n'était observable sur le plan clinique. Cette patiente utilisait une gouttière, et son tableau clinique pouvait évoquer des réactions allergiques, écartées suite à des tests. Ils ont ensuite décidé de réaliser une gouttière en PEEK (Poly-etheretherketone), hypoallergénique et ne comprenant pas de monomères dans sa structure, déclenchant moins de réactions d'hypersensibilité que les autres polymères.

Cette étude de cas nous permettra donc de proposer quelques adaptations que nous pourrions envisager afin d'optimiser la prise en charge de patients atteints d'histaminose en clinique, mais nous pouvons imaginer cette adaptation à différents niveaux :

- Au niveau de l'interrogatoire et du diagnostic
- Au niveau des choix de matériau lors de restaurations.

Au niveau de l'interrogatoire médical, il est intéressant de savoir si le patient présente une histaminose diagnostiquée, mais si ce n'est pas le cas, lors de la prise en charge d'un patient qui présente des réactions qui ressemblent à de l'hypersensibilité doivent nous faire nous demander depuis combien de temps ils présentent ces symptômes, et notamment si ceux-ci sont associés à une intolérance à de nombreux aliments.

Cela va ainsi impacter notre prise en charge, notamment dans le choix des matériaux utilisés dans les restaurations. La tolérance du patient, vis-à-vis des matériaux déjà présents en bouche peut nous guider sur les types de matériau à éviter, ou à favoriser, comme dans l'étude de cas vue précédemment(119). Fletcher et *al.*(120) nous décrivent les manifestations cliniques des réactions allergiques et proposent certains choix à faire notamment lors d'intolérances à certains matériaux. Si les allergies au métal et aux résines utilisées en prothèse (particulièrement au méthyl méthacrylate(121)) sont les plus fréquentes, elles ne sont pas les seules, et il ne faut pas hésiter investiguer en réalisant des test allergologiques.

Conclusion

Ainsi, après avoir réalisé quelques rappels sur l'état de l'art actuellement concernant l'histaminose, tant sur les plans étiologiques, diagnostiques, de la symptomatologie ou de la prise en charge, nous avons pu voir les conséquences bucco-dentaires de cette pathologie.

Le chirurgien-dentiste devra adapter, sa démarche diagnostique en prenant en compte la possibilité que le patient présente une histaminose lorsqu'il décrit des symptômes proches de réactions allergiques à de nombreux aliments notamment ou à certains matériaux. Devant un tableau complet confirmé en concertation avec les autres professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du patient, le rôle du chirurgien-dentiste sera de réfléchir au choix des biomatériaux à utiliser avec le plus de sécurité, certains pouvant donner lieu à des sensations dérangeantes pour les patients. Les vomissements à répétition, l'un des principaux symptômes de l'histaminose, peuvent également entraîner des conséquences au long cours sur les tissus dentaires. En outre, l'histaminose pourrait potentiellement induire des résorptions osseuses plus rapides au niveau buccal, ainsi qu'une augmentation de l'inflammation dans les tissus parodontaux.

De nouvelles études au niveau de la prise en charge dentaire de l'histaminose sont nécessaires pour mieux en apprécier les conséquences, et préciser l'adaptation de la prise en charge de ces patients. Le suivi des patients dans le cadre d'une étude prospective, menée au sein d'un centre de référence pour optimiser le nombre de patients à inclure, semble être une excellente solution pour enregistrer l'évolution des symptômes et les effets des prises en charge chez chacun d'eux.

La présidente du jury

Le directeur de thèse

Table des illustrations

Figure 1 : Dégradation de la L-histidine en histamine(6)	12
Figure 2 : Dégradation de l'histamine(6).....	14
Figure 3 : Contenu de différents aliments en histamine, traduit de Comas-Basté et al.(6), qui a adapté de Bover-Cid et al.(28).....	16
Figure 4 : Liste non exhaustive de substances actives avec un effet inhibiteur sur la DAO montré expérimentalement et leur indication. Tiré de (6).....	22
Figure 5 : Selon Hrubisko et al(54), liste de médicaments inhibiteurs de la DAO	23
Figure 6 : Résumé de l'approche diagnostique selon Comas-Basté et al(6)	27
Figure 7 : Schéma diagnostique de la HIT, selon Nazar et al.(77)	31
Figure 8 : Symptômes et différents diagnostics différentiels de patients avec une suspicion d'effets secondaires suite à l'ingestion d'histamine. Tiré de Hrubisko et al.(54), qui l'a adapté de Reese et al.(68).....	32
Figure 9 : Tableau traduit d'Amon et al.(5) récapitulant les symptômes les plus observés dans les cas d'histaminose	33
Figure 10 : Fréquence et distribution des symptômes de l'histaminose selon Schnedl et al.(82).....	34
Figure 11 : Effets de la fixation de l'histamine sur son récepteur H1 au niveau des fibroblastes gingivaux, à partir de Niisato et al.(108)	42

Acronymes

HIT : Histamine Intolerance

DAO : Diamine Oxidase

HDC : Histidine Decarboxylase

HNMT : Histamine-N-methyltransferase

SNP : Single-Nucleotide Polymorphism

PGE2 : Prostaglandin E2

EP : E Prostaglandin Receptor

PCR : Polymerase Chain Reaction

p53 : protéine p53

COX : Cyclo-Oxygenase

LPS : Lipopolysaccharide

DNMT : De Novo Methyltransferase

CD: Cluster of Differentiation

FGF: Fibroblast Growth Factor

HGF : Hepatocyte Growth Factor

LPB : Lichen Planus Buccalis

HxR : Histamine X receptor

OCT : Organic cationic transporter

PAF : Platelet activating Factor

TNF : Tumor Necrosis Factor

M-CSF : Macrophage Colony-Stimulating Factor

MCAS : Mast Cell Activation Syndrome

Bibliographie :

1. Malone MH, Metcalfe DD. Histamine in foods: its possible role in non-allergic adverse reactions to ingestants. *N Engl Reg Allergy Proc.* juin 1986;7(3):241-5.
2. Yu Y, Wang P, Bian L, Hong S. Rare Death Via Histamine Poisoning Following Crab Consumption: A Case Report. *J Forensic Sci.* mai 2018;63(3):980-2.
3. Gulen T, Akin C. Idiopathic Anaphylaxis: a Perplexing Diagnostic Challenge for Allergists. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2021;21(2):11.
4. Kohn JB. Is there a diet for histamine intolerance? *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics.* 2014;114(11):1860.
5. Amon U, Bangha E, Küster T, Menne A, Vollrath IB, Gibbs BF. Enteral histaminosis: Clinical implications. *Inflamm res.* 1 juin 1999;48(6):291-5.
6. 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.* août 2020;10(8):1181.
7. Windaus A, Vogt W. Synthese des Imidazolyl-äthylamins. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.* 1907;40(3):3691-5.
8. Ashina K, Tsubosaka Y, Nakamura T, Omori K, Kobayashi K, Hori M, et al. Histamine Induces Vascular Hyperpermeability by Increasing Blood Flow and Endothelial Barrier Disruption In Vivo. *PLoS One.* 9 juill 2015;10(7):e0132367.
9. Botham KM, Weil A, Rodwell VW, Kennelly PJ, Bender DA. *Biochimie de Harper.* De Boeck Supérieur; 2017. 843 p.
10. Dale HH, Laidlaw PP. The physiological action of beta-iminazolylethylamine. *J Physiol.* 31 déc 1910;41(5):318-44.
11. Elmore BO, Bollinger JA, Dooley DM. Human kidney diamine oxidase: heterologous expression, purification, and characterization. *J Biol Inorg Chem.* 1 juin 2002;7(6):565-79.
12. Finney J, Moon HJ, Ronnebaum T, Lantz M, Mure M. Human copper-dependent amine oxidases. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 15 mars 2014;546:19-32.
13. Gludovacz E, Maresch D, Carvalho LL de, Puxbaum V, Baier LJ, Sützl L, et al. Oligomannosidic glycans at Asn-110 are essential for secretion of human diamine oxidase. *Journal of Biological Chemistry.* 19 janv 2018;293(3):1070-87.
14. Elsenhans B, Hunder G, Strugala G, Schümann K. Longitudinal Pattern of Enzymatic and Absorptive Functions in the Small Intestine of Rats After Short-Term Exposure to Dietary Cadmium Chloride. *Arch Environ Contam Toxicol.* 1 avr 1999;36(3):341-6.
15. Schwelberger HG, Feurle J, Houen G. Mapping of the binding sites of human histamine N-methyltransferase (HNMT) monoclonal antibodies. *Inflamm Res.* 1 nov 2017;66(11):1021-9.
16. 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.* 25 oct 2017;145:379-85.
17. Kovacova-Hanuszkova E, Buday T, Gavliakova S, Plevkova J. Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergologia et Immunopathologia.* 1 sept 2015;43(5):498-506.
18. Schwelberger HG. Histamine intolerance: Overestimated or underestimated? *Inflamm Res.* avr 2009;58(S1):51-2.
19. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 1 mai 2007;85(5):1185-96.
20. Panula P, Chazot PL, Cowart M, Gutzmer R, Leurs R, Liu WLS, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCVIII. Histamine Receptors. *Pharmacol Rev.* juill 2015;67(3):601-55.

21. McGrath AP, Hilmer KM, Collyer CA, Shepard EM, Elmore BO, Brown DE, et al. The structure and inhibition of human diamine oxidase,. *Biochemistry*. 20 oct 2009;48(41):9810-22.
22. Boehm T, Reiter B, Ristl R, Petroczi K, Sperr W, Stimpfl T, et al. Massive release of the histamine-degrading enzyme diamine oxidase during severe anaphylaxis in mastocytosis patients. *Allergy*. mars 2019;74(3):583-93.
23. Smolinska S, Jutel M, Crameri R, O'Mahony L. Histamine and gut mucosal immune regulation. *Allergy*. 2014;69(3):273-81.
24. Sjaastad OV. Potentiation by aminoguanidine of the sensitivity of sheep to histamine given by mouth. Effect of amino-guanidine on the urinary excretion of endogenous histamine. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci*. juill 1967;52(3):319-30.
25. Sattler J, Häfner D, Klotter HJ, 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 and Actions*. 1 mai 1988;23(3):361-5.
26. Klocker J, Mätzler SA, Huetz GN, Drasche A, Kolbitsch C, Schwelberger HG. 4. Synthesis, metabolism and release of histamine: Expression of histamine degrading enzymes in porcine tissues. *Inflamm res*. avr 2005;54(S1):S54-7.
27. Food and Agriculture Organization of the United Nations, éditeur. Joint FAO meeting report expert meeting on the public health risks of histamine and other biogenic amines from fish and fishery products. Rome: Food and Agriculture Association of the United Nations; 2013. 126 p. (Meeting report).
28. Bover-Cid S, Latorre-Moratalla ML, Veciana-Nogués MT, Vidal-Carou MC. Processing contaminants: biogenic amines. 2014;
29. Gardini F, Özogul Y, Suzzi G, Tabanelli G, Özogul F. Technological Factors Affecting Biogenic Amine Content in Foods: A Review. *Front Microbiol*. 2016;7:1218.
30. Naila A, Flint S, Fletcher G, Bremer P, Meerdink G. Control of biogenic amines in food--existing and emerging approaches. *J Food Sci*. sept 2010;75(7):R139-150.
31. Latorre-Moratalla ML, Comas-Basté O, Bover-Cid S, Vidal-Carou MC. Tyramine and histamine risk assessment related to consumption of dry fermented sausages by the Spanish population. *Food Chem Toxicol*. janv 2017;99:78-85.
32. Colombo FM, Cattaneo P, Confalonieri E, Bernardi C. Histamine food poisonings: A systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 3 mai 2018;58(7):1131-51.
33. Taylor SL, Safety WHOF. Histamine poisoning associated with fish, cheese, and other foods [Internet]. World Health Organization; 1985 [cité 10 févr 2022]. Report No.: VPH/FOS/85.1. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66407>
34. Organization WH, Nations F and AO of the U. Histamine in Salmonids: joint FAO/WHO literature review. Histamine in Salmonids: joint FAO/WHO literature review [Internet]. 2018 [cité 25 janv 2022]; Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/275369>
35. Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Vidal-Carou MC. Histamine and Other Biogenic Amines in Food. From Scombroid Poisoning to Histamine Intolerance. In 2019.
36. Hazards (BIOHAZ) EP on B. Scientific Opinion on risk based control of biogenic amine formation in fermented foods. *EFSA Journal*. 2011;9(10):2393.
37. Ladero V, Calles-Enriquez M, Fernandez M, Alvarez MA. Toxicological Effects of Dietary Biogenic Amines. *Current Nutrition & Food Science*. 6(2):145-56.
38. Lehane L, Olley J. Histamine fish poisoning revisited. *International Journal of Food Microbiology*. 30 juin 2000;58(1):1-37.
39. Hungerford JM. Scombroid poisoning: A review. *Toxicon*. 15 août 2010;56(2):231-43.
40. Authority (EFSA) EFS. Assessment of the incidents of histamine intoxication in some EU countries. *EFSA Supporting Publications*. 2017;14(9):1301E.

41. van Gelderen CE, Savelkoul TJ, van Ginkel LA, van Dokkum W. The effects of histamine administered in fish samples to healthy volunteers. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1992;30(4):585-96.
42. Motil KJ, Scrimshaw NS. The role of exogenous histamine in scombroid poisoning. *Toxicology Letters.* 1 avr 1979;3(4):219-23.
43. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* mai 2004;113(5):832-6.
44. Taylor SL. Histamine food poisoning: toxicology and clinical aspects. *Crit Rev Toxicol.* 1986;17(2):91-128.
45. Izquierdo-Casas J, Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Lorente-Gascón M, Duelo A, Vidal-Carou MC, et al. Low serum diamine oxidase (DAO) activity levels in patients with migraine. *J Physiol Biochem.* 1 févr 2018;74(1):93-9.
46. García-Martín E, Ayuso P, Martínez C, Blanca M, Agúndez JA. Histamine pharmacogenomics. *Pharmacogenomics.* mai 2009;10(5):867-83.
47. Maintz L, Yu CF, 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. *Allergy.* juill 2011;66(7):893-902.
48. Ayuso P, García-Martín E, Martínez C, Agúndez JAG. Genetic variability of human diamine oxidase: occurrence of three nonsynonymous polymorphisms and study of their effect on serum enzyme activity. *Pharmacogenet Genomics.* sept 2007;17(9):687-93.
49. Johnson KA, Goody RS. The Original Michaelis Constant: Translation of the 1913 Michaelis–Menten Paper. *Biochemistry.* 4 oct 2011;50(39):8264-9.
50. Fukudome I, Kobayashi M, Dabanaka K, Maeda H, Okamoto K, Okabayashi T, et al. Diamine oxidase as a marker of intestinal mucosal injury and the effect of soluble dietary fiber on gastrointestinal tract toxicity after intravenous 5-fluorouracil treatment in rats. *Med Mol Morphol.* 1 juin 2014;47(2):100-7.
51. 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. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 30 nov 2016;2016:e4893501.
52. Miyoshi J, Miyamoto H, Goji T, Taniguchi T, Tomonari T, Sogabe M, et al. Serum diamine oxidase activity as a predictor of gastrointestinal toxicity and malnutrition due to anticancer drugs. *J Gastroenterol Hepatol.* nov 2015;30(11):1582-90.
53. Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Rabell-González J, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla ML, Vidal-Carou MC. Biogenic Amines in Plant-Origin Foods: Are they Frequently Underestimated in Low-Histamine Diets? *Foods.* déc 2018;7(12):205.
54. Hrubisko M, Danis R, Huorka M, Wawruch M. Histamine Intolerance—The More We Know the Less We Know. A Review. *Nutrients.* juill 2021;13(7):2228.
55. Mušič E, Korošec P, Šilar M, Adamič K, Košnik M, Rijavec M. Serum diamine oxidase activity as a diagnostic test for histamine intolerance. *Wien Klin Wochenschr.* 1 mai 2013;125(9):239-43.
56. Manzotti G, Breda D, Di Gioacchino M, Burastero S. Serum diamine oxidase activity in patients with histamine intolerance. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 1 mars 2016;29(1):105-11.
57. Pinzer TC, Tietz E, Waldmann E, Schink M, Neurath MF, Zopf Y. Circadian profiling reveals higher histamine plasma levels and lower diamine oxidase serum activities in 24% of patients with suspected histamine intolerance compared to food allergy and controls. *Allergy.* 2018;73(4):949-57.

58. García-Martín E, Ayuso P, Martínez C, Agúndez JAG. Improved analytical sensitivity reveals the occurrence of gender-related variability in diamine oxidase enzyme activity in healthy individuals. *Clinical Biochemistry*. 1 nov 2007;40(16):1339-41.
59. Hamada Y, Shinohara Y, Yano M, Yamamoto M, Yoshio M, Satake K, et al. Effect of the menstrual cycle on serum diamine oxidase levels in healthy women. *Clinical Biochemistry*. 1 janv 2013;46(1):99-102.
60. Holinka CF, Gurside E. Diamine oxidase activity in human decidua and endometrium. *Am J Obstet Gynecol*. 15 oct 1984;150(4):359-63.
61. Jarisch R. Histamine Intolerance in Women. In: Jarisch R, éditeur. *Histamine Intolerance* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015 [cité 2 févr 2022]. p. 109-15. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-55447-6_6
62. Rubio E, Estañ LA, Morales-Olivas FJ, Martínez-Mir I. Influence of hormonal treatment on the response of the rat isolated uterus to histamine and histamine receptor agonists. *Eur J Pharmacol*. 25 févr 1992;212(1):31-6.
63. Martínez-Mir MI, Estañ L, Morales-Olivas FJ, Rubio E. Effect of histamine and histamine analogues on human isolated myometrial strips. *Br J Pharmacol*. oct 1992;107(2):528-31.
64. Schink M, Konturek PC, Tietz E, Dieterich W, Pinzer TC, Wirtz S, et al. Microbial patterns in patients with histamine intolerance. *J Physiol Pharmacol*. août 2018;69(4).
65. Tuck CJ, Biesiekierski JR, Schmid-Grendelmeier P, Pohl D. Food Intolerances. *Nutrients*. juill 2019;11(7):1684.
66. Boehm T, Pils S, Gludovacz E, Szoelloesi H, Petroczi K, Majdic O, et al. Quantification of human diamine oxidase. *Clin Biochem*. mai 2017;50(7-8):444-51.
67. Jarisch R. *Histaminintoleranz - Histamin und Seekrankheit*. Georg Thieme Verlag; 2013. 197 p.
68. Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Klimek L, et al. German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine. *Allergo J Int*. 1 mars 2017;26(2):72-9.
69. Schnoor HS, Mosbech H, Skov PS, Poulsen LK, Jensen BM. Diamine oxidase determination in serum. *Allergo J*. 1 mars 2013;22(2):108-11.
70. Toendury B, Wüthrich B, Schmid-Grendelmeier P, Seifert B, Ballmer-Weber B. Histamine intolerance: Is the determination of diamine oxidase activity in the serum useful in routine clinical practice? *Allergologie*. 1 août 2008;31:350-6.
71. Kofler L, Ulmer H, Kofler H. Histamine 50-Skin-Prick Test: A Tool to Diagnose Histamine Intolerance. *ISRN Allergy*. 22 févr 2011;2011:1-5.
72. Wagner A, Buczyłko K, Zielińska-Bliźniewska H, Wagner W. Impaired resolution of wheals in the skin prick test and low diamine oxidase blood level in allergic patients. *Postepy Dermatol Alergol*. oct 2019;36(5):538-43.
73. Lessof MH, Gant V, Hinuma K, Murphy GM, Dowling RH. Recurrent urticaria and reduced diamine oxidase activity. *Clinical & Experimental Allergy*. 1990;20(4):373-6.
74. Kuefner MA, Schwelberger HG, Hahn EG, Raithel M. Decreased Histamine Catabolism in the Colonic Mucosa of Patients with Colonic Adenoma. *Dig Dis Sci*. 1 févr 2008;53(2):436-42.
75. 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.
76. Komericki P, Klein G, Reider N, Hawranek T, Strimitzer T, Lang R, et al. Histamine intolerance: lack of reproducibility of single symptoms by oral provocation with histamine: A randomised, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Wien Klin Wochenschr*. janv 2011;123(1-2):15-20.
77. Nazar W, Plata-Nazar K, Sznurkowska K, Szlagatys-Sidorkiewicz A. Histamine Intolerance in Children: A Narrative Review. *Nutrients*. mai 2021;13(5):1486.

78. Hoffmann KM, Gruber E, Deutschmann A, Jahnel J, Hauer AC. Histamine intolerance in children with chronic abdominal pain. *Arch Dis Child*. oct 2013;98(10):832-3.
79. Rosell-Camps A, Zibetti S, Pérez-Esteban G, Vila-Vidal M, Ferrés-Ramis L, García-Teresa-García E. Intolerancia a la histamina como causa de síntomas digestivos crónicos en pacientes pediátricos. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2013;105(4):201-7.
80. Ibranji A, Nikolla E, Loloci G, Mingomataj E. A case report on transitory histamine intolerance from strawberry intake in a 15 month old child with acute gastroenteritis. *Clinical and Translational Allergy*. 30 mars 2015;5(3):P61.
81. Cimolai N. Comparing histamine intolerance and non-clonal mast cell activation syndrome. *Intest Res*. janv 2020;18(1):134-5.
82. Schnedl WJ, Lackner S, Enko D, Schenk M, Holasek SJ, Mangge H. Evaluation of symptoms and symptom combinations in histamine intolerance. *Intest Res*. juill 2019;17(3):427-33.
83. Sadek B, Stark H. Cherry-picked ligands at histamine receptor subtypes. *Neuropharmacology*. juill 2016;106:56-73.
84. Schnedl WJ, Schenk M, Lackner S, Enko D, Mangge H, Forster F. Diamine oxidase supplementation improves symptoms in patients with histamine intolerance. *Food Sci Biotechnol*. 1 déc 2019;28(6):1779-84.
85. Izquierdo-Casas J, Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Lorente-Gascón M, Duelo A, Soler-Singla L, et al. Diamine oxidase (DAO) supplement reduces headache in episodic migraine patients with DAO deficiency: A randomized double-blind trial. *Clinical Nutrition*. 1 févr 2019;38(1):152-8.
86. San Mauro Martin I, Brachero S, Garicano Vilar E. Histamine intolerance and dietary management: A complete review. *Allergologia et Immunopathologia*. 1 sept 2016;44(5):475-83.
87. Carou MCV, Nogués MTV, Moratalla MLL. Intolerancia a la histamina e hipersensibilidad a aditivos alimentarios. In: *Nutrición y dietética clínica, 2019*, ISBN 978-84-9113-303-2, págs 535-540 [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 28 janv 2022]. p. 535-40. Disponible sur: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7054593>
88. Vlieg-Boerstra BJ, Van der Heide S, Oude Elberink JN, Kluin-Nelemans JC, Dubois AE. Mastocytosis and adverse reactions to biogenic amines and histamine-releasing foods: what is the evidence. *Neth J Med*. 2005;63(7):244-9.
89. Steinbrecher I, Jarisch R. Histamin und Kopfschmerz. 2005;
90. Maintz L, Benfadal S, Allam JP, Hagemann T, Fimmers R, Novak N. Evidence for a reduced histamine degradation capacity in a subgroup of patients with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. mai 2006;117(5):1106-12.
91. Guida B, De Martino CD, De Martino SD, Tritto G, Patella V, Trio R, et al. Histamine plasma levels and elimination diet in chronic idiopathic urticaria. *Eur J Clin Nutr*. févr 2000;54(2):155-8.
92. Wantke F, Götz M, Jarisch R. Histamine-free diet: treatment of choice for histamine-induced food intolerance and supporting treatment for chronic headaches. *Clin Exp Allergy*. déc 1993;23(12):982-5.
93. Chung BY, Cho YS, Kim HO, Park CW. Food Allergy in Korean Patients with Chronic Urticaria. *Ann Dermatol*. oct 2016;28(5):562-8.
94. Worm M, Fiedler EM, Dölle S, Schink T, Hemmer W, Jarisch R, et al. Exogenous histamine aggravates eczema in a subgroup of patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(1):52-6.
95. Siebenhaar F, Melde A, Magerl M, Zuberbier T, Church MK, Maurer M. Histamine intolerance in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. oct 2016;30(10):1774-7.
96. Wagner N, Dirk D, Peveling-Oberhag A, Reese I, Rady-Pizarro U, Mitzel H, et al. A Popular myth - low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria - fact or fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. avr 2017;31(4):650-5.

97. Son JH, Chung BY, Kim HO, Park CW. A Histamine-Free Diet Is Helpful for Treatment of Adult Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *Ann Dermatol.* avr 2018;30(2):164-72.
98. Lackner S, Malcher V, Enko D, Mangge H, Holasek SJ, Schnedl WJ. Histamine-reduced diet and increase of serum diamine oxidase correlating to diet compliance in histamine intolerance. *Eur J Clin Nutr.* janv 2019;73(1):102-4.
99. Watson RR, Collier RJ, Preedy VR. *Nutrients in Dairy and Their Implications for Health and Disease.* Academic Press; 2017. 492 p.
100. 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. :130.
101. Bouvrette P, Male KB, Luong JHT, Gibbs BF. Amperometric biosensor for diamine using diamine oxidase purified from porcine kidney. *Enzyme and Microbial Technology.* 1 janv 1997;20(1):32-8.
102. 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.* 1 nov 2019;411(28):7595-602.
103. Blemur L, Le TC, Marcocci L, Pietrangeli P, Mateescu MA. Carboxymethyl starch/alginate microspheres containing diamine oxidase for intestinal targeting. *Biotechnol Appl Biochem.* mai 2016;63(3):344-53.
104. Pietrangeli P, Federico R, Mondovì B, Morpurgo L. Substrate specificity of copper-containing plant amine oxidases. *J Inorg Biochem.* juill 2007;101(7):997-1004.
105. Masini E, Bani D, Marzocca C, Mateescu MA, Mannaioni PF, Federico R, et al. Pea seedling histaminase as a novel therapeutic approach to anaphylactic and inflammatory disorders. A plant histaminase in allergic asthma and ischemic shock. *ScientificWorldJournal.* 12 juin 2007;7:888-902.
106. Tanaka Y, Mizote H, Asakawa T, Kobayashi H, Otani M, Tanikawa K, et al. Clinical Significance of Plasma Diamine Oxidase Activity in Pediatric Patients: Influence of Nutritional Therapy and Chemotherapy. *The Kurume Medical Journal.* 2003;50(3-4):131-7.
107. Häkkinen L, Larjava H, Fournier BPJ. Distinct phenotype and therapeutic potential of gingival fibroblasts. *Cytotherapy.* 1 sept 2014;16(9):1171-86.
108. Niisato N, Ogato Y, Furuyama S, Sugiya H. Histamine H1 receptor-induced Ca²⁺ mobilization and prostaglandin E₂ release in human gingival fibroblasts: Possible role of receptor-operated Ca²⁺ influx. *Biochemical Pharmacology.* 11 oct 1996;52(7):1015-23.
109. Weinberg E, Topaz M, Dard M, Lyngstadaas P, Nemcovsky C, Weinreb M. Differential effects of prostaglandin E₂ and enamel matrix derivative on the proliferation of human gingival and dermal fibroblasts and gingival keratinocytes. *Journal of Periodontal Research.* 2010;45(6):731-40.
110. Weinberg E, Zeldich E, Weinreb MM, Moses O, Nemcovsky C, Weinreb M. Prostaglandin E₂ inhibits the proliferation of human gingival fibroblasts via the EP₂ receptor and Epac. *J Cell Biochem.* 1 sept 2009;108(1):207-15.
111. Bay B, Hilliges M, Weidner C, Sandborgh-Englund G. Response of human oral mucosa and skin to histamine provocation: laser Doppler perfusion imaging discloses differences in the nociceptive nervous system. *Acta Odontol Scand.* 2009;67(2):99-105.
112. Seutter S, Winfield J, Esbitt A, Snyder S, Magner A, Kim K, et al. Interleukin 1 β and Prostaglandin E₂ affect expression of DNA methylating and demethylating enzymes in human gingival fibroblasts. *International Immunopharmacology.* 1 janv 2020;78:105920.
113. Salem A, Al-Samadi A, Stegajev V, Stark H, Häyrynen-Immonen R, Ainola M, et al. Histamine H₄ receptor in oral lichen planus. *Oral Dis.* avr 2015;21(3):378-85.

114. Salem A, Rozov S, Al-Samadi A, Stegajev V, Listyarifah D, Kouri VP, et al. Histamine metabolism and transport are deranged in human keratinocytes in oral lichen planus. *Br J Dermatol.* mai 2017;176(5):1213-23.
115. Lourenço M, Azevedo Á, Brandão I, Gomes PS. Orofacial manifestations in outpatients with anorexia nervosa and bulimia nervosa focusing on the vomiting behavior. *Clin Oral Invest.* 1 juin 2018;22(5):1915-22.
116. Uhlen MM, Tveit AB, Refsholt Stenhagen K, Mulic A. Self-induced vomiting and dental erosion – a clinical study. *BMC Oral Health.* 29 juill 2014;14(1):92.
117. Christensen GJ. Oral care for patients with bulimia. *The Journal of the American Dental Association.* 1 déc 2002;133(12):1689-91.
118. Brown CA, Mehler PS. Medical Complications of Self-Induced Vomiting. *Eating Disorders.* 1 juill 2013;21(4):287-94.
119. Delrieu J, Joniot S, Vergé T, Destruhaut F, Nasr K, Canceill T. The use of PEEK as an occlusal splint in a patient with histaminosis: A case report. *Special Care in Dentistry* [Internet]. [cité 16 mai 2022];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/scd.12725>
120. Fletcher R, Harrison W, Crighton A. Dental material allergies and oral soft tissue reactions. *Br Dent J.* mai 2022;232(9):620-5.
121. Shiratori T, Sowa-Osako J, Fukai K, Tsuruta D. Severe stomatitis with a deep buccal ulcer associated with an allergic reaction to methyl methacrylate used for dental treatment. *Contact Dermatitis.* déc 2017;77(6):406-7.

Manifestations oro-faciales et conséquences de prise en charge de l'histaminose

RESUME EN FRANÇAIS

Ce travail réalise une synthèse bibliographique des données acquises de la science concernant l'histaminose, et notamment son étiologie, son diagnostic, les méthodes de prise en charge ainsi que ses conséquences sur la sphère oro-faciale. Le travail porte également sur le rôle du chirurgien-dentiste qui devra adapter, sa démarche diagnostique en prenant en compte la possibilité que le patient présente une histaminose lorsqu'il décrit des symptômes proches de réactions allergiques à de nombreux aliments notamment ou à certains matériaux.

TITRE EN ANGLAIS: Orofacial manifestations and consequences of management of histaminosis

RESUME EN ANGLAIS

This work carries out a bibliographical synthesis of the data acquired from science concerning histaminosis, and in particular its etiology, its diagnosis, the methods of management as well as its consequences on the orofacial sphere. The work also focuses on the role of the dental surgeon who will have to adapt his diagnostic approach by taking into account the possibility that the patient has histaminosis when he describes symptoms close to allergic reactions to many foods in particular or to certain materials.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Chirurgie dentaire

MOTS-CLES : histaminose, manifestations oro-faciale, prise en charge

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de santé, département d'odontologie : 3 chemin des Maraîchers, 31062 Toulouse Cedex

Directeur de thèse : Dr CANCEILL Thibault