

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 20 juin 2022

AVIS

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

relatif à la représentativité de l'échantillonnage pour la recherche d'histamine dans les poissons

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 1^{er} février 2021 par la Direction générale de l'alimentation (DGAL) pour la réalisation de l'expertise suivante : « Demande d'avis sur la représentativité de l'échantillonnage pour la recherche d'histamine dans les poissons ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'histamine est l'une des principales causes de toxi-infections alimentaires liées à la consommation de poisson. L'intoxication histaminique est majoritairement liée à la consommation de poissons riches en histidine. Le comité du *Codex Alimentarius* sur l'hygiène alimentaire (CCFH) a adopté en 2018, dans le Code d'usages pour les poissons et les produits de la pêche, des orientations de type HACCP pour la maîtrise par les opérateurs de la formation de l'histamine (CXC 52-2003). En parallèle, des discussions sur les normes pour les produits (tels que le thon en conserve ou les blocs de filets de poissons) ont été initiées notamment concernant l'échantillonnage des lots. Dans ce contexte, l'Union européenne a proposé de reprendre le plan à trois classes du règlement européen (CE) n°2073/2005. D'autres pays (USA, Japon notamment) proposent un plan à deux classes avec un échantillonnage plus élevé. Ces divergences d'approches n'ont pas permis d'adopter les

sections relatives aux méthodes d'analyse et à l'échantillonnage des produits. Des éléments techniques sont attendus dans le cadre de la reprise des discussions.

En outre, l'appréciation de la conformité des lots est rendue délicate par l'hétérogénéité de la contamination des poissons, associée au fait que seule une petite partie des poissons prélevés peut être analysée. Dans ce contexte, la DGAL souhaite disposer d'orientations afin d'améliorer, d'une part les dispositions pour les contrôles officiels, et d'autre part l'appréciation de la pertinence des plans mis en place par les professionnels.

Les deux questions adressées dans le courrier de la saisine sont les suivantes :

« - L'approche présentée dans les travaux du Codex qui compare la puissance statistique des plans d'échantillonnage de l'histamine entre la position UE et celle des USA/Japon est-elle jugée pertinente ? Quels arguments pourraient présenter l'UE/la France pour défendre son approche lors de la reprise des échanges ?

- Dans l'objectif d'établir des recommandations sur l'échantillonnage pour la recherche d'histamine lors des contrôles officiels d'une part, et pour juger de la pertinence des plans mis en place par les professionnels pour les autocontrôles d'autre part, quelles seraient les propositions d'orientations de l'Anses (partie du poisson utilisée comme échantillon, définition du lot, analyse systématique ou non de tous les lots, nombre maximal d'unités d'un échantillonnage composite/pooling, etc.) ? »

La première question a fait l'objet d'une note d'appui scientifique et technique (AST) du 30 novembre 2021, la seconde question est l'objet de cet avis.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Evaluation des risques biologiques dans les aliments » (BIORISK). Les travaux d'expertise ont été discutés en séance du 22 mars 2022 sur la base d'un rapport initial rédigé par 4 rapporteurs et d'un rapport du groupe de travail (GT) « Vigilance des toxines naturelles » (Annexe 2). La synthèse et les conclusions ont été adoptées le 6 avril 2022.

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

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

L'expertise du CES BIORISK porte sur trois domaines. Tout d'abord, les données épidémiologiques de trois systèmes de surveillance ont été analysées pour vérifier l'adéquation entre les catégories de poissons les plus souvent mises en cause au niveau épidémiologique et celles concernées par les plans de surveillance et les plans de contrôle. Ensuite, une analyse de la littérature scientifique a été effectuée afin de tirer des recommandations sur les parties des poissons les plus concernées par la contamination en histamine. Enfin, des recommandations sont apportées afin de rappeler les éléments importants à considérer pour évaluer les plans mis en place par les professionnels pour les autocontrôles.

3. ANALYSE DU CES BIORISK

3.1 Plans de surveillance et de contrôle

3.1.1 Description des objectifs de la surveillance et analyse des résultats

- Objectifs poursuivis

L'atteinte d'un niveau élevé de protection du consommateur et de la santé des personnes est attendue et inscrite dans les principes généraux du paquet hygiène. Le règlement européen socle (CE) [N°178/2002](#) s'applique à toutes les étapes de la chaîne alimentaire et fixe des responsabilités partagées aux exploitants du secteur alimentaire et aux autorités compétentes des Etats membres. La responsabilité primaire de la qualité sanitaire des produits mis sur le marché incombe aux opérateurs (article 17.1). Les autorités compétentes vérifient quant à elles l'application de la réglementation et le respect par les exploitants des prescriptions applicables à toutes les étapes de la production, de la transformation et de la distribution (article 17.2). Selon l'article 34 de ce règlement, la responsabilité de détecter des émergences et de nouveaux contaminants incombe aux Etats membres. Aussi, les autorités compétentes françaises programment chaque année des plans de surveillance, orientés vers les filières de production et les aliments les plus à risque pour le consommateur ([rapport PNCOPA 2021-2025](#)).

La finalité étant d'appliquer des mesures de gestion adaptées aux risques alimentaires identifiés, ces plans de surveillance ont donc pour objectifs dans le cadre de cette saisine de :

- surveiller les niveaux de contamination (d'amines biogènes, par exemple) des productions et de détecter leurs éventuelles évolutions (ici les niveaux de contamination en amines biogènes des poissons selon l'espèce et la provenance géographique) ;
- détecter de nouveaux contaminants et améliorer la connaissance scientifique vis-à-vis de dangers émergents (matrices et facteurs de risque concernés) ;
- estimer l'exposition du consommateur depuis la production jusqu'à la mise sur le marché des espèces de poissons présentant un risque particulier de développement d'histamine.

Des critères microbiologiques, définis par le règlement (CE) [N°2073/2005](#) modifié, s'appliquent aux analyses officielles réalisées dans le cadre de ces plans de surveillance pour vérifier la sécurité sanitaire des lots de produits mis sur le marché. L'histamine est la seule amine biogène visée par ce règlement via un critère de sécurité (1.26) qui cible les espèces de poissons associées à une grande quantité d'histidine (Tableau 1). La concentration en histamine ne doit pas dépasser 200 mg/kg. Un critère de sécurité a été ajouté pour les sauces de poisson produites par fermentation à base de produits de la pêche (M = 400 mg/kg). Dans ce contexte, la définitions du terme « lot¹ » et « échantillon représentatif² » est à considérer.

¹ « Lot : un groupe ou une série de produits identifiables obtenus par un procédé donné dans des conditions pratiquement identiques et produits dans un endroit donné et au cours d'une période de production déterminée » (règlement (CE) N°2073/2005 modifié, art. 2, point e).

² « Échantillon représentatif : un échantillon dans lequel on retrouve les caractéristiques du lot d'où il provient. C'est notamment le cas lorsque chacun des individus ou des prélèvements élémentaires à choisir dans le lot a la même probabilité de figurer dans l'échantillon » (règlement (CE) N°2073/2005 modifié, art. 2, point k).

Tableau 1 : Critères microbiologiques de sécurité du règlement (CE) N°2073/2005 modifié, concernant la présence d'histamine dans les denrées alimentaires

Catégorie de denrées alimentaires	Plan d'échantillonnage		Limites		Méthode d'analyse de référence	Stade d'application du critère
	n	c	m	M		
1.26 Produits de la pêche fabriqués à partir d'espèces de poissons associées à une grande quantité d'histidine	9*	2	100 mg/kg	200 mg/kg	EN ISO 19343	Produits mis sur le marché pendant leur durée de conservation
1.27 Produits de la pêche – à l'exception des produits appartenant à la catégorie de denrées alimentaires 1.27 bis – ayant subi un traitement de maturation aux enzymes dans la saumure, fabriqués à partir d'espèces de poissons associées à une grande quantité d'histidine	9*	2	200 mg/kg	400 mg/kg	EN ISO 19343	Produits mis sur le marché pendant leur durée de conservation
1.27 bis Sauce de poisson produite par fermentation de produits de la pêche	1	0	400 mg/kg		EN ISO 19343	Produits mis sur le marché pendant leur durée de conservation

(* : la note [18] du règlement (CE) N°2073/2005 modifié précise que « des échantillons uniques peuvent être prélevés au niveau de la vente de détail ».)

Dans ce contexte réglementaire et pour répondre à ces objectifs, la DGAL programme chaque année un plan de surveillance de l'histamine (et autres amines biogènes) dans les produits de la pêche mis sur le marché. Conformément à la note 18 du règlement (CE) N°2073/2005 modifié applicable aux critères microbiologiques 1.26 et 1.27 (Tableau 1), un seul échantillon peut être analysé par lot de produits ciblés. Le nombre de lots échantillonnés et la nature précise des produits ciblés reste à la convenance de l'Etat membre, sous réserve d'argumenter le plan selon une approche basée sur le risque.

- Modalités des plans de surveillance officiels (2005-2019)

L'autorité compétente française dispose aujourd'hui de données de surveillance officielle, acquises sur une quinzaine d'année. Durant cette période de 2005 à 2019, la stratégie d'échantillonnage a évolué au regard des résultats obtenus par les plans annuels successifs et des connaissances scientifiques.

Les plans mis en œuvre entre 2005 et 2009 ont ciblé une large diversité de matrices. Malgré un manque de précision dans la formulation des modalités de mise en œuvre des plans et plus particulièrement des prélèvements à réaliser, cette approche exploratoire a permis d'acquérir de précieuses données préliminaires. Cinq grandes catégories de produits de la pêche ont été ciblées : les produits crus réfrigérés, les produits traiteurs réfrigérés, les produits de sauriserie réfrigérés, les produits en conserve et les poissons frais surgelés. Les espèces de poissons à échantillonner étaient définies dans l'annexe I du règlement (CE) N°2073/2005 modifié, à savoir les « espèces de poissons associées à une grande quantité d'histidine et donc présentant un risque particulier de développement d'histamine » (Afssa, 2009).

L'augmentation du nombre de foyers rapportés par la Déclaration Obligatoire (DO) des Toxi-Infections Alimentaires Collectives (TIAC) en lien avec l'histamine, constaté entre 2000 et 2007 par l'Institut de veille sanitaire (aujourd'hui Santé publique France), a motivé une analyse approfondie des données acquises durant cette première période et a engendré un ajustement des modalités de surveillance. A partir de 2010, la stratégie d'échantillonnage a évolué afin de mieux caractériser l'exposition des consommateurs. Les modalités ont été précisées pour concentrer les efforts de surveillance d'une part, sur les produits considérés comme les plus à

risque au regard des plans précédents, et d'autre part, sur les produits les plus consommés. Dans cette logique et malgré sa non inclusion dans la liste des espèces de poissons à forte teneur en histidine, le saumon frais réfrigéré a été intégré dans les matrices à prélever à partir du plan 2009-2010, ce produit étant largement consommé par la population française (Afssa, 2009).

L'Anses a été saisie par la DGAL en octobre 2010 pour clarifier la définition des « produits de la pêche ayant subi un traitement de maturation aux enzymes dans la saumure », ciblés par le critère 1.27 du règlement (CE) N°2073/2005 modifié et *a priori* à maintenir dans le plan d'échantillonnage. Cependant, l'estimation du risque relatif (RR) de contamination des différents produits ciblés par les plans de surveillance a révélé un RR des produits crus réfrigérés au moins quatre fois supérieur à chacune des autres catégories de produits (Guillier et al., 2011). Ainsi, les conserves et les poissons frais surgelés ont été exclus des catégories de produits ciblés par le plan d'échantillonnage à partir de 2015. A partir de 2017, seule la catégorie des poissons réfrigérés a été ciblée. Il faut cependant noter que les échantillons prélevés à l'état réfrigéré lors des plans 2016-2019 ont pu subir une congélation préalablement à leur prélèvement (Lailler et al., 2021).

Les niveaux moyens de contamination en histamine des différentes catégories de poissons frais prélevés lors des plans 2010 à 2012 étaient faibles pour le hareng, maquereau, sardine, saumon et thon et respectivement estimés à 0,01, 0,76, 0,01, 0,18 et 0,15 mg/kg. Cependant, en raison des faibles effectifs prélevés au sein de chaque catégorie de produits et espèces de poissons, l'incertitude associée à ces estimations ne permettait pas de comparer les résultats obtenus entre les années. Ces effectifs étaient encore plus faibles en 2015 (Guillier et al., 2016). Après 2015, il a donc été jugé préférable de cibler une seule espèce de poissons par plan annuel pour préserver la puissance statistique et pouvoir conclure à d'éventuelles évolutions de l'exposition des consommateurs à l'histamine par consommation de poissons frais en France. En parallèle de cette approche, un échantillonnage annuel d'environ 150 prélèvements de thon réfrigéré a été maintenu, considérant cette matrice comme la plus contributrice à l'exposition du consommateur, au regard de la probabilité de dépassement des seuils réglementaires fixés pour l'histamine (Guillier et al., 2016).

Tableau 2. Modalités des plans de surveillance de l'histamine (et autres amines biogènes) mis en œuvre entre 2016 et 2019, ciblant différentes espèces de poissons au stade de la distribution (Lailler et al., 2021)

Année	Régions	Espèces ciblées	Analyte(s)	Echantillons effectivement prélevés/prescrits
2016	13 régions métropolitaines + 5 départements et régions d'outre-mer (DROM)	multi-espèces à niveau élevé en histidine	Histamine Putrescine	300/300 (thon : 71, maquereau : 67, sardine : 66, autres poissons : 36, produit de sauriserie : 40, produit à maturation enzymatique : 10, sauce de poissons : 10)
2017	13 régions + 5 DROM	thon cru réfrigéré	Cadavérine Tyramine	327/330
2018	13 régions 6 régions*	maquereau cru réfrigéré thon réfrigéré suite TIAC de 2017		328/330 156/160
2019	13 régions 6 régions*	Clupeidae frais (sardines, sprats, harengs) thon réfrigéré suite TIAC de 2017	Histamine Putrescine Cadavérine Tyramine Spermine Spermidine	332/330 146/160

* : il s'agit des 6 régions les plus consommatrices de thon (Source : FranceAgriMer d'après Kantar Worldpanel données 2016).

Les analyses réalisées par Guillier et collaborateurs (2016) ont montré une très faible influence des facteurs « saisonnalité des consommations » et « régions françaises d'origine du prélèvement ». Cependant, les auteurs ont recommandé de maintenir une stratégie d'échantillonnage représentative de l'exposition des consommateurs pour les plans suivants. Le tableau 2 décrit les modalités des plans de surveillance réalisés entre 2016 et 2019.

- Résultats des plans de surveillance officiels (2016-2019)

Les taux de non-conformité observés lors des plans réalisés entre 2016 et 2019 étaient très faibles et compris entre 0% (en 2016) et 2,13% (en 2018). Le tableau 3 présente les concentrations en histamine non conformes par rapport au seuil réglementaire de 200 mg/kg (Lailler et al., 2021).

Tableau 3 : Non conformités observées dans le cadre des plans de surveillance réalisés entre 2016 et 2019

Année	Matrice	N	Nombre de NC*	Taux de NC (%)	IC _{95%} (%)	Concentrations observées (mg.kg ⁻¹)
2016	multi espèces	293	0	/	/	/
2017	Thon	320	6	1,83	0,84-3,94	980, 950, 451, 240, 240, 227
2018	Thon	156	3	1,92	0,65-5,50	2700, 460 et 244
	Maquereau	328	7	2,13	1,04-4,34	1168, 1105, 970, 515, 351, 324, 210
2019	Thon	146	1	0,68	0,12-3,78	765
	Sardine	328	3	0,90	0,31-2,62	538, 404 et 207

*NC : Non-conformités

3.1.2 Données épidémiologiques

Trois sources de données épidémiologiques ont été exploitées afin de déterminer les espèces de poissons et les modes de conservation les plus importants à considérer dans le cadre de la maîtrise des risques liés à l'histamine dans les poissons :

- la première source de données a été fournie par les Centres Antipoison (CAP) et a été analysée par le Groupe de Travail (GT) « Vigilance des Toxines Naturelles » de l'Anses (cf. Annexe 2) ;
- la deuxième source est celle des données de la déclaration obligatoire des Toxi-Infections Alimentaires Collectives (TIAC) fournie par Santé publique France. L'analyse de ces données porte sur la période 2006-2018 et vient compléter celle réalisée pour la période 2006-2015 par le GT « Attribution des Sources » (Anses, 2018) ;
- la troisième source est celle des données d'alertes collectées par la Mission des Urgences Sanitaires (MUS).

- Données des Centres Antipoison (CAP)

Le GT « Vigilance des Toxines Naturelles » a recensé les données concernant les intoxications à l'histamine relevées par les CAP de France de l'année 2012 à 2021. Au total, 2290 dossiers d'intoxications relatives aux poissons, issus de la base de données ont été consultés, pour finalement sélectionner 173 dossiers sur la base de la nature des symptômes rapportés. Les dossiers non retenus comprenaient des cas d'envenimation, d'autres syndromes d'intoxication (ciguatera, térodotoxisme, etc.) et des cas d'hypervitaminose A déclenchés après consommation de foie de thon et autres gros poissons (Schmitt et al., 2020).

Au total, les intoxications relevées dans les 173 dossiers concernaient 543 patients. Moins de la moitié (47,4%) concernaient des cas individuels et l'intoxication collective la plus importante a impliqué 200 enfants en restauration collective (Figure 1).

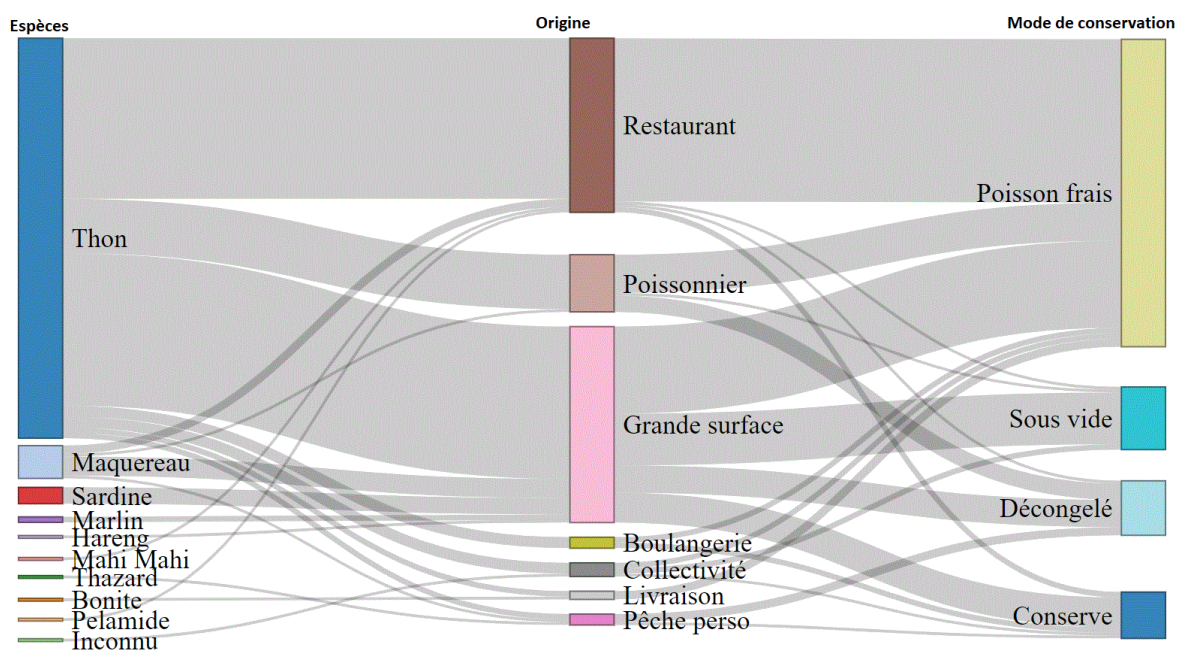


Figure 1. Répartition des 173 dossiers de signalements impliquant l'histamine entre 2012 et 2021 fournis par les centres antipoison

L'origine des cas d'intoxication histaminique est majoritairement la consommation de poisson en restauration commerciale ou de préparation familiale de poisson provenant de grandes et moyennes surfaces (respectivement 42,2% et 41,6% des dossiers). Le thon est impliqué dans 85% des dossiers. Le mode de conservation des poissons majoritaire dans les dossiers est le poisson frais (65% des dossiers).

La Figure 2 représente la répartition des symptômes présentés par les patients. Les deux principaux symptômes (flush et urticaire) sont caractéristiques des intoxications à l'histamine. Dans leur ensemble, les symptômes sont peu graves (avec huit patients sur 388 hospitalisés dont deux avec collapsus). La fréquence et la nature des symptômes identifiés dans les dossiers fournis par les CAP sont similaires à ceux rapportés lors des investigations épidémiologiques conduites pour des toxi-infections antérieures (Demoncheaux et al., 2012; Velut et al., 2019).

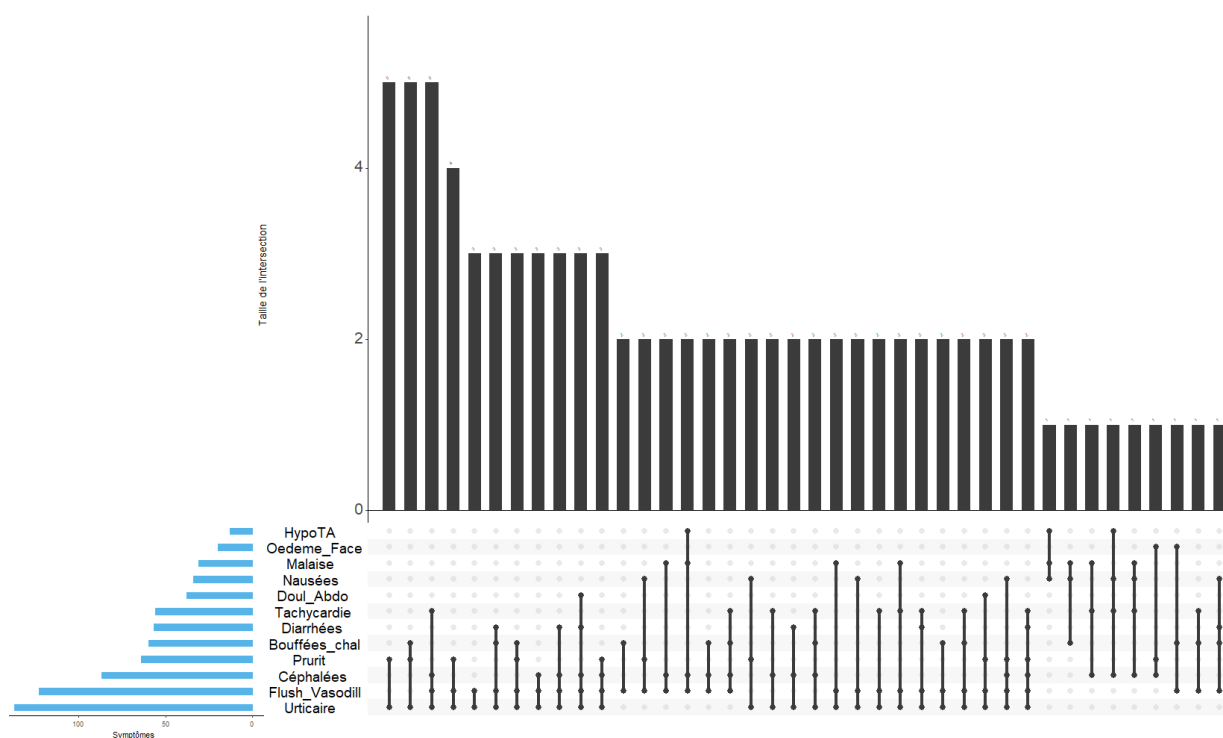


Figure 2. Répartition des symptômes enregistrés dans les 173 dossiers des centres antipoison entre 2012 et 2021. Les combinaisons de symptômes sont classées par ordre d'occurrence ; les points indiquent les symptômes partagés.

Une bonne évolution des symptômes a été observée pour la totalité des 543 patients. La durée moyenne des signes est de 3,4 heures avec un minimum de 50 minutes et un maximum de 72 heures pour constater une guérison complète. Le traitement classique repose sur les antihistaminiques : 88,5% des patients en ont reçu ; les autres sont des patients pour lesquels les symptômes avaient disparu rapidement sans besoin de traitement médicamenteux.

- Données de la Déclaration Obligatoire (DO) des TIAC

L'analyse a porté sur les TIAC à agent confirmé. L'intégration des données de 2016 à 2018 permet d'inclure 38 TIAC supplémentaires à celles fournies par le GT « Attribution des Sources » qui avait colligé celles survenues entre 2006 et 2015. Ainsi, pour la période 2006-2018, les TIAC à histamine pour lesquelles l'aliment a pu être identifié sont au nombre de 139. Sur cette période, les poissons sont à l'origine de 88% de ces TIAC, les plats composites (raviolis, moussaka, salade composée, plats cuisinés) sont à l'origine de 8 % (Figure 3). Parmi les ingrédients de ces plats composites, des poissons ont probablement été à l'origine de la TIAC (cari de thon et salade de thon). Le thon à lui seul représente 80% des TIAC.

Certains produits fermentés (emmental et saucissons secs) sont impliqués dans 4% des TIAC. Les TIAC à histamine sont observées majoritairement en restauration commerciale (50%) et collective (33%). La restauration familiale est impliquée dans 13% des TIAC.

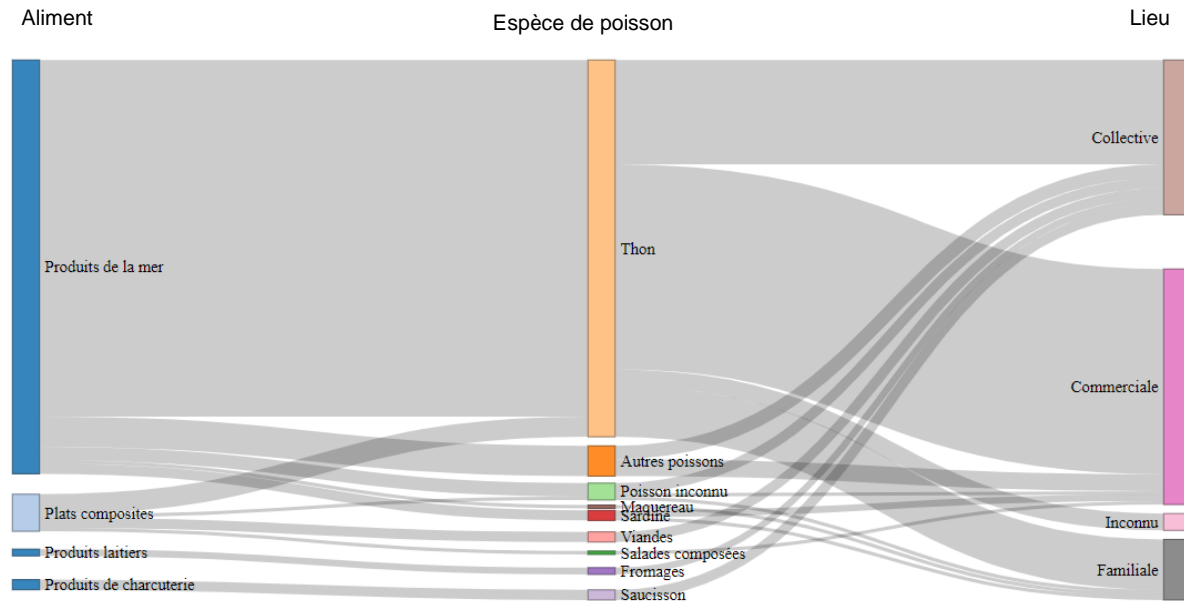


Figure 3. Répartition des TIAC à l'histamine collectées par la DO TIAC avec aliment confirmé (N=139) selon l'aliment et le lieu de survenue de la TIAC pour la période 2006-2018

Les données collectées par la DO TIAC ne permettent pas d'identifier les maillons de la chaîne alimentaire (production primaire, transformation, préparation/consommation), les circuits de production (familiaux, fermiers/artisanaux, industriels) et les types de défaillances à l'origine des TIAC. Les investigations épidémiologiques sur certaines TIAC montrent que l'identification des causes de la présence de concentrations élevées d'histamine n'est pas toujours aisée (Demoncheaux et al., 2012; Velut et al., 2019). Deux facteurs pourraient expliquer ces concentrations élevées en histamine : la perte de maîtrise de la température (rupture de la chaîne du froid) (Mercogliano and Santonicola, 2019), ou la croissance de bactéries psychrotrophes dans des produits respectant les températures de conservation (Velut et al., 2019). La définition sur des bases scientifiques (challenge-tests, test de vieillissement, microbiologie prévisionnelle) de la durée de vie microbiologique des poissons frais et son respect par les consommateurs permettent de contrôler le risque associé à ces bactéries psychrotrophes (Emborg and Dalgaard, 2006, 2008).

- Données des alertes de la MUS

Une extraction de la base de données des alertes de la Mission des Urgences Sanitaires de la DGAL concernant l'histamine a été réalisée pour la période 2015-2019. Cette extraction comporte 197 alertes parmi les 5837 de la base, soit 3,3%. Parmi ces alertes, seules quatre ne concernent pas les poissons (une alerte porte sur un produit de salaison sèche et trois sur des fromages à pâte pressée cuite).

Les autocontrôles sont majoritairement (63%) à l'origine de ces alertes (Figure 4A). Les contrôles officiels et les PS/PC réalisés par la DGAL ou la DGCCRF sont à l'origine de 21% des alertes. Les plaintes de consommateurs ou les alertes suivant la survenue de cas cliniques représentent 15%. Parmi les 193 alertes concernant les produits de la pêche, 77% des produits concernés sont des produits frais. Parmi les alertes sur les produits de la pêche, 32% concernent des produits fabriqués en dehors de la France et concernent essentiellement le thon (Figure 4B).

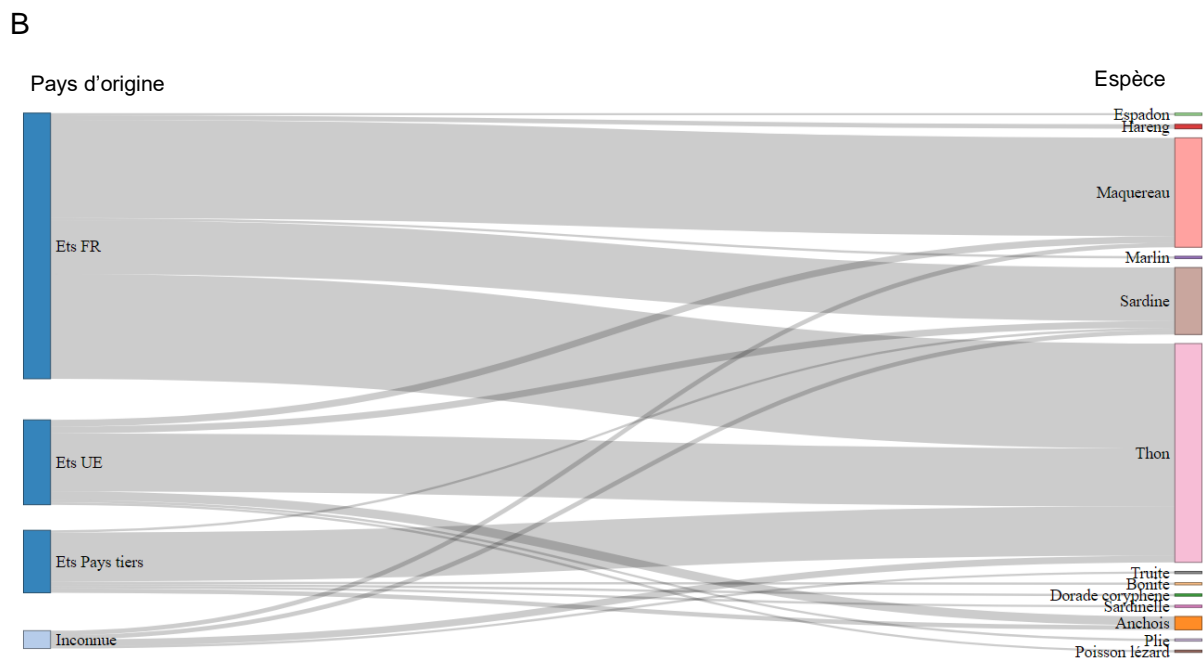
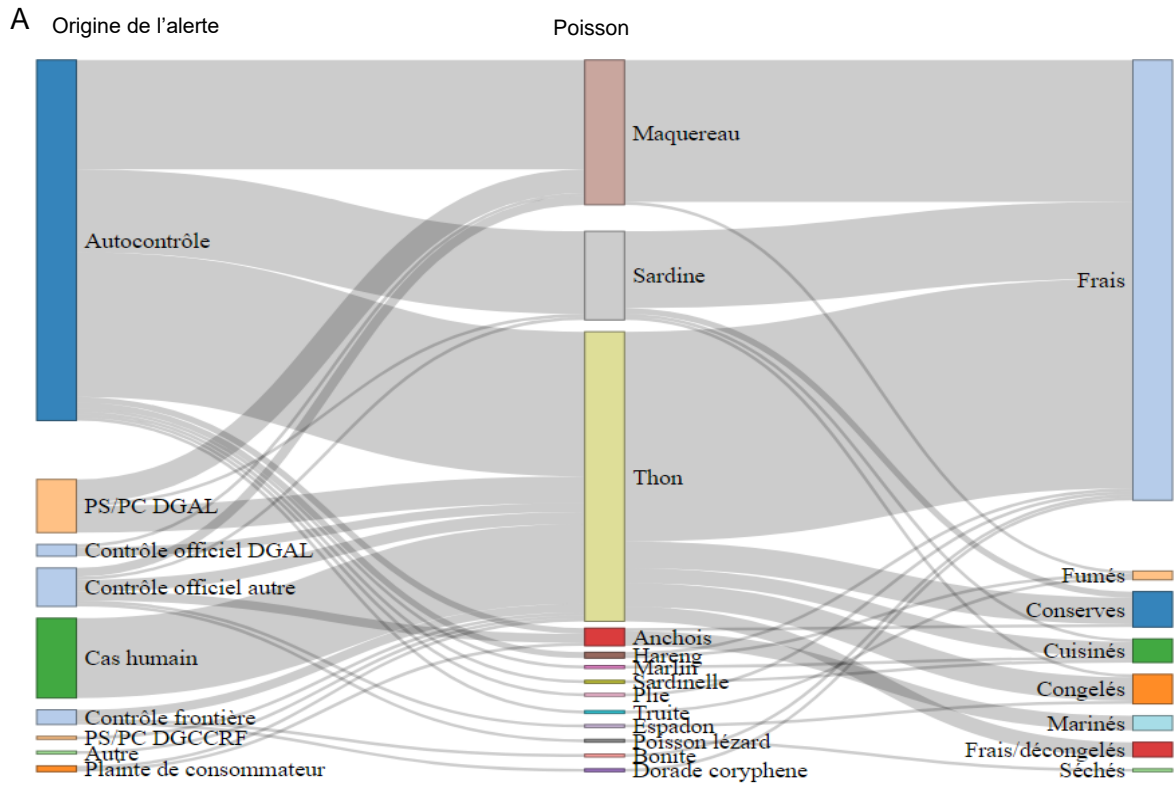


Figure 4. Répartition des alertes concernant l'histamine dans les produits de la mer (N=193) selon l'origine de l'alerte, les espèces de poisson et le type de produit (A) et selon les pays d'origine des poissons (B) pour la période 2015-2019

- Analyse des séries temporelles pour les données épidémiologiques

Une analyse en série temporelle des trois systèmes de surveillance a été réalisée. Une décomposition des trois séries chronologiques a permis de montrer que la composante de tendance et la composante saisonnière (mois) n'étaient pas significatives. L'annexe 3 présente le détail des trois analyses.

3.1.3 Recommandations pour les plans de surveillance

L'analyse des trois sources de données (Centres Antipoison CAP, Déclaration Obligatoire DO, alertes de la Mission des Urgences Sanitaires MUS) a permis de confirmer la pertinence des espèces de poissons (thon, sardine et maquereau) et du type de produits surveillés par les professionnels et lors des plans de surveillance officiels.

L'analyse des informations épidémiologiques ne permet souvent pas de définir le facteur à l'origine des cas. La perte de maîtrise de la température semble toutefois le facteur de risque le plus important. Aucun effet de la saisonnalité n'a été observé, la surveillance devrait donc s'appliquer sur l'ensemble de l'année civile. Afin d'optimiser l'information apportée par l'investigation des TIAC ou par les signalements aux CAP et d'identifier les facteurs les plus contributifs à l'origine de ces épidémies, il est recommandé d'adapter les items utilisés pour recueillir l'information (nomenclature des aliments, types de défaillances à l'origine de la contamination) dans les formulaires utilisés lors des investigations (Anses, 2018). Le CES BIORISK rappelle l'importance du recueil de ces données dans la perspective de l'évaluation du risque et l'optimisation de l'attribution des sources.

Dans le cadre des plans de surveillance, une attention particulière doit être apportée à la qualité des données collectées lors des prélèvements notamment concernant l'historique de congélation du produit afin de distinguer les poissons frais de ceux qui ont été congelés.

3.2 Zones à prélever sur les poissons

3.2.1 Ecologie microbienne des poissons vivants

La production d'histamine est liée à la présence d'une histidine décarboxylase. De nombreuses espèces bactériennes possèdent le gène de cette enzyme. Les principaux genres impliqués dans les intoxications histaminiques sont les genres *Hafnia*, *Morganella*, *Photobacterium*, *Citrobacter*, *Aeromonas*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Clostridium*, *Vibrio*, *Pseudomonas* et *Enterobacter* (EFSA, 2015).

La nature et les niveaux de contamination bactérienne diffèrent en fonction des organes considérés, des espèces de poissons, de l'état sanitaire des animaux et de leur environnement de vie (Legrand et al., 2020; Vatsos, 2017).

La peau des poissons vivants présente des niveaux de contamination bactérienne compris entre 10^2 et 10^4 ufc/cm² (Austin, 2006). Ces faibles niveaux de contamination s'expliquent par le rôle protecteur du mucus présent à la surface de la peau (Gomez et al., 2013; Legrand et al., 2020). Les genres *Acinetobacter*, *Alcaligenes*, *Photobacterium*, *Pseudoalteromonas*, *Pseudomonas* et *Vibrio* sont fréquemment retrouvés sur la peau et le mucus des poissons marins (Austin, 2006; Larsen, 2014). Un changement important et rapide de la composition du microbiote à la surface des poissons est observé après un stockage au froid (Gennari and

Tomaselli, 1988; Valdenegro-Vega et al., 2013). Ces changements ne sont *a priori* pas spécifiques des bactéries histaminogènes.

Les branchies présentent des niveaux de contamination bactérienne plus élevés que sur la peau, de l'ordre de 10^6 ufc/cm². La flore bactérienne des branchies est moins diversifiée que celle retrouvée sur la peau et le mucus (Larsen, 2014). Les principaux genres bactériens retrouvés sont *Photobacterium*, *Pseudoalteromonas* et *Vibrio* (Larsen, 2014).

Comme attendu, les niveaux de contamination bactérienne dans le tube digestif des poissons sont plus élevés que sur la peau ou les branchies et sont de l'ordre de 10^8 ufc/g (Austin, 2006). Les genres *Ralstonia*, *Brevinema*, *Aliivibrio*, *Vibrio*, *Pseudoalteromonas* et *Photobacterium* sont parmi les plus représentés dans les études du microbiote digestif des poissons (Austin, 2006; Legrand et al., 2021).

Ces listes de genres bactériens ne sont pas exhaustives. D'autres genres d'intérêt pour la production d'histamine comme *Morganella*, *Pantoea*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Bacillus* ou *Clostridium* ont pu être identifiés dans les études du microbiote des poissons (Austin, 2006; Legrand et al., 2021).

Une recherche bibliographique n'a pas permis de trouver des travaux rattachant la production d'histamine à la présence de parasites. Les parasites des poissons (anisakis le plus fréquent, botriocephale, douves hépatiques orientales...) ne libèrent pas d'histamine.

Les études portant sur la diversité des espèces bactériennes du poisson sont peu nombreuses car les recherches sont le plus souvent orientées sur les bactéries pathogènes du poisson ou celles pathogènes pour l'Homme et véhiculées par le poisson. Le thon qui est le plus impliqué dans les toxi-infections alimentaires à histamine n'est pas plus étudié que les autres poissons. De plus, les publications se focalisent en général sur un genre (*Vibrio* par exemple) ou sur une espèce. Enfin, comme les micro-organismes sont, dans la plupart des travaux, identifiés après isolement sur les milieux de culture plutôt qu'à partir de l'ADN bactérien total extrait des microbiotes, certaines espèces ne sont probablement pas détectées ou identifiées. Cependant, il ressort des études que la flore histaminogène du poisson est très diversifiée, qu'elle fait partie des différents microbiotes du poisson (peau, branchies, tube digestif...) et que par conséquent, il est difficile de déterminer quelles sont les zones les plus à risque chez cet animal.

3.2.2 Facteurs de risque de la contamination microbiologique de la chair de poisson

Les principales bactéries responsables de la formation d'histamine sont toutes communément présentes dans l'eau salée et dans son environnement et, comme expliqué précédemment, elles sont présentes naturellement sur la peau, les branchies et dans l'intestin des poissons vivants. La qualité microbiologique des poissons dépend des bonnes pratiques appliquées lors de la transformation primaire du poisson (Visciano et al., 2014). Suivant les espèces, elle est influencée par les conditions de capture, de l'abattage, de la saignée, de l'éviscération, du lavage et du filetage (Borderías and Sánchez-Alonso, 2011).

- Capture

Les poissons pêchés au chalut portent des charges microbiennes plus élevées que les poissons pêchés à la ligne, en raison de la contamination par brassage des boues et de la contamination par les intestins due à la pression des poissons dans le filet. De plus, la pêche

avec filets peut entraîner des lésions de la peau et par conséquent la contamination des chairs par des micro-organismes (Borderías and Sánchez-Alonso, 2011).

- Eviscération et filetage des poissons

Suivant les précautions apportées à l'éviscération, la chair se trouvant à proximité de l'ouverture ventrale sera plus ou moins contaminée par des bactéries notamment celles histaminogènes. Le rinçage des poissons est par la suite souvent effectué pour retirer les contaminations visibles provenant du tube digestif (Teklemariam et al., 2015). Cependant, la chair du poisson peut être contaminée même si le poisson n'est pas éviscéré. En effet, suite à des réactions autolytiques qui interviennent sur des poissons non éviscérés (Borderías and Sánchez-Alonso, 2011), la barrière digestive des poissons peut perdre de son efficacité et permettre ainsi l'accessibilité aux muscles des bactéries du tube digestif. Plusieurs études rapportent une plus forte contamination en histamine des poissons quand ils sont préparés à partir de poissons non éviscérés qu'à partir de poissons éviscérés (Erkan and Özden, 2008; Kim et al., 1999; Lokuruka and Regenstein, 2007; Papadopoulos et al., 2003). Ainsi, un retard d'éviscération peut augmenter la formation d'histamine pendant la transformation et le stockage ultérieurs (Pons-Sánchez-Cascado et al., 2003). Avec l'éviscération, le retrait des branchies peut réduire le nombre de bactéries productrices d'histamine (Fletcher and Albert, 2010).

Le filetage consiste à séparer les muscles de la carcasse (tête et axe vertébral). Le respect des bonnes pratiques d'hygiène par les opérateurs et l'hygiène des équipements sont importants pour prévenir la contamination bactérienne des produits finis (Ngoc et al., 2020; Vidaček and Bugge, 2016).

- Conclusion concernant les étapes du procédé

Les différentes étapes du procédé de fabrication peuvent toutes être à l'origine de la contamination microbienne de la chair des poissons. On peut toutefois avancer que les parties les plus contaminées en termes de quantité de bactéries sont plus à risque que les autres. Le tube digestif étant pourvoyeur d'une quantité très importante de bactéries, l'éviscération des poissons pourra être une opération très contaminante.

3.2.3 Hétérogénéité de la contamination en fonction de la partie du poisson considérée

Plusieurs études ont exploré la variabilité de la contamination en histamine entre les différentes parties de poissons. Dans une étude conduite sur les maquereaux conservés à 11°C pendant une journée, il a été montré que les niveaux de contamination en histamine de la zone proche de la peau étaient plus élevés que celles des zones proches de la fente d'éviscération (Lokuruka and Regenstein, 2007).

Une étude réalisée sur plus de 30 thons entiers prélevés chez différents transformateurs (Kalubowila et al., 2015) a mis en évidence l'importance de la localisation des prélèvements de muscle. Les niveaux de contamination pour les prélèvements sous la nageoire pectorale étaient similaires à ceux mesurés près de la zone ventrale. Les niveaux en histamine pour des prélèvements réalisés près de la queue étaient significativement plus faibles. Une autre étude a mis en évidence une contamination plus élevée en histamine au niveau de la nageoire

pectorale de thon par rapport aux zones plus proches de la queue (Šimat, 2011). Ces études confirment les travaux du Laboratoire National de Référence (LNR) « Histamine » (données non publiées) qui a observé sur des lots de thons, des niveaux faibles voire une absence d'histamine pour la queue de ces poissons alors que les muscles prélevés sur les parties dorsales et ventrales présentaient des niveaux élevés d'histamine.

Après conservation à température ambiante, il a été montré que la contamination en histamine est significativement plus élevée dans les muscles bruns de maquereaux que dans les muscles blancs (Wendakoon et al., 1990). Une étude expérimentale réalisée avec des muscles de thons inoculés en surface avec des espèces bactériennes histaminogènes a mis en évidence de forts gradients de contamination. Après 72 heures, la concentration en histamine est significativement plus faible en profondeur (> 0,5 cm) qu'en surface (Tao et al., 2009). La présence d'histamine en profondeur est expliquée par la diffusion de la molécule.

Après 4 jours de conservation à 10°C, il a été montré que les niveaux d'histamine dans le muscle de maquereau étaient plus élevés dans la couche externe (< 1 mm sous la peau) que dans la couche interne (> 5 mm de la peau) (Morii et al., 1988).

3.2.4 Recommandations pour les prélèvements

L'analyse bibliographique sur l'hétérogénéité de la contamination du muscle indique que la queue n'est pas une zone pertinente pour réaliser les prélèvements. Pour les poissons de grande taille, les prélèvements devraient être effectués en superficie des zones connues comme étant souvent les plus contaminées : en surface des muscles, à proximité des zones de coupes, sur les zones en contact avec les viscères.

Compte-tenu de l'état des connaissances, il est difficile de définir l'épaisseur des prélèvements de surface. La réalisation d'une étude technique permettrait de valider les méthodes de prélèvement des muscles, la profondeur des prélèvements et les points de repères anatomiques.

3.3 Pertinence des plans mis en place par les professionnels pour les autocontrôles

3.3.1 Autocontrôles et plan de maîtrise sanitaire

Les exploitants doivent mettre en place, appliquer et maintenir une ou plusieurs procédures permanentes fondées sur les principes HACCP, selon l'article 4 du règlement (CE) N°852/2004. Ces procédures doivent inclure une veille scientifique et sanitaire à l'égard des nouveaux dangers à considérer dans les plans de maîtrise sanitaire. Les autocontrôles réalisés par les professionnels ont donc pour objectifs de :

- vérifier l'efficacité des mesures de maîtrise mises en place ;
- garantir le respect de la réglementation en vigueur relative à la qualité des denrées alimentaires mises sur le marché (tests libératoires) ;
- suivre les tendances et détecter les potentielles dérives pour anticiper d'éventuelles pertes de maîtrise, vis-à-vis des dangers connus ou émergents.

Le choix du plan d'échantillonnage doit mettre en balance les performances statistiques du plan retenu par les professionnels, les conséquences en termes de risque pour le consommateur, les coûts analytiques et les coûts des mesures de gestion. En particulier, l'évaluation de la

performance statistique du plan doit permettre de s'assurer que ce dernier respecte les exigences fixées dans le plan de maîtrise sanitaire (respect du critère microbiologique - réglementaire, exigence client, interne et/ou détection de dérives) pour des niveaux de confiance et de performance donnés. Dans ce contexte, il n'est pas possible de recommander la proportion des lots à analyser car elle relève de l'objectif des autocontrôles.

La méthode permettant d'évaluer la performance du plan d'échantillonnage mis en place dépend de l'objectif du plan préalablement identifié (validation, vérification, surveillance). Dans tous les cas, elle se base sur la valorisation des résultats d'autocontrôles par des analyses statistiques.

Dans le cadre de la validation, la réalisation de courbes d'efficacité pour différentes tailles d'échantillons et différents nombres maximums de non-conformités permet de définir le degré de sécurité que l'opérateur souhaite obtenir (Afssa, 2008).

Dans le cadre d'une surveillance, les cartes de contrôle³, cumulatives ou non, sont des outils utilisables en temps réel qui ont pour objectif de déclencher la mise en place d'actions correctives, y compris le renforcement des analyses, avant que le procédé de fabrication ne soit plus maîtrisé. Dans ce contexte, l'analyse des données consiste à vérifier que la carte de contrôle en place permet de détecter un dérèglement aussi vite qu'attendu. Les cartes de contrôle sont adaptées lorsque les paramètres sont quantifiables. Une surveillance sur les concentrations d'histamine retrouvées pourrait être un outil de surveillance pertinent (au-delà du simple respect des valeurs m et M).

Pour la vérification, c'est l'accumulation des résultats qui permet d'augmenter la confiance dans la représentativité des analyses et la robustesse des résultats. Dans ce contexte, la fréquence d'analyse est déterminante. Les analyses de tendance sur un historique d'autocontrôles permettent également d'évaluer *a posteriori* si une dérive significative de la situation sanitaire a eu lieu.

Quel que soit l'objectif de la surveillance, l'échantillonnage au sein du lot doit être représentatif des poissons constituant le lot. Il est également rappelé que l'échantillonnage du critère microbiologique s'applique à toute taille de lot¹.

Dans le cadre de l'application du critère microbiologique du règlement (CE) N°2073/2005, le CES BIORISK émet les recommandations pour la constitution des neuf prélèvements de 50 g (taille minimale de prélèvement) :

- thon et autres poissons de grande taille : selon les recommandations de l'AOAC⁴ sur l'échantillonnage des poissons de grandes tailles (AOAC, 1996), 3 poissons par lot et 3 zones par poisson (zones à préciser lors de l'étude technique) ;
- poissons de taille moyenne (comme le maquereau) : 9 poissons (1 poisson pour 1 prélèvement) ;
- poissons de petite taille (comme les sardines) : 18 poissons (2 poissons pour 1 prélèvement).

³ « Les cartes de contrôle permettent de suivre l'évolution de la qualité microbiologique d'un procédé. Ces cartes se présentent traditionnellement sous forme de graphiques sur lesquels sont reportés chronologiquement les paramètres surveillés (contamination microbienne, dans notre cas) lors de chaque contrôle. On y fait généralement apparaître le niveau cible du paramètre surveillé et des limites de contrôle qui permettent de mettre en évidence une perte de maîtrise du procédé lorsque le paramètre se retrouve au-delà des limites. » (Afssa, 2008. Recommandations pour l'élaboration de critères microbiologiques d'hygiène des procédés.

⁴ AOAC = Association des chimistes agricoles ou Association of Official Agricultural Chemists

3.3.2 Utilisation de méthodes alternatives

La méthode de référence du règlement européen concernant les critères microbiologiques (règlement (CE) N°2073/2005 modifié par le règlement (UE) 2019/229) est la méthode HPLC⁵ décrite dans la norme NF EN ISO 19343 (ISO, 2017), utilisable pour les contrôles officiels et les autocontrôles. Elle permet de quantifier plusieurs amines biogènes : l'histamine, la tyramine, la tryptamine, la cadavérine, la putrescine, la spermine et la spermidine.

Historiquement, une méthode alternative fondée sur la chromatographie sur couche mince permettait d'obtenir des données semi quantitatives (Dalgaard et al., 2008). Dans le secteur industriel, les autocontrôles peuvent être réalisés à l'aide de tests rapides. On retrouve des kits basés sur la méthode ELISA, sur la conversion enzymatique de l'histamine par une histamine déhydrogénase et sur l'immuno-chromatographie (Podeur, 2014).

Ces méthodes peuvent être intéressantes dans le cadre des autocontrôles pour la réalisation d'analyses de première intention. Il est toutefois essentiel de vérifier que ces méthodes ont fait l'objet d'études afin de déterminer la fiabilité de ces kits. Il est également important que les laboratoires appliquant ces tests participent régulièrement à des essais inter-laboratoires d'aptitude pour vérifier la bonne mise en œuvre des méthodes qu'ils utilisent. Il est important de préciser que les résultats positifs obtenus avec ces méthodes rapides (la limite de détection de la méthode devant être inférieure à *m*) doivent être confirmés par une analyse quantitative avec la méthode de référence. Le CES BIORISK recommande que ces méthodes rapides fassent l'objet d'une validation par des organismes impliqués dans la validation de méthode.

3.3.3 Regroupement des prélèvements issus de plusieurs lots

Afin de limiter le nombre d'analyses ou d'analyser plus d'échantillons, l'entreprise peut être tentée de regrouper des prélèvements issus de plusieurs lots.

La définition du lot relève de l'entreprise.

La définition donnée par l'ICMSF (ICMSF, 2002) commence par énoncer que le lot¹ est une quantité d'aliments fabriqués et manipulés dans des conditions uniformes, mais elle va plus loin car : cette définition implique que, pour un lot considéré, la loi de distribution caractérisant la répartition de la contamination est connue (par exemple : le log de la concentration suivant une loi normale ou une loi binomiale négative, par exemple). Cette connaissance de la loi statistique sous-jacente est indispensable au statisticien pour qu'il puisse concevoir les calculs de performance des plans d'échantillonnage.

Le regroupement des échantillons issus de plusieurs lots ne peut pas être envisagé pour une méthode quantitative dans la perspective d'une conclusion par lot. La contamination forte d'un lot peut en effet être diluée par des aliments d'un lot moins contaminé (cf. Annexe 4).

3.3.4 Autres éléments du plan de maîtrise sanitaire

- Données de température

La maîtrise de la température est essentielle à la maîtrise de la croissance des communautés bactériennes histaminogènes (EFSA, 2015; EFSA Panel on Biological Hazards et al., 2020).

⁵ HPLC : chromatographie en phase liquide à haute performance ou high performance liquid chromatography

Dans la chaîne logistique, les produits sont stockés et transportés dans différents types de conditionnement et dans différents locaux. De nombreux paramètres peuvent alors perturber le maintien strict de la chaîne du froid : des différences de température importantes peuvent être observées. Par exemple, la température des poissons conservés sur glace peut varier de plusieurs degrés en fonction de la couche de poissons considérée (EFSA Panel on Biological Hazards et al., 2020).

Il semble important lors des contrôles officiels de s'intéresser aux conditions de mesures de la température, notamment de vérifier l'adéquation entre les besoins et l'objectif de la mesure. La justification du point de mesure (air, poisson, glace), du caractère continu ou ponctuel de la mesure doit pouvoir être apportée par le professionnel. De plus, il peut être nécessaire de prendre certaines précautions lors de la prise de mesure (Evans and Woolfe, 2008) : pré-refroidir le capteur, attendre la stabilisation de la valeur lue ou assurer le bon contact entre la sonde et les produits lorsque la mesure est réalisée entre deux produits. La technologie du capteur peut également impacter la mesure, en particulier pour les thermomètres infra-rouge et les thermomètres à thermocouples portatifs dont la mesure dérive au cours du temps dans les ambiances froides.

- La durée de vie des poissons réfrigérés

La durée de vie microbiologique est également une mesure de maîtrise importante pour l'histamine (Tsironi et al., 2020). La justification de la durée de vie peut s'appuyer sur des études microbiologiques et/ou des modèles de microbiologie prévisionnelle. Les éléments de justification des durées de vie devraient faire l'objet d'une attention particulière lors des contrôles par les services officiels.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DU CES BIORISK

Les données de différents systèmes de surveillance des intoxications à l'histamine confirment l'importance des poissons réfrigérés et de certaines espèces (thon, maquereau, sardine). Ces espèces sont aujourd'hui celles effectivement prises en compte dans les plans de contrôle et de surveillance.

Concernant les prélèvements, les éléments bibliographiques indiquent que la queue des poissons est une zone peu concernée par la contamination en histamine. L'étude des mécanismes de contamination bactérienne comme l'étude de la variabilité spatiale de la contamination soulignent l'intérêt de réaliser des prélèvements en surface des muscles. En l'état actuel des connaissances, il n'existe pas de protocole expérimental disponible spécifiant les modalités de ce type de prélèvements. Une étude expérimentale devrait être conduite afin de préciser ces modalités (profondeur et techniques de prélèvement) sur les espèces ciblées par la surveillance actuelle (thon, maquereau, sardine).

Concernant les autocontrôles, le CES BIORISK rappelle que le choix du plan d'échantillonnage réalisé dans les plans de maîtrise sanitaire doit servir à la validation, la vérification ou la surveillance des mesures de maîtrise. Dans ce contexte, il est recommandé d'exploiter statistiquement les résultats de ces plans, notamment par l'utilisation des cartes de contrôle. Il n'est pas possible de recommander la proportion des lots à analyser car elle relève de l'objectif des autocontrôles. Il est par ailleurs important de rappeler que le lot est défini avant

que les résultats d'analyse soient connus. Si un lot n'est pas conforme pour un critère microbiologique, il ne doit pas être soumis à des tests répétés afin de redéfinir des sous-lots. Enfin, au-delà de l'histamine, le CES BIORISK rappelle l'importance du respect de la chaîne du froid et la surveillance de la température. La durée de vie microbiologique pour les produits à base de poissons à forte teneur en histidine doit tenir compte de la réalité des températures le long de la chaîne logistique. De plus, le respect des bonnes pratiques de découpe est essentiel en matière de maîtrise de la contamination à l'histamine, en particulier l'éviscération des poissons, potentiellement très contaminante, doit faire l'objet d'une attention particulière.

5. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du CES BIORISK.

Le travail d'expertise sur cette saisine a permis de proposer des recommandations en matière de prélèvement des muscles des poissons en vue de la quantification de l'histamine. Des données complémentaires restent cependant à acquérir pour définir les spécifications techniques des prélèvements des muscles en surface. Concernant les méthodes analytiques utilisées dans le cadre des autocontrôles, l'Agence souligne l'importance de la détermination des caractéristiques techniques (sensibilité, spécificité et incertitude) et la validation de ces méthodes afin de mieux apprécier la pertinence des plans de contrôle définis dans le Plan de Maîtrise Sanitaire des entreprises.

Dr Roger Genet

MOTS-CLÉS

histamine, plan de surveillance, épidémiologie, poisson, échantillonnage

histamine, surveillance plan, epidemiology, fish, sampling

CITATION SUGGÉRÉE

Anses (2022). Avis relatif à la représentativité de l'échantillonnage pour la recherche d'histamine dans les poissons (saisine 2021-SA-0021). Maisons-Alfort: Anses, 38 p.

BIBLIOGRAPHIE

- Afssa, 2008. Recommandations pour l'élaboration de critères microbiologiques d'hygiène des procédés.
- Afssa, 2009. Avis du 17 août 2009 sur les propositions d'amélioration du plan de surveillance histamine. <http://www.afssa.fr/Documents/MIC2008sa0310.pdf>.
- Anses, 2018. Attribution des sources des maladies infectieuses d'origine alimentaire. Partie 2 : Analyse des données épidémiologiques. <https://www.anses.fr/fr/system/files/BIORISK2015SA0162Ra-2.pdf>.
- AOAC, 1996. Official Method 937.07 Fish and Marine Products. Treatment and Preparation of Sample Procedure.
- Austin, B., 2006. The bacterial microflora of fish, revised. *TheScientificWorldJournal* 6, 931-945.
- Borderías, A.J., Sánchez-Alonso, I., 2011. First processing steps and the quality of wild and farmed fish. *Journal of food science* 76(1), R1-R5.
- Dalgaard, P., Emborg, J., Kjølby, A., Sørensen, N., Ballin, N., 2008. Histamine and biogenic amines: formation and importance in seafood. *Improving seafood products for the consumer*, 292-324.
- Demoncheaux, J.-P., Michel, R., Mazonot, C., Duflos, G., Iacini, C., Delaval, F., Saware, E., Renard, J.-C., 2012. A large outbreak of scombroid fish poisoning associated with eating yellowfin tuna (*Thunnus albacares*) at a military mass catering in Dakar, Senegal. *Epidemiology & Infection* 140(6), 1008-1012.
- EFSA, 2015. Scientific and technical assistance on the evaluation of the temperature to be applied to pre-packed fishery products at retail level. *EFSA Journal* 13(7), 4162.
- EFSA Panel on Biological Hazards, Koutsoumanis, K., Allende, A., Alvarez-Ordóñez, A., Bolton, D., Chemaly, M., Davies, R., De Cesare, A., Herman, L., Hilbert, F., 2020. The use of the so-called 'tubs' for transporting and storing fresh fishery products. *EFSA Journal* 18(4), e06091.
- EFSA Panel on Biological Hazards, Koutsoumanis, K., Allende, A., Alvarez-Ordóñez, A., Bolton, D., Chemaly, M., Davies, R., De Cesare, A., Herman, L., Hilbert, F., Lindqvist, R., Nauta, M., Peixe, L., Ru, G., Simmons, M., Skandamis, P., Suffredini, E., Arason, S., Bekaert, K., García, M.R., Georgiadis, M., Messens, W., Mosbach-Schulz, O., Bover-Cid, S., 2020. The use of the so-called 'tubs' for transporting and storing fresh fishery products. *EFSA Journal* 18(4), e06091.
- Emborg, J., Dalgaard, P., 2006. Formation of histamine and biogenic amines in cold-smoked tuna: an investigation of psychrotolerant bacteria from samples implicated in cases of histamine fish poisoning. *Journal of food protection* 69(4), 897-906.
- Emborg, J., Dalgaard, P., 2008. Growth, inactivation and histamine formation of *Morganella* psychrotolerans and *Morganella morganii*—development and evaluation of predictive models. *International Journal of Food Microbiology* 128(2), 234-243.

- Erkan, N., Özden, Ö., 2008. Quality assessment of whole and gutted sardines (*Sardina pilchardus*) stored in ice. *International journal of food science & technology* 43(9), 1549-1559.
- Evans, J., Woolfe, M., 2008. Temperature monitoring and measurement, *Chilled Foods*. Elsevier, pp. 404-442.
- Fletcher, G.C., Albert, M., 2010. Research of relevance to histamine poisoning in New Zealand. A review. *MAF Technical Paper*(2011/70).
- Gennari, M., Tomaselli, S., 1988. Changes in aerobic microflora of skin and gills of Mediterranean sardines (*Sardina pilchardus*) during storage in ice. *International journal of food microbiology* 6(4), 341-347.
- Gomez, D., Sunyer, J.O., Salinas, I., 2013. The mucosal immune system of fish: the evolution of tolerating commensals while fighting pathogens. *Fish & shellfish immunology* 35(6), 1729-1739.
- Guillier, L., Berta-Vanrullen, I., Rudloff, L., Cuzzucoli, D., Saussac, M., Duflos, G., 2016. Surveillance de l'histamine dans les poissons réfrigérés à forte teneur en histidine en France (2010 à 2012 et 2015). *Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation* 77, 87-91.
- Guillier, L., Thebault, A., Gauchard, F., Pommepuy, M., Guignard, A., Malle, P., 2011. A risk-based sampling plan for monitoring of histamine in fish products. *Journal of food protection* 74(2), 302-310.
- ICMSF, 2002. *Microbiological testing in food safety management*. Springer Science & Business Media.
- ISO, 2017. *ISO 19343:2017 Microbiology of the food chain — Detection and quantification of histamine in fish and fishery products — HPLC method*.
- Kalubowila, K., Liyanage, N., Perera, A., 2015. Analyze the Histamine level in various positions of the Histamine developed Tuna fish. *Technical Session-Aquatic Resources Technology*, 54.
- Kim, S., An, H., Price, R., 1999. Histamine formation and bacterial spoilage of albacore harvested off the US Northwest coast. *Journal of food science* 64(2), 340-343.
- Lailier, R., Krys, S., Duflos, G., 2021. Surveillance officielle de la contamination des poissons par l'histamine et autres amines biogènes : bilan 2016-2019. *Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation* 93(7), 1-12.
- Larsen, A., 2014. *Studies on the microbiota of fishes and the factors influencing their composition*. Auburn, Alabama.
- Legrand, T., Wos-Oxley, M., Wynne, J., Weyrich, L., Oxley, A., 2021. Dead or alive: microbial viability treatment reveals both active and inactive bacterial constituents in the fish gut microbiota. *Journal of Applied Microbiology*.
- Legrand, T.P., Wynne, J.W., Weyrich, L.S., Oxley, A.P., 2020. A microbial sea of possibilities: current knowledge and prospects for an improved understanding of the fish microbiome. *Reviews in Aquaculture* 12(2), 1101-1134.
- Lokuruka, M.N., Regenstein, J.M., 2007. Handling and storage of Atlantic mackerel (*Scomber scombrus*) on biogenic amine production. *Journal of Aquatic Food Product Technology* 15(4), 17-33.
- Mercogliano, R., Santonicola, S., 2019. Scombroid fish poisoning: Factors influencing the production of histamine in tuna supply chain. A review. *LWT* 114, 108374.
- Morii, H., Cann, D.C., Taylor, L.Y., 1988. Histamine Formation by Luminous Bacteria in Mackerel Stored at Low Temperatures. *NIPPON SUISAN GAKKAISHI* 54(2), 299-305.
- Ngoc, T.T.A., Arturu, A.M., Ha, N.C., Miyamoto, T., 2020. Effective operation of food quality management system: A case study from fishery processing. *Current Research in Nutrition and Food Science Journal* 8(1), 25-40.
- Papadopoulos, V., Chouliara, I., Badeka, A., Savvaidis, I., Kontominas, M., 2003. Effect of gutting on microbiological, chemical, and sensory properties of aquacultured sea bass (*Dicentrarchus labrax*) stored in ice. *Food microbiology* 20(4), 411-420.

- Podeur, G., 2014. Quantification des bactéries histaminogènes et maîtrise de la formation d'histamine dans les produits marins par biopréservation. Université de Nantes. Ecole doctorale N° 495 Végétal, environnement
- Pons-Sánchez-Cascado, S., Veciana-Nogués, M.T., Vidal-Carou, M.C., 2003. Effect of delayed gutting on biogenic amine contents during ripening of European anchovies. *European Food Research and Technology* 216(6), 489-493.
- Schmitt, C., Domangé, B., Torrents, R., de Haro, L., Simon, N., 2020. Hypervitaminosis a following the ingestion of fish liver: report on 3 cases from the poison control center in Marseille. *Wilderness & Environmental Medicine* 31(4), 454-456.
- Šimat, V., 2011. Parametri kvalitete u proizvodima ribarstva, 5, Konferencija o sigurnosti i kakvoći hrane u RH, HGK, Opatija. pp. 16-18.
- Tao, Z., Sato, M., Yamaguchi, T., Nakano, T., 2009. Formation and diffusion mechanism of histamine in the muscle of tuna fish. *Food Control* 20(10), 923-926.
- Teklemariam, A.D., Tessema, F., Abayneh, T., 2015. Review on evaluation of safety of fish and fish products. *International Journal of Fisheries and Aquatic Studies* 3(2), 111-117.
- Tsironi, T., Houhoula, D., Taoukis, P., 2020. Hurdle technology for fish preservation. *Aquaculture and Fisheries* 5(2), 65-71.
- Valdenegro-Vega, V., Naeem, S., Carson, J., Bowman, J., Tejedor del Real, J., Nowak, B., 2013. Culturable microbiota of ranched southern bluefin tuna (*T. hunnus maccoyii* C astelneau). *Journal of applied microbiology* 115(4), 923-932.
- Vatsos, I., 2017. Standardizing the microbiota of fish used in research. *Laboratory animals* 51(4), 353-364.
- Velut, G., Delon, F., Mérigaud, J.P., Tong, C., Duflos, G., Boissan, F., Watier-Grillot, S., Boni, M., Derkenne, C., Dia, A., Texier, G., Vest, P., Meynard, J.B., Fournier, P.E., Chesnay, A., Pommier de Santi, V., 2019. Histamine food poisoning: a sudden, large outbreak linked to fresh yellowfin tuna from Reunion Island, France, April 2017. *Eurosurveillance* 24(22), 1800405.
- Vidaček, S., Bugge, E., 2016. Hygienic Design of Fish Processing Equipment, *Handbook of Hygiene Control in the Food Industry*. Elsevier, pp. 359-365.
- Visciano, P., Schirone, M., Tofalo, R., Suzzi, G., 2014. Histamine poisoning and control measures in fish and fishery products. *Frontiers in microbiology* 5, 500.
- Wendakoon, C.N., Murata, M., Sakaguchi, M., 1990. Comparison of Non-volatile Amine Formation between the Dark and White Muscles of Mackerel during Storage. *NIPPON SUISAN GAKKAISHI* 56(5), 809-818.

ANNEXE 1. PRESENTATION DES INTERVENANTS

Préambule

Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

Cet avis présente les éléments de réponse à la deuxième question de la saisine. La première question a fait l'objet de la publication d'une note d'appui scientifique et technique en novembre 2021. L'avis a été validé par le CES BIORISK, l'annexe 2 par le GT « Vigilance des Toxines Naturelles ».

RAPPORTEURS

M. Guillaume DUFLOS – Anses, Laboratoire de sécurité des aliments, Site de Boulogne-sur-Mer, Responsable du LNR Histamine – Histamine, produits de la mer, méthodes analytiques

M. Michel GAUTIER – Agrocampus Ouest, Professeur des universités – Microbiologie et hygiène des aliments, biologie moléculaire, bactériophages, aliments fermentés

M. Renaud LAILLER – Anses, Laboratoire de sécurité des aliments, Site de Maisons-Alfort, Chef de projet – Surveillance, *Salmonella*, hygiène des aliments

Mme Isabelle VILLENA – CHU de Reims, Professeur des universités – Parasitologie, infectiologie

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent avis ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Évaluation des risques biologiques dans les aliments (BIORISK) – (2018-2022)

Président

M. Philippe FRAVALO – Conservatoire National des arts et métiers, Professeur – Hygiène et microbiologie des aliments, méthodes de détection, de quantification et de caractérisation des micro-organismes, écologie des écosystèmes microbiens en agro-alimentaire

Vice-présidents

Mme Florence DUBOIS-BRISSONNET – AgroParisTech, Professeur des universités – Microbiologie des aliments, biofilms, mécanismes d'adaptation des microorganismes au stress (conservateurs, désinfectants)

M. Michel GAUTIER – Agrocampus Ouest, Professeur des universités – Microbiologie et hygiène des aliments, biologie moléculaire, bactériophages, aliments fermentés

Membres

Frédéric AUVRAY – École nationale vétérinaire de Toulouse, Ingénieur de recherche – Biologie moléculaire, génétique microbienne, bactériologie

M. Mickaël BONI (à partir de juin 2021) Institut de recherche biomédicale des armées, vétérinaire en chef. Chef d'unité – Microbiologie, hygiène, salubrité et qualité des aliments, zoonose et infectiologie, sûreté sanitaire des aliments et de l'eau, inspection en sécurité sanitaire des aliments, traitement et contrôle sanitaire des EDCH.

M. Frédéric CARLIN – INRAE, Directeur de recherche – Bactéries sporulées, produits végétaux, microbiologie prévisionnelle

Mme Catherine CHUBILLEAU – Centre hospitalier de Niort, Chef de service – Épidémiologie, évaluation des risques sanitaires, hygiène

M. Steven DURET – Irstea, Ingénieur de recherche – Modélisation, génie des procédés, transfert thermique

M. Michel FEDERIGHI – Oniris (École vétérinaire de Nantes) – Professeur des universités. Microbiologie, hygiène et qualité des aliments, analyse des dangers

Mme Michèle GOURMELON (à partir de juin 2021) – IFREMER, Chargée de recherche – Bactériologie, biologie moléculaire, écologie microbienne – *Campylobacter*, bactéries du continuum terre-mer et bactéries marines

M. Stéphane GUYOT – AgroSup Dijon, Maître de conférences – Procédés de destruction des bactéries pathogènes, mécanismes d'adaptation aux stress environnementaux

Mme Nathalie JOURDAN-DA SILVA – Santé publique France, Chargée de projet scientifique – Épidémiologie des maladies entériques et zoonoses

M. Renaud LAILLER – Anses, Laboratoire de sécurité des aliments, Chef de projet – Surveillance, *Salmonella*, hygiène des aliments

M. Bertrand LOMBARD (à partir de juin 2021) – Anses, Direction de la Stratégie et des Programmes, Chef de projet – Analyse microbiologique des aliments, activités de référence, normalisation

Mme Sandra MARTIN-LATIL – Anses, Laboratoire de sécurité des aliments, Chargée de projet scientifique – Virologie, méthodes de détection

Mme Florence MATHIEU – Toulouse-INP/ENSAT, Professeur des universités – Moisissures et mycotoxines, microbiologie des aliments

Mme Jeanne-Marie MEMBRÉ – INRAE, Ingénieur de recherche – Appréciation quantitative du risque microbiologique, statistiques appliquées

M. Éric OSWALD – CHU Toulouse, Professeur des universités – Infectiologie clinique, écologie microbienne, *E. coli*

M. Pascal PIVETEAU (à partir de juin 2021) – INRAE – Écologie microbienne, Écologie des bactéries pathogènes dans les agroenvironnements

Mme Sabine SCHORR-GALINDO – Université Montpellier, Professeur des universités – Mycologie, écologie microbienne, biotechnologie

Mme Nalini RAMA RAO – INRAE, Directrice de recherche – Microbiologie, interaction hôte/pathogène, microbiote intestinal

Mme Régine TALON – INRAE, Directrice de recherche – Microbiologie des aliments, écologie microbienne, aliments fermentés d'origine animale

Mme Muriel THOMAS – INRAE, Directrice de recherche – Microbiote intestinal et santé humaine, physiologie

Mme Isabelle VILLENA – CHU Reims, Professeur des universités – Parasitologie, infectiologie

PARTICIPATION ANSES

La coordination scientifique du projet a été assurée par l'Unité d'évaluation des risques liés aux aliments (JERALIM) sous la direction de Mme Hélène GAYON (Cheffe d'unité) et de Mme Nathalie ARNICH (adjointe à la Cheffe d'unité).

Coordination et contribution scientifique

M. Laurent GUILLIER – Chef de projets scientifiques et techniques – Direction de l'Evaluation des Risques, Unité d'évaluation des risques liés aux aliments (UERALIM)

Secrétariat administratif

Mme Angélique LAURENT – Service d'Appui à l'Expertise – Direction de l'Evaluation des Risques

TRAITEMENT DE DONNEES DES CENTRES ANTIPOISON

Les travaux, présentés en annexe 2 de cet avis ont été préparés par le GT ci-dessous :

- Groupe de travail « Vigilance des Toxines Naturelles »

Président et rapporteur de l'étude

Luc DE HARO – CAP de Marseille, Praticien hospitalier - compétences en toxicologie clinique et toxinologie

Membres

Eric ABADIE – IFREMER, Chargé de recherche - compétences en toxicologie

David BOELS – CHU de Nantes, Praticien hospitalier - compétences en toxicologie clinique

Nicolas DELCOURT – CAP de Toulouse – Praticien hospitalier – compétences en toxicologie clinique

Magali OLIVA-LABADIE – CAP de Bordeaux, Praticien hospitalier - compétences en toxicologie clinique

Jérôme LANGRAND – CAP de Paris, Praticien hospitalier - compétences en toxicologie clinique

Gaël LE ROUX – CAP d'Angers, Pharmacien - compétences en botanique et toxicologie

Jérôme GUITTON – HCL, Professeur des universités, Praticien hospitalier - compétences en pharmaco-toxicologie

Adrien MAILLOT – Responsable du Dispositif Toxicovigilance Océan Indien, CHU de La Réunion

Sylvie MICHEL – Faculté de Pharmacie de Paris, Professeur de pharmacognosie

Nathalie PARET – CAP de Lyon, Praticien hospitalier - compétences en toxicologie clinique

PARTICIPATION ANSES

Contribution scientifique

Sandra SINNO-TELLIER – Adjointe à la Direction Alertes et Vigilances sanitaires – Coordinatrice de toxicovigilance

Secrétariat administratif

Mme Agnès BRION

ANNEXE 2. INTOXICATIONS A L'HISTAMINE : BILAN DES CAS DE SCOMBROTOXISME ENREGISTRES PAR LES CENTRES ANTIPOISON DE 2012 A 2021

Synthèse

Les intoxications à l'histamine liées à la consommation de poisson sont fréquentes et peuvent être évitées en respectant la chaîne du froid à toutes ses étapes, depuis la pêche et la préparation des poissons par les professionnels jusqu'au mode de conservation au domicile des consommateurs.

L'étude des intoxications enregistrées par les Centres antipoison, au nombre de 543 patients ayant partagé au total 173 repas de poissons concentrés en histamine entre 2012 et 2021, a montré que celles-ci étaient principalement survenues suite à l'achat de poisson dans le commerce et dans une moindre mesure suite à une consommation au restaurant.

Les intoxications étaient essentiellement dues aux scombridés (famille du thon), mais pas exclusivement. Les poissons avaient le plus souvent été achetés frais et préparés de façon variée. Ni la cuisson ni la congélation ne dégrade l'histamine formée.

Quatre personnes avaient présenté des symptômes d'intensité modérée, les autres, des symptômes bénins.

Dans tous les cas d'intoxication à l'histamine on peut suspecter un problème de conservation du poisson. L'Anses rappelle les règles d'hygiène alimentaire à respecter pour prévenir ces intoxications qui peuvent être graves.

Sigles et abréviations

BNCI : Base nationale des cas d'intoxication

BNPC : Base nationale des produits et compositions

CAP : Centre antipoison

DGAL : Direction générale de l'alimentation

RTU : Réponse téléphonique à l'urgence

SCM : Service des cas médicaux

SICAP : système d'information des Centres antipoison

1. Contexte et organisation de l'étude

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a été saisie par la Direction générale de l'alimentation (DGAI) pour produire un « avis sur la représentativité de l'échantillonnage pour la recherche d'histamine dans les poissons » (saisine 2021-SA-2021).

Dans le cadre de cette saisine, l'Anses a étudié les cas d'intoxication à l'histamine contenue dans la chair de poisson, appelés scombrotisme, enregistrés par les Centres antipoison (CAP).

Cette étude a été réalisée par le groupe de travail « Vigilance des Toxines Naturelles » de l'Anses. Le docteur Luc DE HARO, ayant contribué à une précédente étude sur les intoxications à l'histamine après consommation de scombridés, rapportées au CAP de Marseille⁶, était rapporteur de l'étude.

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

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Agence (www.anses.fr).

⁶ De Haro, L., Prost, N., Arditti, J., David, J. M., & Jouglard, J. (1997). Intoxications par scombridae: expérience du Centre Antipoison de Marseille. *La Presse médicale*, 26(27).

2. Objectif

L'étude avait pour objectif de réaliser le bilan des cas de scombrotisme enregistrés par les CAP entre 2012 et 2021, en détaillant plus particulièrement l'espèce de poisson consommée, son mode d'obtention, de conservation et de préparation.

3. Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective des cas de scombrotisme rapportés au réseau des CAP entre le 01/01/2012 et le 31/12/2021.

3.1. Sélection des agents et des cas

Base des cas

Les cas sont issus de la base nationale des cas d'intoxication (BNCI⁷) du système d'information commun des Centres antipoison (SICAP), qui centralise les cas d'exposition collectés par les CAP au cours de leur mission de réponse téléphonique à l'urgence (RTU).

Chaque téléconsultation est enregistrée dans le SICAP sous la forme d'un dossier médical qui comporte les informations relatives à la personne exposée, aux circonstances, agents et voies d'exposition, aux symptômes et à leur évolution, à la prise en charge médicale au cours du premier appel puis du suivi du cas.

Base des agents

Les agents d'exposition sont issus de la base nationale des produits et compositions (BNPC), thésaurus des agents ayant motivé une consultation téléphonique dans le cadre de la RTU ou des agents faisant l'objet d'une obligation réglementaire de déclaration de composition par les metteurs sur le marché. Les agents de la BNPC sont référencés dans des classes déterminées par hiérarchie principale d'usage.

Définition de cas

Un cas correspondait à une personne symptomatique après l'ingestion de poisson et dont les symptômes étaient compatibles avec une intoxication induite par une histaminoformation, d'imputabilité non nulle⁸, survenue en France (métropole ou Outre-mer), enregistrée par les CAP.

Les cas pouvaient être individuels ou collectifs :

un cas individuel, ou intoxication individuelle, correspondait à une seule personne symptomatique ayant consommé le repas de poisson ;

les cas collectifs, ou intoxication collective, étaient définis par au moins deux personnes symptomatiques ayant partagé le même repas de poisson.

Si le nombre de cas, ou personnes intoxiquées, permet de quantifier l'importance du problème en santé publique, le nombre de repas à l'origine d'une intoxication, qu'elle soit individuelle ou collective, permet d'étudier les variations géographiques et temporelles des expositions : trois personnes intoxiquées par un même repas de poisson, au même endroit et en même temps, n'ont pas la même signification que trois personnes intoxiquées au cours de trois repas différents, à des moments et endroits différents. Dans la seconde situation, le nombre de repas de poisson à risque est plus important. Aussi, selon l'objectif, les analyses portent sur les personnes (description des caractéristiques démographiques, des symptômes notamment) ou les repas (description du repas : lieu d'obtention ou de consommation, préparation etc...).

Extraction des cas

L'agent codé dans le dossier des intoxications associées à un repas de poisson pouvaient se trouver sur différents nœuds de la BNPC.

Les cas associés aux agents d'exposition ci-dessous, pendant la période d'étude, ont été extraits :

- Nœud « ANIMAL » >> « ANIMAL MARIN / AQUATIQUE »
 - o >> Classe « POISSONS »

⁷ La BNCI est alimentée par le Service des Cas Médicaux (SCM) depuis le 1^{er} octobre 2019.

⁸ Avec présence d'un lien de causalité entre les signes observés et la consommation du poisson.

- Nœud « ALIMENT » >> « POISSONS ET BATRACIENS »
 - o >> Classe « POISSONS ET BATRACIENS NON TRANSFORMES »
 - o >> Classe « PRODUITS A BASE DE POISSONS »
- Nœud « ALIMENT » >> « PLATS COMPOSES »
 - o >> Classe « PLATS A BASE DE POISSON OU PRODUITS AQUATIQUES »
- Nœud « ALIMENT » >> « SALADES COMPOSEES ET CRUDITES »
 - o Classe « SALADE COMPOSEE AVEC VIANDE OU POISSON, APPERTISEE, EGOUTTEE »
- Nœud « ALIMENT » >> « SOUPES ET BOUILLONS »
 - o Classe « SOUPES PRETES A CONSOMMER »

La recherche a été complétée par une extraction des dossiers comportant le mot-clé %scombro% en texte libre dans le commentaire du dossier.

Tous les dossiers associés aux classes d'agents sélectionnées ci-dessus ont été relus par le rapporteur de l'étude.

3.2. Méthodes d'évaluation de la gravité et de l'imputabilité

Gravité clinique

La gravité clinique a été évaluée selon la méthode de toxicovigilance adaptée du « Poisoning Severity Score (PSS) » pour les intoxications aiguës (Persson et al. 1998). La gravité globale codée d'un cas correspondait à la gravité la plus élevée des différents symptômes de ce cas.

La gravité comporte 5 niveaux : PSS 0 : absence de symptôme, PSS 1 : symptômes de gravité faible, PSS 2, symptômes de gravité modérée, PSS 3 : symptômes de gravité forte, PSS 4 : décès.

Imputabilité

L'imputabilité, établie selon la méthode d'imputabilité en toxicovigilance⁹ permet de déterminer, à l'aide de 5 niveaux (imputabilité nulle I0, non exclue/douteuse I1, possible I2, probable I3 et très probable I4), la force du lien causal entre une exposition à un agent et la survenue d'un symptôme, syndrome ou d'une maladie.

Le lien de causalité est évalué selon six facteurs indépendants : exposition, symptômes, chronologie, météorologie ou dosages biologiques, diagnostic différentiel et bibliographie. Pour chaque facteur, un degré de certitude est codé (0, 1, 2).

3.3. Plan d'analyse

Les nombres de patients et de repas concernés ont été dénombrés, ainsi que la répartition annuelle, mensuelle et régionale des intoxications.

L'espèce de poisson consommée, son mode d'obtention, de conservation et de préparation ont été plus particulièrement décrits.

Enfin, les symptômes présentés par les patients et leur prise en charge sont présentés.

4. Résultats

Après extraction et relecture des dossiers pendant la période d'étude :

- Nœud « ANIMAL » >> « ANIMAL MARIN / AQUATIQUE »
 - o >> Classe « POISSONS »
- ➔ 1600 cas ont été extraits de ce nœud
- Nœud « ALIMENT » >> « POISSONS ET BATRACIENS »

⁹ https://tv.antipoison.fr/v7.6/Calcul_imputabilite.html

- o >> Classe « POISSONS ET BATRACIENS NON TRANSFORMES »

➔ 690 cas ont été extraits de ce nœud

Au total, 2290 cas ont été extraits pour relecture. Si seuls les cas de scombrotisme ont été inclus dans l'étude, de nombreux dossiers relus correspondaient à des suspicions d'autre intoxication après ingestion de chair de poisson (ciguatera, tétrodontisme, hypervitaminose A, troubles digestifs induits par les dérivés ammoniaqués présents dans la chair avariée de rajiformes...).

4.1. Nombre de cas d'intoxication et de repas de poisson

Après relecture des dossiers des 2290 cas, 543 patients, ayant consommé 173 repas de poisson à l'origine d'une intoxication à l'histamine, ont été inclus dans l'étude. Les intoxications étaient collectives pour 53% d'entre elles (91 repas) et individuelles pour 47% (82 repas), regroupant pour les premières de deux à 24 convives par repas. Dans un cas exceptionnel un repas a entraîné l'intoxication de 200 convives (figure A2.1).

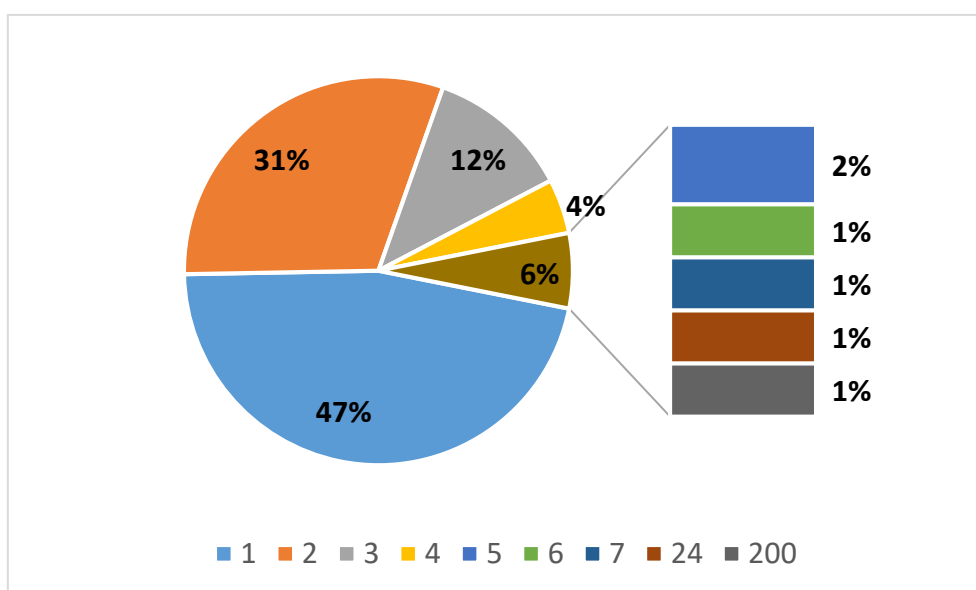


Figure A2.1 : Nombre de patients par repas de poisson à l'origine des intoxications à l'histamine enregistrées par les Centres antipoison du 01/01/2012 au 31/12/2021. N=173 repas. Source : SICAP.

4.2. Age des personnes intoxiquées

Les 543 patients inclus étaient des adultes pour 57% d'entre eux (312 patients), et des enfants pour 43% (231 patients). Parmi les 173 repas à l'origine d'intoxication, 152 repas concernaient uniquement des adultes (77 intoxications individuelles et 85 intoxications collectives) ; 14 intoxications, toutes collectives, des adultes et des enfants ; et 7 uniquement des enfants (4 intoxications individuelles et 3 intoxications collectives). Chez les enfants, deux intoxications collectives étaient survenues dans des cantines scolaires (regroupant 200 enfants de 3 à 5 ans dans le premier cas et 6 enfants de 8 à 10 ans dans le second cas). En excluant cette toxi-infection alimentaire collective de 200 cas, la proportion d'enfants n'était plus que de 10%. Les autres enfants étaient au nombre de 25, âgés de 8 mois à 17 ans.

4.3. Répartition annuelle des repas de poisson

Le nombre annuel de repas à l'origine d'une intoxication était variable pendant la période d'étude. Le nombre minimum de repas était de 6 en 2019 et le nombre maximum de 45 en 2021, sans cause identifiée pour expliquer cette fluctuation (figure A2.2). Le nombre médian et moyen de repas par an était respectivement égal à 14 et 17,3 repas.

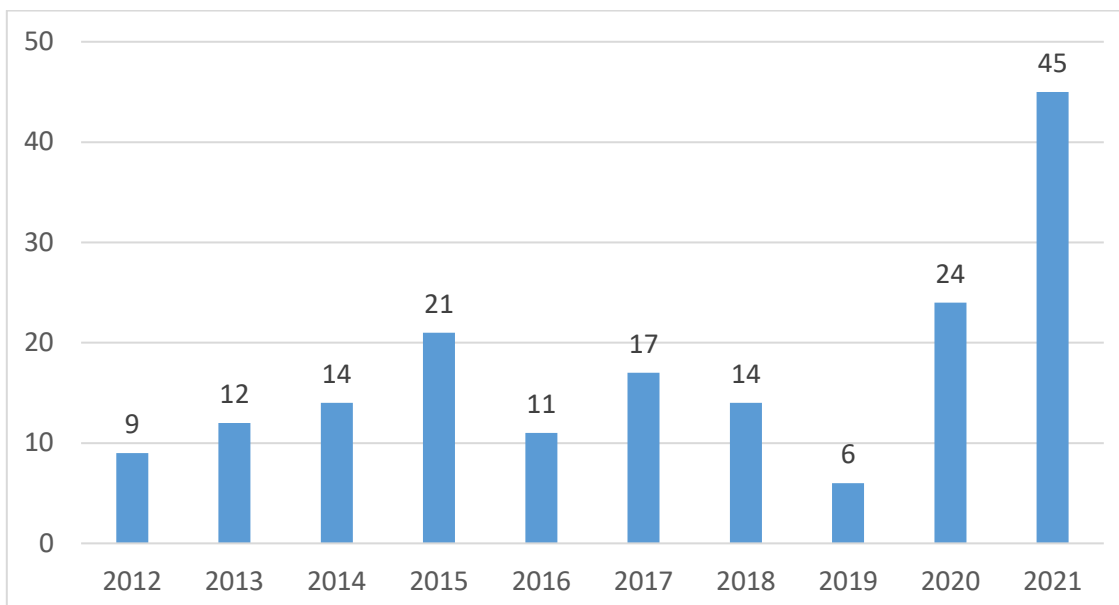


Figure A2.2 : Répartition annuelle des repas de poisson à l'origine des intoxications à l'histamine enregistrées par les Centres antipoison du 01/01/2012 au 31/12/2021. N=173 repas. Source : SICAP.

4.4. Répartition mensuelle cumulée des repas de poisson

Des intoxications à l'histamine après ingestion de poissons étaient observables tout au long de l'année, avec une saisonnalité marquée pour les mois les plus chauds (figure A2.3). Elles étaient majoritaires au 3^e trimestre de l'année (36% des repas), puis au 2^e trimestre (29% des repas), soit 2/3 des repas (65%) inclus dans l'étude survenus d'avril à octobre lorsque les températures sont clémentes et favorables à l'histamino-formation. Les intoxications des 4^e et 1^{er} trimestres réunis, de novembre à mars, lorsque les températures sont plus fraîches, constituaient les 35% des repas restants.

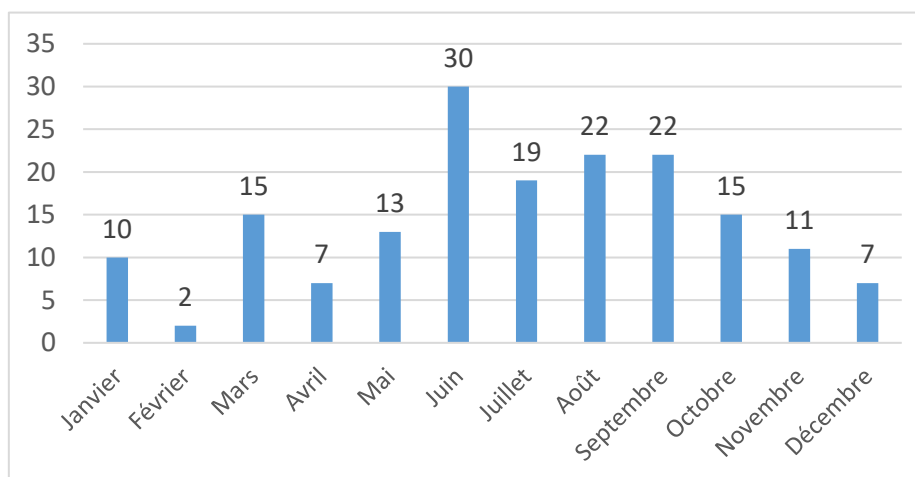


Figure A2.3 : Répartition mensuelle cumulée des repas de poisson à l'origine des intoxications à l'histamine enregistrées par les Centres antipoison du 01/01/2012 au 31/12/2021. N=173 repas. Source : SICAP.

4.5. Répartition géographique des repas de poisson

Ces intoxications étaient observées dans toutes les régions. L'Île-de-France, Provence-Alpes-Côte d'Azur et Nouvelle-Aquitaine étaient concernées par plus de la moitié (55%) des repas (tableau I), ces trois régions représentant 34% de la population française.

Tableau I : Répartition régionale des repas de poisson à l'origine des intoxications à l'histamine enregistrées par les Centres antipoison du 01/01/2012 au 31/12/2021. N=173 repas. Source : SICAP.

	Nombre	Pourcentage
Île-de-France	39	22,5
Provence-Alpes-Côte d'Azur	35	20,2
Nouvelle-Aquitaine	21	12,1
Auvergne-Rhône-Alpes	19	11,0
Occitanie	14	8,1
Pays de la Loire	11	6,4
Grand Est	7	4,0
Hauts-de-France	7	4,0
Bretagne	6	3,5
Outre-mer	6	3,5
Corse	4	2,3
Bourgogne-Franche-Comté	2	1,2
Centre-Val de Loire	2	1,2
Total	173	100,0

4.6. Espèces de poissons impliquées dans les intoxications

Les espèces de poissons impliquées sont détaillées dans la figure A2.4. La chair de thon était impliquée dans 84% des repas. Venaient ensuite d'autres poissons de la famille des scombridés (maquereaux, bonites, pélamides, thazards). Six intoxications induites par la consommation de sardines (3% des repas), appartenant à une autre famille que celle des scombridés, ont également été observées.

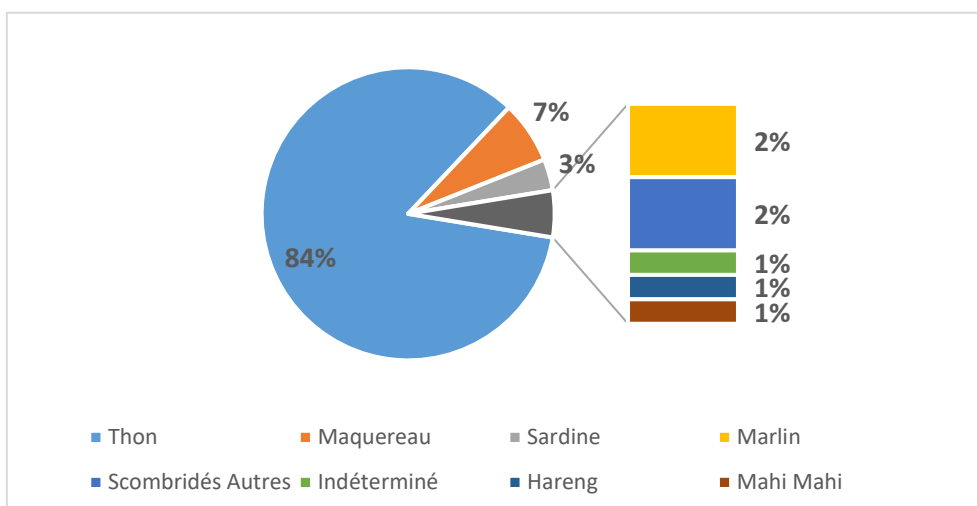


Figure A2.4 : Espèces de poissons à l'origine des intoxications à l'histamine enregistrées par les Centres antipoison du 01/01/2012 au 31/12/2021. N=173 repas. Source : SICAP.

4.7. Mode d'obtention des poissons par repas

La figure A2.5 présente le mode d'obtention ou le lieu d'achat des poissons impliqués dans les intoxications à l'histamine : la majorité des poissons incriminés avaient été achetée chez un commerçant : en grande surface (42 %) ou chez un poissonnier (12 %). La consommation dans un restaurant représentait 37% des repas à l'origine d'une intoxication. Venaient ensuite les poissons consommés dans une collectivité pour 3%, provenant d'une pêche personnelle pour 2%, après livraison à domicile de repas à base de poisson pour 2%, et enfin après achat d'un sandwich dans une boulangerie pour les 2% restants.

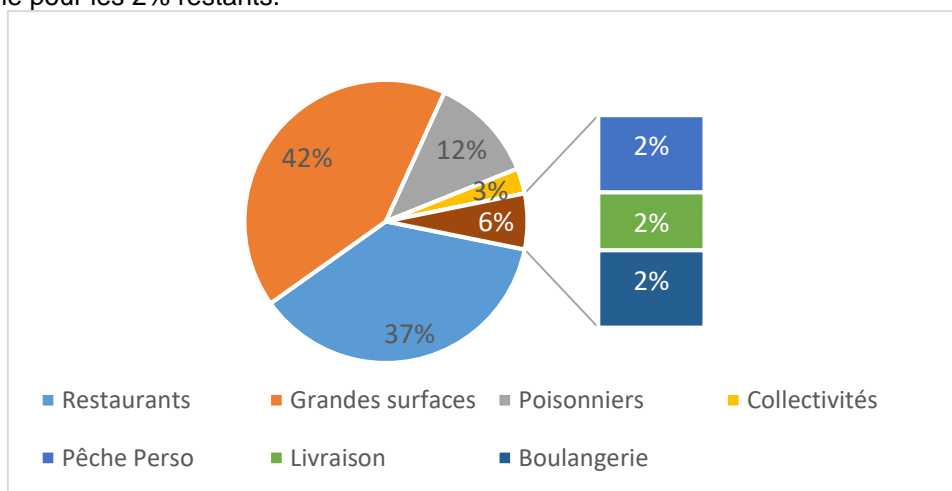


Figure A2.5 : Mode d'obtention des repas de poisson à l'origine des intoxications à l'histamine enregistrées par les Centres antipoison du 01/01/2012 au 31/12/2021. N=173 repas. Source : SICAP.

4.8. Mode de conservation des poissons

Le mode de conservation du poisson impliqué est détaillé dans la figure A2.6. Il s'agissait très majoritairement de poisson frais dans 65% des repas, dont 53% consommés au restaurant et 41 % après achat en grande surface ou chez le poissonnier. Des intoxications sont cependant possibles avec tout type de conservation, y compris avec des conserves de poisson. Ces dernières représentaient d'ailleurs 10 % des repas incriminés. Les poissons avaient été achetés sous vide pour 13 % d'entre eux, ou congelés pour les 12 % restants.

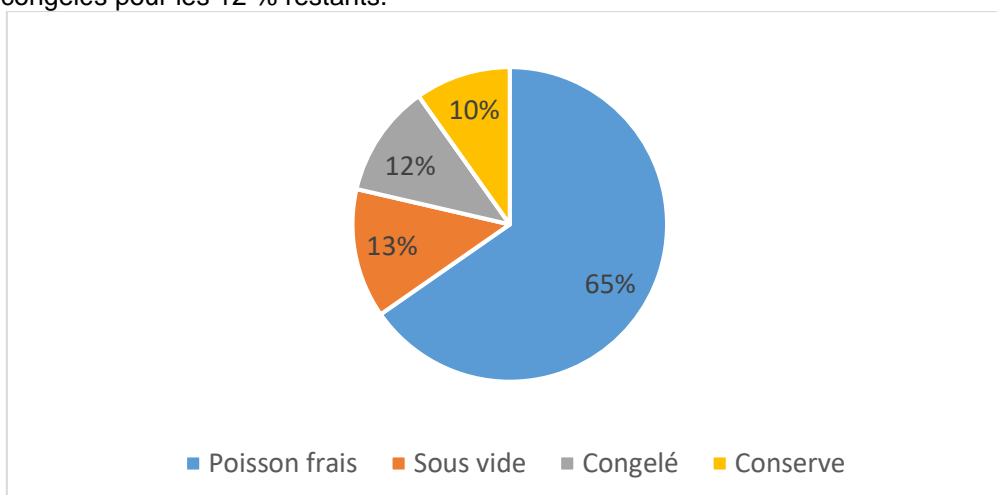


Figure A2.6 : Mode de conservation des poissons à l'origine des intoxications à l'histamine enregistrées par les Centres antipoison du 01/01/2012 au 31/12/2021. N=173 repas. Source : SICAP.

4.9. Mode de préparation des poissons

Les poissons avaient été préparés grillés dans 55 % des repas (figure A2.7). Les poissons consommés crus (en sushi ou tartare) représentaient 15 % des repas, et tous les modes de préparation étaient observés : en sauce/au four, frit, à la vapeur, en salade ou en sandwich.

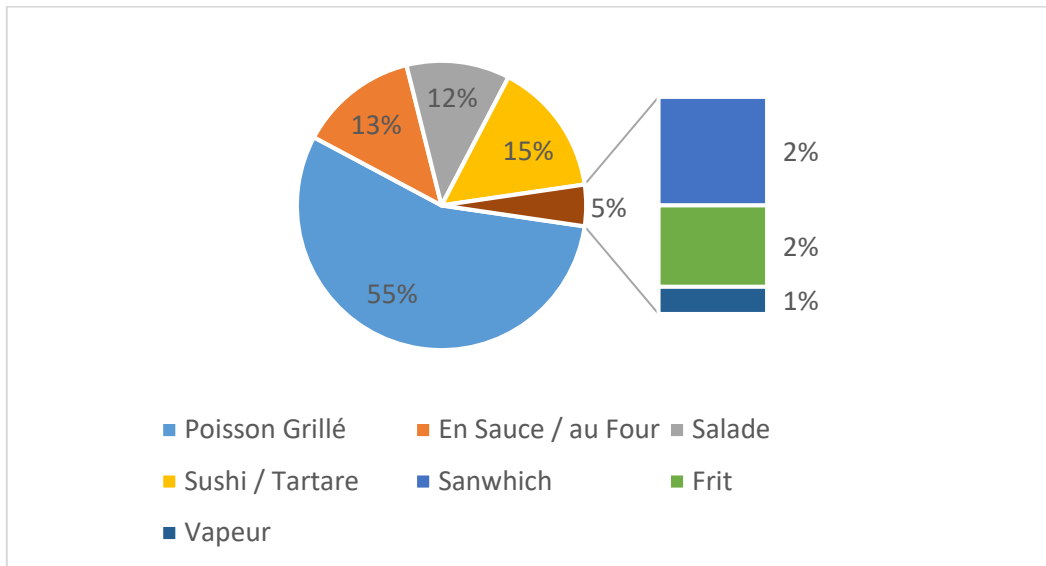


Figure A2.7 : Mode de préparation des poissons à l'origine des intoxications à l'histamine enregistrées par les Centres antipoison du 01/01/2012 au 31/12/2021. N=173 repas. Source : SICAP.

4.10. Symptômes observés et délai de survenue

La figure A2.8 présente les signes cliniques observés parmi les 543 patients de l'étude : urticaire (79 % des patients), flush (71 %), céphalées (50 %), prurit (37 %), tachycardie (33 %), nausées (20 %), vomissements (9 %).... Bien qu'il s'agisse d'une intoxication à l'histamine et non d'une réaction allergique (les personnes pourront manger à nouveau du thon bien conservé sans être malades), le tableau clinique mime en tout point une allergie. On parle dès lors de tableaux anaphylactoïdes (évoquant une anaphylaxie) et non pas anaphylactiques (dont le mécanisme est l'allergie).

Les premiers symptômes étaient apparus en moyenne 35 minutes après le début du repas (de 5 minutes à 200 minutes).

Quatre patients, regroupés dans 2 cas collectifs de 2 patients, avaient présenté une chute brutale de la pression artérielle (collapsus), marqueur de gravité clinique (PSS2). Tous les autres patients présentaient des symptômes bénins (PSS1).

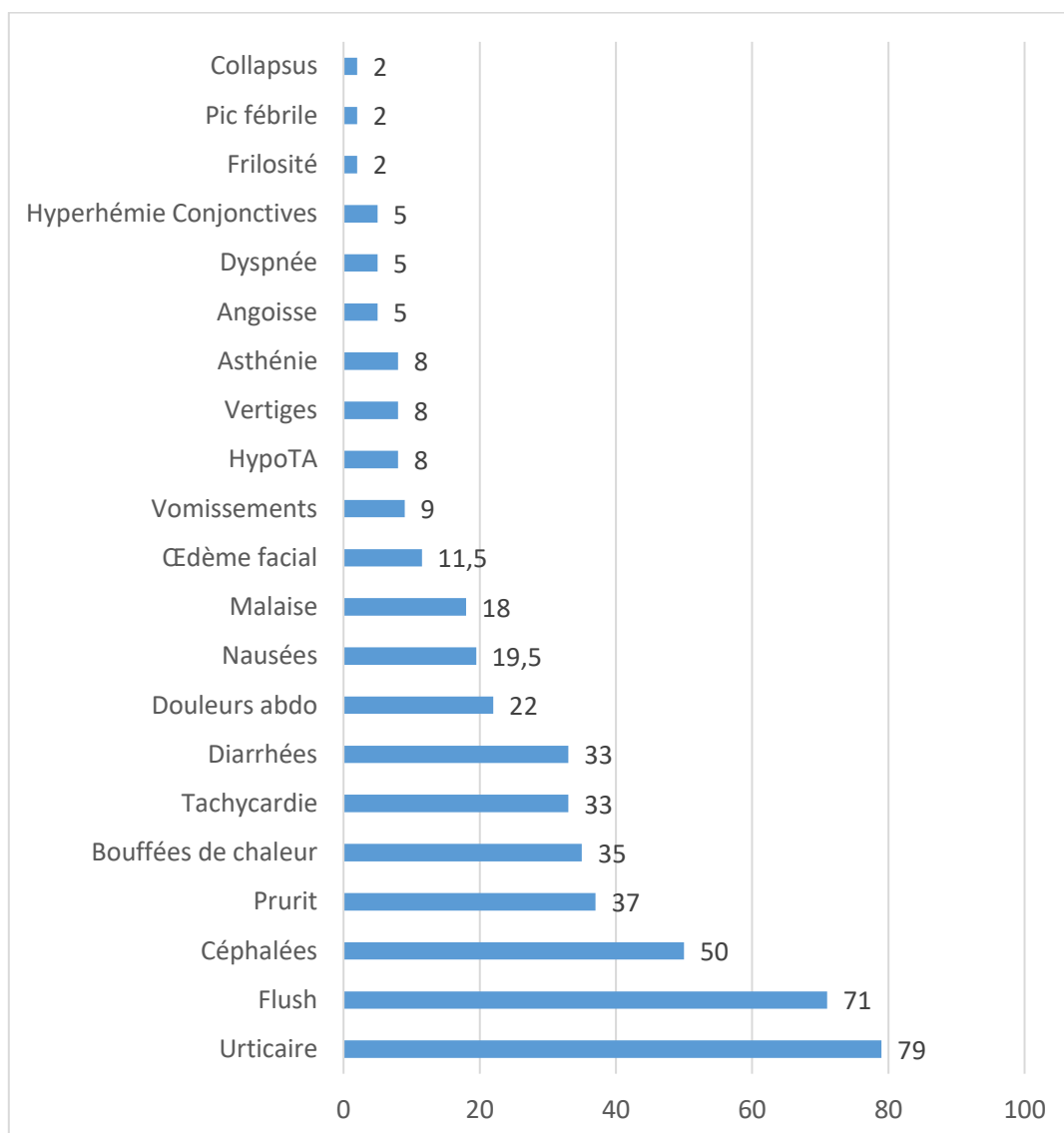


Figure A2.8 : Symptômes présentés par les patients ayant eu une intoxication à l'histamine enregistrée par les Centres antipoison du 01/01/2012 au 31/12/2021. N=543 patients. Source : SICAP.

4.11. Prise en charge des patients

Le lieu de la prise en charge des patients est détaillé dans la figure A2.10. La majorité des patients (51%) n'ont pas nécessité d'autre prise en charge médicale que l'appel au Centre antipoison. Si 17% des patients ont consulté leur médecin traitement où le problème a été géré, 31% ont été pris en charge aux urgences hospitalières et 1% ont nécessité une prise en charge en soins intensifs. Au total, 25 patients ont été hospitalisés plus de 24 heures dont deux en soins intensifs (deux adultes ayant partagé le même repas).

La grande majorité des patients (88%) a été traitée par des antihistaminiques ; les 12% restant sont des patients pour lesquels les symptômes ont disparu très rapidement sans traitement. Un total de 60 patients (soit 11% des patients) ont reçu des corticoïdes en plus des antihistaminiques. L'intérêt des corticoïdes n'est pas démontré. En effet, si les corticoïdes empêchent la dégranulation des basophiles et la libération d'histamine endogène, synthétisée par l'organisme humain en cas de réaction inflammatoire ou allergique, leur administration n'a pas d'effet dans les intoxications par ingestion d'histamine exogène contenue dans des poissons.

L'évolution a été favorable pour la totalité des patients avec une durée moyenne des signes de 3,5 heures jusqu'à la guérison complète (minimum 50 minutes et maximum 72 heures).

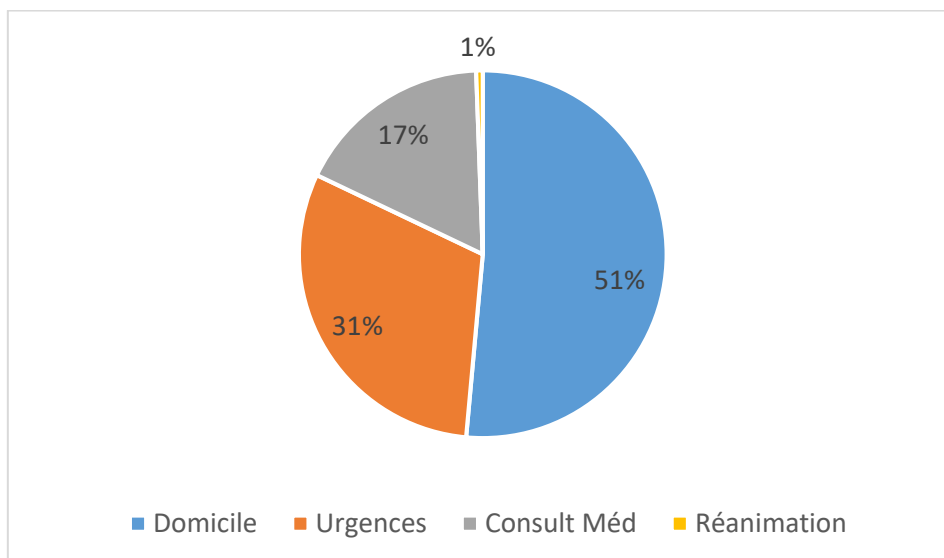


Figure A2.10 : Prise en charge des patients ayant eu une intoxication à l'histamine enregistrée par les Centres antipoison du 01/01/2012 au 31/12/2021. N=543 patients Source : SICAP.

5. Conclusion

L'étude des cas d'intoxication à l'histamine enregistrés par les Centres antipoison suite à l'ingestion de poissons a montré que près de la moitié (47%) des repas de poisson était à l'origine d'une intoxication individuelle. Ces dernières ne relevant pas de la définition d'une TIAC (intoxication collective d'au moins deux personnes), et ne faisant donc pas l'objet d'une déclaration obligatoire aux autorités sanitaires compétentes, il est très probable que leur nombre soit sous-estimé.

Si les scombridés représentaient la famille de poissons la plus fréquemment rencontrée dans les intoxications à l'histamine (93% des repas), d'autres familles de poissons, comme celle des clupéidés (sardines) peuvent être observées.

Les poissons avaient été consommés grillés pour plus de la moitié d'entre eux (55 %) et achetés congelés pour 12% d'entre eux, confirmant que l'histamine n'est dégradée ni par la cuisson, ni par la congélation. Il s'agit d'une molécule thermostable.

Cette étude a avant tout montré que de nombreuses intoxications étaient survenues suite à la consommation de poisson achetés dans le commerce (54% des repas) ou au restaurant (37% des repas).

Si le lieu de la contamination du poisson en histamine reste méconnu dans de nombreux cas, la relecture des dossiers a mis en évidence, chez plusieurs patients, l'absence de respect de la chaîne du froid pour conserver le poisson qu'ils venaient d'acheter en grande surface ou chez un poissonnier (tranches de thon laissées au soleil sur la plage arrière de la voiture...).

Il existe donc deux types de situations pour lesquelles la prévention doit être différente :

- une circonstance impliquant des professionnels qui n'ont pas respecté d'hygiène de préparation et de conservation du poisson ; les recommandations aux opérateurs sont mentionnées dans une fiche de danger disponible sur le site internet de l'Anses¹⁰ ;
- mais aussi une circonstance impliquant uniquement les particuliers consommateurs qui méconnaissent les risques et les règles de conservation de la chair de poisson.

En conclusion, cette étude permet de sensibiliser les consommateurs sur les risques d'intoxications graves à l'histamine suite à la consommation de poisson en l'absence de respect

¹⁰ Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments : Histamine. Anses. Saisine n°2016-SA-0270. Mise à jour : Mars 2021 <https://www.anses.fr/fr/system/files/BIORISK2016SA0270Fi.pdf>

des règles d'hygiène, et de résumer les recommandations permettant de se prémunir de ces risques (cf. ci-dessous).

Recommandations aux particuliers

Pour éviter toute prolifération bactérienne qui favoriserait la formation d'histamine d'un poisson acheté dans le commerce ou pêché, il est essentiel de respecter la « chaîne du froid » avant sa consommation, et pour cela de :

- Mettre rapidement le poisson au réfrigérateur ou le congeler
- Ne pas laisser le poisson à température ambiante, ni exposé au soleil
- En cas de congélation, décongeler le poisson rapidement et le consommer aussitôt
- Ne jamais recongeler un poisson qui a été décongelé
- Ni la cuisson, ni la mise en conserve, ni la congélation ne détruisent l'histamine formée

En cas d'urgence vitale (gonflement du visage ou de la gorge, difficulté à respirer, perte de connaissance...) appeler sans délai le 15 ou le 112 ou le 114 pour les sourds et malentendants.

En cas d'intoxication appeler un Centre antipoison ou consulter un médecin.

Conserver des restes du repas de poisson pour permettre l'analyse et la recherche de contamination par de l'histamine ou des micro-organismes si nécessaire.

ANNEXE 3. ANALYSE EN SERIE TEMPORELLE

La fonction *decompose()* du package *stats* de R (version 4.1.1) a été utilisée pour l'analyse des séries temporelles. Le modèle additif avec moyenne mobile a été utilisé.

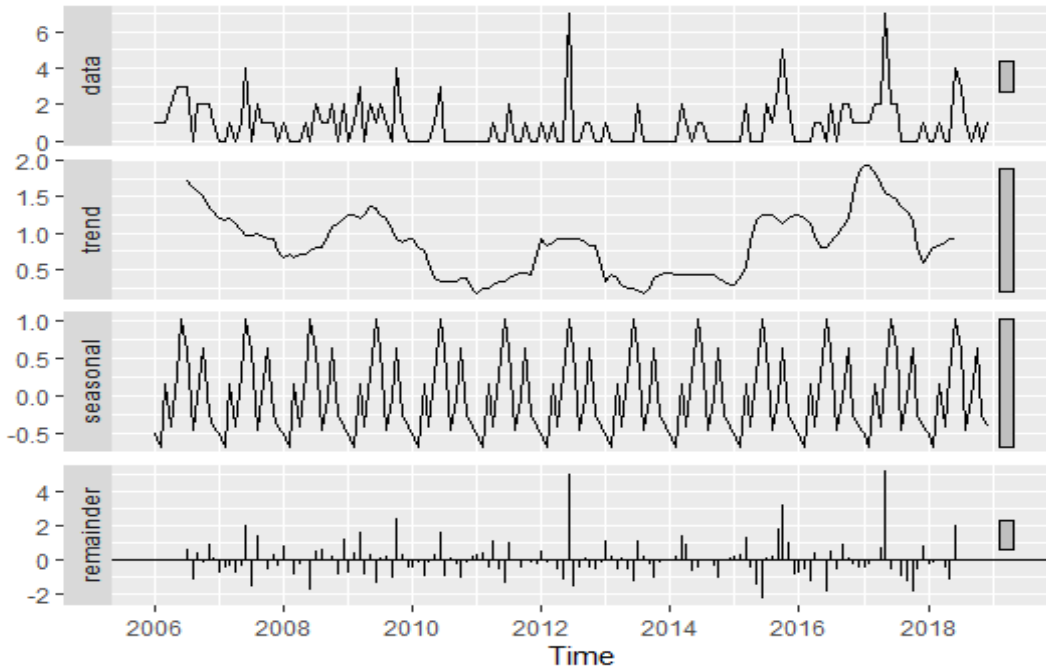


Figure A3.1 Analyse en série temporelle pour la période 2006-2018 pour les données de la DO TIAC à agent confirmé. Le nombre de TIAC à histamine (agent confirmé) est stable et ne présente pas de saisonnalité.

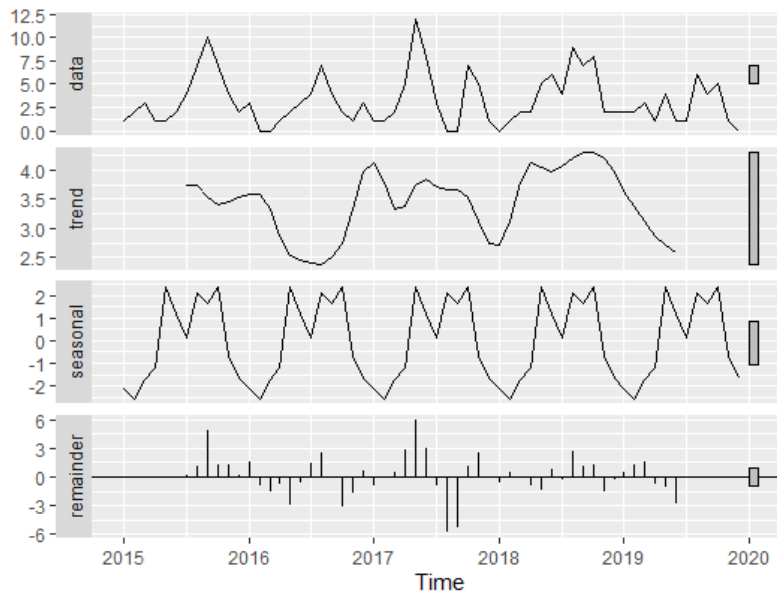


Figure A3.2 Analyse en série temporelle pour la période 2015-2019 pour les données d'alertes de la base de données de la Mission des urgences sanitaires. Le nombre d'alertes pour l'histamine est stable et ne présente pas de saisonnalité.

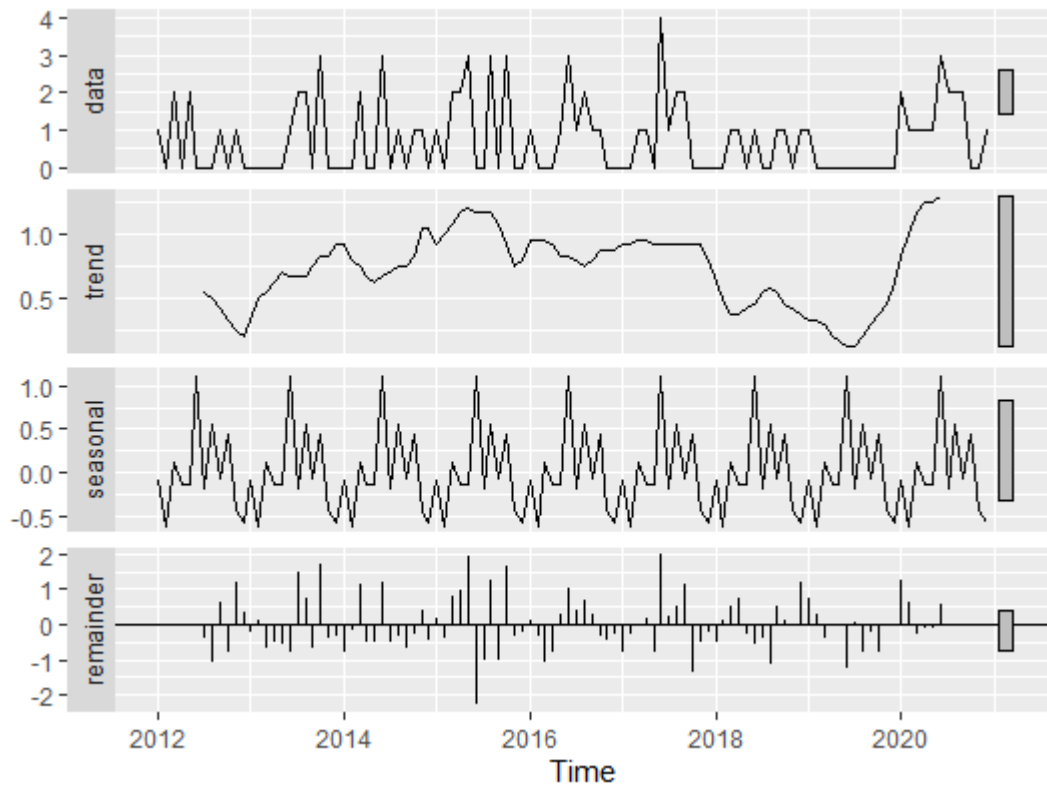


Figure A3.3 Analyse en série temporelle pour la période 2012-2020 pour les données des centres antipoison. Le nombre de dossiers est stable et ne présente pas de saisonnalité

ANNEXE 4. EXEMPLE ILLUSTRANT LES DIFFICULTES DE L'ANALYSE GROUPEE DE LOTS

Pour trois lots de poissons caractérisés par trois distributions statistiques différentes :

Lot 1 : $\log_{10}[\text{histamine}] \sim \text{Normale}(1,79 ; 0,5)$

Lot 2 : $\log_{10}[\text{histamine}] \sim \text{Normale}(1,0 ; 0,5)$

Lot 3 : $\log_{10}[\text{histamine}] \sim \text{Normale}(0,5 ; 0,5)$

l'application du critère microbiologique actuel ($n=9$, $c=2$, $m=2 \log_{10}(\text{mg/kg})$, $M=2.3 \log_{10}(\text{mg/kg})$) permet de calculer les probabilités de rejeter chacun des lots :

- 85% pour le lot 1

- 4% pour le lot 2

- 0,1% pour le lot 3

Si trois échantillons sont pris dans chacun des lots, la probabilité de ne pas respecter le critère microbiologique tombe à 42% (conclusion attendue car la contamination du lot 1 est diluée par celle des autres lots).