



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie 57 (2017) 24–34

Revue Générale

Intolérance à l'histamine ou fausses allergies alimentaires de mécanisme histaminique

Histamine intolerance or false food allergy with histamine mechanism

S. Lefèvre^{a,b,*}, C. Astier^{b,c}, G. Kanny^{b,d}

^a Unité d'Allergologie, CHR Metz-Thionville, site de Mercy, 1, allée du Château, 57085 Metz, France

^b ETHOS « Pratiques innovantes en Santé », faculté de médecine de Nancy, université de Lorraine, avenue de la Forêt-de-Haye, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

^c ENSAIA-INPL, université de Lorraine, 2, avenue de la Forêt-de-Haye, 54518 Vandœuvre-lès-Nancy, France

^d Service de médecine interne, immunologie clinique et allergologie, CHRU de Nancy, rue du Morvan, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France

Reçu le 6 septembre 2016 ; accepté le 3 octobre 2016

Disponible sur Internet le 7 novembre 2016

Résumé

L'intolérance à l'histamine ou fausse allergie alimentaire de mécanisme histaminique correspond à l'apparition de symptômes lors de l'ingestion d'aliments contenant de l'histamine à des doses bien tolérées par des sujets sains. Les réactions d'intolérance à l'histamine se manifestent par des pathologies relativement fréquentes que sont l'urticaire chronique et les céphalées. Sa prévalence est estimée à 1 %. Les auteurs exposent les mécanismes physiopathogéniques : anomalies de l'absorption intestinale de l'histamine, déficit des systèmes de dégradation enzymatique (diamine oxydase et histamine-N-méthyl-transférase), hyperréactivité à l'histamine et/ou facilité à l'histaminolibération non spécifique. Les éléments du diagnostic se basent sur la réalisation d'une enquête catégorielle alimentaire, l'exclusion du principal diagnostic différentiel qu'est l'allergie alimentaire et sur un régime d'épreuve pauvre en histamine, équilibré sans excès de consommation catégorielle selon les recommandations du Programme national nutrition santé.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Intolérance à l'histamine ; Allergie alimentaire ; Diamine oxydase ; Régime pauvre en histamine ; Urticaire chronique

Abstract

Histamine intolerance or false food allergy with histamine mechanism is defined as symptoms caused by ingestion of food containing histamine at dose well tolerated by healthy subjects. These reactions consist in relatively frequent disease such as chronic urticaria or headache. Prevalence is estimated at 1%. The authors highlight the pathophysiological mechanisms: abnormalities of intestinal absorption of histamine or enzymatic catabolism (diamine oxidase and histamine-N-methyl-transferase), hyper-reactivity to histamine and/or increase of non-specific histamine release. Diagnosis is based on food diary, the exclusion of the main differential diagnosis that is food allergy, and histamine restricted diet. The authors suggest a diet poor in histamine, balanced without excess biogenic amines consumption as recommended by the National health nutrition programme.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Histamine intolerance; Food allergy; Diamine oxidase; Poor histamine diet; Chronic urticaria

1. Introduction

Les réactions adverses lors de l'ingestion d'aliments peuvent être classées en réactions toxiques et non toxiques, elles-mêmes pouvant être individualisées en réactions d'hypersensibilités

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : s.lefevre@chr-metz-thionville.fr (S. Lefèvre).

immune (allergies alimentaires) et non immune (intolérance). Les intolérances alimentaires peuvent être le résultat de perturbations du fonctionnement des enzymes du système gastro-intestinal ou des effets pharmacologiques de certains constituants du bol alimentaire. Nous proposons une revue de la littérature de l'intolérance à l'histamine (IH) ou fausse allergie alimentaire de mécanisme histaminique [1] qui est une réaction individuelle vis-à-vis de l'histamine à des doses parfaitement tolérées par un sujet normal [2]. Sa prévalence est estimée à 1 % de la population [3], bien que probablement sous-estimée du fait de la difficulté du diagnostic. Les tableaux cliniques sont variés : urticaire chronique, troubles digestifs, céphalées vasomotrices, rhinite, asthme, voire choc anaphylactique [4].

2. Métabolisme de l'histamine

Les amines biogènes sont produites par des bactéries durant la fermentation, le stockage ou la putréfaction des aliments [5]. Elles résultent de la décarboxylation, par des enzymes bactériennes, des acides aminés : histamine (histidine), tyramine (tyrosine), phényléthylamine (phénylalanine), tryptamine (tryptophane), putrescine (ornithine), cadavérine (lysine), spermine et spermidine (méthionine). L'histamine est la plus souvent incriminée dans les réactions d'intolérance alimentaire.

L'histamine (2-4 imidazol-éthylamine) a été isolée en 1910 par Sir Henry Dale et ses collègues du Wellcome Laboratories [6]. L'histamine joue un rôle important dans différents processus physiologiques et pathologiques. L'histamine entraîne la contraction des muscles lisses, particulièrement des bronches et de l'intestin, une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire, une augmentation de la sécrétion de mucus, la production de sucs gastriques, des tachycardies et des arythmies cardiaques, une stimulation nociceptive des fibres nerveuses. Ces effets pléiotropiques de l'histamine sont induits par l'intermédiaire de récepteurs membranaires, dont 4 sous-types ont été identifiés (*histamine receptor 1-4*). Ces récepteurs appartiennent à la famille de récepteurs couplés à la protéine G [7].

Il existe une production endogène d'histamine qui est stockée dans les granules des mastocytes et des basophiles. La dégranulation de ces cellules induit la libération d'histamine. Elle peut être IgE-dépendante ou liée à des stimuli non immuns.

L'histamine peut être apportée par voie exogène, par l'ingestion d'aliments contenant de l'histamine. L'histamine étant thermostable, sa présence n'est pas influencée par la cuisson.

L'histamine est présente de manière naturelle dans certains aliments (Tableau 1). La fermentation, qu'elle soit naturelle ou non, augmente cette concentration. Une contamination bactérienne due à une mauvaise conservation peut également être source de synthèse d'histamine [8]. La présence d'amines biogènes est considérée comme un marqueur de l'activité microbiologique et leur teneur est un indicateur des conditions de stockage des aliments. Les quantités d'histamine, putrescine et cadavérine augmentent habituellement pendant le stockage du poisson et des viandes alors que la spermine et la spermidine diminuent. Ces constatations ont conduit

Tableau 1

Signes cliniques par système pouvant évoquer une intolérance à l'histamine ou la pouvant faire suspecter.

Systèmes	Signes cliniques
Système cutané	Flush Urticaire Prurit
Système digestif	Nausées/vomissements Douleurs abdominales Météorisme Diarrhées
Système nerveux central	Céphalées de type vasculaire (<i>Cluster headache</i>) Vertiges
Système cardiovasculaire	Hypotension Tachycardie Arythmie
Système respiratoire	Obstruction nasale Rhinorrhée Asthme

Karmas à définir l'index des amines biogènes (BAI) : (histamine + putrescine + cadavérine)/(1 + spermine + spermidine).

Les poissons et les viandes ayant un BAI inférieur à 1 sont considérés de première qualité alors que lorsque l'index atteint 10, il indique un produit de médiocre qualité microbiologique [9]. Pour prévenir la production d'histamine par les bactéries ayant des fonctions histidine-décarboxylase, il est nécessaire de congeler de façon précoce ces aliments [9].

L'Union européenne règlemente la teneur en histamine des poissons des genres *Scombroidae*, *Clupeidae*, *Engraulidae*, *Coryfenidae*, *Pomatomidae* et *Scombresodidae*. Sur la base de neuf échantillons, la teneur en histamine moyenne maximale des espèces mentionnées ci-dessus doit être de 100 mg/kg. Pas plus de deux échantillons ne peuvent avoir des concentrations d'histamine entre 100 et 200 mg/kg et aucun échantillon de poisson ne peut avoir un taux d'histamine supérieur à 200 mg/kg. La même réglementation prévoit également des niveaux maximum d'histamine de 200 mg/kg pour les poissons qui ont subi un traitement de maturation enzymatique en saumure [10].

L'innocuité de l'histamine apportée par le bol alimentaire tient à l'important système de défense mis en jeu au niveau du système digestif. Les cellules à mucus stomacales et intestinales secrètent des mucines qui jouent un rôle dans l'absorption de l'histamine. Elles sont capables d'adsorber et par là même d'inactiver l'histamine. Chaque mole de mucine est capable de fixer 2,5 moles d'histamine [11]. La présence concomitante d'amines biogènes telles que la putrescine et la cadavérine au niveau digestif entre en compétition avec la fixation de l'histamine aux mucines et favorise son absorption.

La barrière des entérocytes unis fermement par la zonula adherens représente un obstacle à tout passage direct entre la lumière intestinale et l'espace intercellulaire. Des modifications ultrastructurales de la muqueuse duodénale ont été mises en évidence chez les patients porteurs d'urticaire chronique et d'intolérance à l'histamine [11].

En fonction de sa localisation, l'histamine peut être dégradée par 2 processus enzymatiques [12] (Fig. 1) :

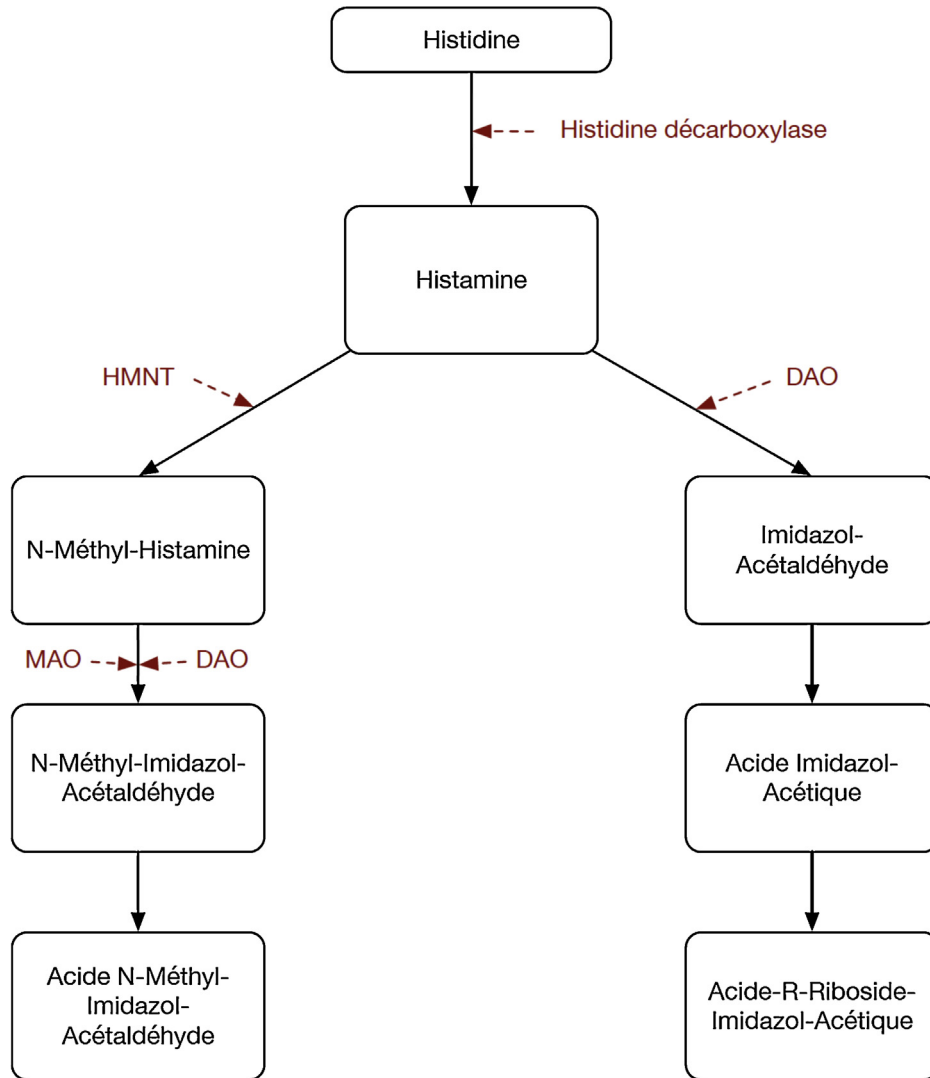


Fig. 1. Voies de dégradation de l'histidine et de l'histamine. DAO : diamine oxydase ; MAO : monoamine oxydase ; HMNT : histamine N-méthyl-transferase.

- une désamination oxydative de son groupement amine vers une imidazolacétaldéhyde, catalysée par l'enzyme diamine-oxydase (DAO) présente dans les entérocytes du tube digestif. La DAO est stockée dans les vésicules cellulaires. Après stimulation, celle-ci est relarguée dans la circulation et est responsable de la dégradation extracellulaire de l'histamine ;
- une méthylation du noyau imidazole vers une N4-méthylhistamine, catalysée par l'enzyme histamine N-méthyl-transferase (HNMT) présente principalement dans le cytosol des cellules hépatiques et rénales [13] ;
- chez les mammifères, l'expression de la DAO est limitée à certains tissus : l'intestin, le côlon ascendant, le placenta et les reins. L'activité de la DAO peut être diminuée par une inflammation de la muqueuse intestinale, un processus tumoral ou la chimiothérapie. Elle est augmentée lors de la grossesse. La baisse de l'activité DAO est un marqueur biologique de la menace d'accouchement prématuré. L'HNMT est exprimée dans de nombreux tissus : reins, foie, rate, prostate, bronches et trachée [5].

Bien que la DAO et l'HNMT soient présentes dans l'épithélium intestinal, la principale barrière à l'absorption d'histamine est la DAO qui permet la dégradation de l'histamine dans le tube digestif. La DAO protège aussi l'organisme de l'histamine qui est formée de manière physiologique par la flore intestinale [8].

Dans l'étude de Mordelet-Dambrine et al., l'instillation dans l'intestin de 200 à 500 mg d'histamine est bien tolérée, alors que l'injection intraveineuse de 7 µg d'histamine est responsable de symptômes [14]. Il a été démontré que l'ingestion concomitante de putrescine diminue d'un facteur 8 le seuil de toxicité de l'histamine [15].

Bien que l'histamine soit rapidement dégradée par la DAO, une ingestion d'histamine dépassant les capacités de détoxification de la DAO peut être responsable de symptômes liés à l'augmentation de l'histamine plasmatique conduisant à une intoxication alimentaire à l'histamine. Le terme historique d'intoxication scombroid est utilisé, car les premières descriptions cliniques impliquaient des poissons du sous-genre

Scombridae, comme le thon et le maquereau [16]. Il convient d'utiliser actuellement le terme d'intoxication histaminique causée par les poissons. En effet, les poissons scombroïdes (thon, maquereau) ou non scombroïdes (sardine, anchois, hareng) peuvent être responsable de telles réactions [17]. L'augmentation de teneur en histamine de ces poissons est due à la décarboxylation de l'histidine en histamine par des bactéries possédant une activité histidine décarboxylase, appartenant pour la plupart à la famille des entérobactéries [18]. Par exemple, les taux d'histamine sont plus importants dans le thon entier que dans les steaks de thon, probablement à cause des bactéries présentes dans le tube digestif, mais également sur d'autres surfaces étrangères comme la peau ou encore les branchies [19]. Les poissons scombroïdes dégagant peu d'odeur ammoniacale en cas de mauvaise conservation sont particulièrement à risque de créer des intoxications alimentaires, l'odorat n'étant pas alerté quant à la fraîcheur du produit. Il faut noter que la synthèse d'autres amines biogènes lors des processus de putréfaction va interférer avec le catabolisme de l'histamine au niveau enzymatique, principalement de la DAO, mais également en rentrant en compétition avec l'histamine au niveau des mucines intestinales. Ainsi, la toxicité de l'histamine peut être potentialisée par d'autres substances résultant du processus de dégradation des chairs de poisson, comme la cadavérine ou la putrescine, qui entrent en compétition avec l'histamine [20]. La prévention la plus efficace de l'intoxication histaminique causée par les poissons est la réfrigération à 4 °C [21,22].

3. Symptomatologie

Dans le cas d'une intoxication histaminique, les symptômes sont dus à un apport massif d'histamine intravasculaire et peuvent être un flush cutané initialement au niveau de la face, un érythème, voire œdème, une transpiration excessive, des nausées, vomissements, voire diarrhées, des céphalées appelées « cluster headache », une détresse respiratoire, ou circulatoire. Le choc anaphylactique lié à une intolérance à l'histamine est habituellement d'intensité moindre que le choc anaphylactique IgE-dépendant.

Le diagnostic peut être confirmé par une augmentation de la concentration plasmatique d'histamine chez le patient ou dans la nourriture consommée [23].

En cas d'intolérance à l'histamine, la symptomatologie est liée aux limites de l'organisme à éliminer et dégrader l'histamine apportée par voie alimentaire, entraînant son passage intravasculaire et la stimulation des récepteurs H1 à H4. Les symptômes sont moindres que dans le cas de l'intoxication à l'histamine.

Physiologiquement, des barrières mécanique et enzymatique, respectivement formées par les mucines et les entérocytes, d'une part, et par la DAO et la HMNT au niveau des cellules de l'épithélium digestif d'autre part, protègent d'une absorption excessive de l'histamine. Les symptômes de l'IH apparaissent lors que les capacités de détoxification de ces barrières protectrices sont dépassées [24].

Des taux d'histamine plasmatique au-dessus des valeurs normales (0,3 à 1 ng/mL) peuvent induire des symptômes. Des taux de 1 à 2 ng/mL peuvent entraîner une augmentation des

Tableau 2
Médicaments inhibant la diamine oxydase.

Dénominations internationales	Spécialités commercialisées en France
Dihydralazine	Népressol [®]
Cyclosérine	
Pentamidine	Pentacarinat [®]
Imipenème	Tienam [®]
Dobutamine	Dobutrex [®]
Acide clavulanique	Augmentin [®] , Timentin [®]
Propafenone	Rythmol [®]
Salazosulfapyrine	Salazopyrine [®]
Verapamil	Isoptine [®]
Isoniazide	Rimifon [®] , Rifater [®] , Rifinah [®] , Nicozid [®]
Acétylcysteine	Fluimucil [®] , Exomuc [®]
Céfuroxime	Zinnat [®]
Métoclopramide	Primperan [®]
Théophylline	Euphylline [®]
Haloperidol	Haldol [®]
Ambroxol	Surbonc [®]
Halopéridol	Phénergan [®]
Atracurium	Tracrium [®]
Rocuronium	Esmeron [®]

sécrétions gastriques et de la fréquence cardiaque. Des taux de 3 à 5 ng/mL sont responsables de rashes cutanés, urticaire, céphalées ou tachycardie. Un bronchospasme peut survenir pour des taux compris entre 7 et 12 ng/mL, un arrêt cardiaque pour des taux de 100 ng/mL [5]. Il est cependant difficile de définir des seuils de réactivité individuels [25].

Pour ce qui est des troubles digestifs, les signes rapportés peuvent être des douleurs diffuses, un météorisme ou encore des diarrhées. Une diminution de l'activité de la DAO est retrouvée en cas d'IH, mais également en cas de pathologie inflammatoire ou néoplasique du tube digestif [5]. Au cours de l'allergie alimentaire, il existe également une diminution de l'activité de la HNMT. Dans ce cas, la DAO ne peut compenser totalement cette diminution d'activité et il existe donc une diminution des capacités de l'organisme à dégrader l'histamine [26].

Des symptômes respiratoires ont été rapportés pendant ou juste après l'ingestion d'aliment riche en histamine. Ces symptômes peuvent être une rhinorrhée, une toux, voire une crise d'asthme [5,27]. L'HNMT est considérée comme une enzyme importante de la dégradation de l'histamine au niveau de l'épithélium bronchique [28] et une diminution de son activité est rapportée chez les patients asthmatiques [29].

Le diagnostic d'une intolérance à l'histamine requiert la présence d'au moins 2 symptômes induits par l'histamine (Tableau 1) [30].

Facteurs favorisants : la variabilité individuelle de tolérance à l'histamine s'explique par les capacités de détoxification enzymatique propre à chaque individu [31]. La prise de certains médicaments inhibiteurs de la DAO, présentés dans le Tableau 2, peut être responsable d'une plus grande réactivité chez certains patients. L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent potentialiser les réactions d'intolérance à l'histamine en augmentant la perméabilité intestinale et en bloquant la voie de la cyclooxygénase et favorisant la synthèse de médiateurs de type leucotriènes lors des processus d'histaminolibération non

spécifique [32]. Les produits de contraste iodés n'interfèrent pas, in vitro, sur l'action de la DAO ou de l'HNMT [33].

Une baisse de l'activité DAO peut survenir sur un terrain génétique prédisposé, en cas de pathologies du tube digestif, avec une diminution de la production de DAO par des entérocytes endommagés (pathologies inflammatoires, infections, parasitoses, syndromes de malabsorption) [34] ou en cas d'inhibition de la DAO par d'autres amines biogéniques ou certains médicaments. Bien qu'il y ait une contribution génétique, les facteurs environnementaux sont prépondérants pour le développement d'une IH [35].

Une réduction de l'activité DAO est retrouvée chez les patients présentant une insuffisance rénale, une hépatite virale, une cirrhose hépatique, ou une urticaire chronique [36]. Une carence en vitamine B6, vitamine C, cuivre ou en zinc peut également contribuer à une diminution de l'activité de la DAO [5].

Les concentrations d'histamine dans l'organisme sont également influencées par le stress. Les hormones sécrétées durant les réactions de stress peuvent activer directement les mastocytes, entraînant une libération d'histamine et d'autres facteurs inflammatoires [37].

4. Teneur des aliments en histamine et effets d'un régime pauvre en histamine

La teneur des principaux aliments riches en histamine est présentée dans le **Tableau 3**. L'aliment n'intervient en général pas exclusivement par sa nature propre, mais par la consommation excessive d'une catégorie d'aliments riche en histamine en conjonction d'un régime déséquilibré et de facteurs favorisants. Les taux d'histamine sont variables en fonction du type de bactérie et des conditions de fermentation [38]. Pour les vins, par exemple, Bodmer et al. retrouvaient des taux moyens d'histamine de 3,63 mg/L dans les vins français, de 2,19 mg/L dans les vins italiens et de 5,02 mg/L dans les vins espagnols [39]. Les symptômes survenant lors de la consommation de vin ne peuvent pas être considérés comme une intolérance à l'histamine. Dans l'étude menée par test de provocation en double insu vin riche versus vin pauvre en histamine, Kanny et al. ne mettaient pas en évidence de lien entre la teneur en histamine des vins et l'apparition de signes d'intolérance aux vins, et concluaient au rôle d'autres substances telles que l'éthanol ou son aldéhyde l'éthanal [40]. Certains aliments ont été incriminés dans l'histaminolibération non spécifique des mastocytes [5], bien que leur rôle ne soit pas formellement établi dans les études scientifiques [41].

Prester et al. ont montré une absence de production d'histamine dans toutes les étapes du stockage des langoustines et ont conclu que les crustacés, comme les crevettes ou les langoustines pourraient convenir aux patients atteints d'intolérance à l'histamine [42].

Wantke et al. ont montré qu'un régime pauvre en amines biogènes améliorerait les céphalées des patients dans 73 % des cas [43]. Une autre étude a montré que 61 % des patients avaient une amélioration de leur urticaire chronique avec un régime pauvre en histamine [25]. Cependant, dans cette étude,

Tableau 3
Taux d'histamine dans les aliments.

	Taux d'Histamine mg/kg
<i>Poissons frais</i>	
Maquereau	0,14
Hareng	1,24
Sardine	0,2
Merlan	0,05
Daurade, Lieu	0,1
Colin	0,12
<i>Poissons surgelés</i>	
Cabillaud	0,25
Daurade	1
<i>Poissons en conserve</i>	
Sardines à l'huile	0,5 – 4
Thon	1,2 ± 0,18
Thon à l'huile	4,35 – 30,95
Maquereaux à l'huile	9,35 – 28,30
Harengs à l'huile	9,35
Filets d'anchois	25 – 33
Crabe	0,7
<i>Nuoc Mam</i>	1500–1600 mg/L
<i>Coquillages frais</i>	
Coquilles Saint-Jacques, huîtres	0,05
Moule	0,1
Praire, oursin	0,2
<i>Crustacés frais</i>	
Crevette	0,25
<i>Laitage</i>	
Lait	0
<i>Fromages</i>	
Camembert	40
Livarot	12
Munster	25
Saint-Nectaire	32
Pont-L'Evêque	83
Gouda	0 – 1032
Cantal	50
Parmesan	5 – 1330
Emmental	0 – 60
Gruyère	0 – 200
Cheddar	76
Vache-qui-rit	62,5
<i>Œufs</i>	
Œufs	0
<i>Viandes</i>	
Porc	2 – 65
Bœuf	2 – 15
Foie de porc	25
<i>Charcuteries</i>	
Saucisson sec	225
Mortadelle	1,5
Salami	n.d. – 56
Jambon fumé	18,6 ± 41,3
Jambon cuit	0,55
Chorizo	73,3 ± 79,6
Cervelas	n.d. – 162
Pâté de foie	8,08 ± 1,02
<i>Légumes frais</i>	
Artichaut, arachide, carotte, chou, endive, laitue, haricot vert, poireau, radis	0
Pomme de terre	0,1 – 0,3
Champignon de Paris	0,25
Betterave	0,32
Tomate	22
Épinard	37,5

Tableau 3 (Suite)

	Taux d'Histamine mg/kg
<i>Légumes en conserve</i>	
Champignon de Paris	0,5
Sauce tomate	6
Choucroute	20
Épinard	40
<i>Alcool</i>	
Vin blanc	n.d. – 10
Vin rouge	n.d. – 30
Bière	n.d. – 17
Champagne	670 µg/L

Adapté de [61].

n.d. : non détectable.

des additifs alimentaires (sulfites, benzoate, tartrazine, salicylate) étaient également exclus. King et al. ont rapporté que des patients présentant une urticaire chronique avaient une réduction de l'utilisation des antihistaminiques, en suivant un régime pauvre en histamine en comparaison à un groupe contrôle qui avait éliminé les édulcorants artificiels de leur alimentation [44].

L'histamine joue un rôle clé dans l'urticaire chronique. Kanny et al. ont montré qu'il existait des perturbations fréquentes du métabolisme de l'histamine chez les patients souffrant d'urticaire chronique, pouvant résulter d'une hyperperméabilité intestinale et/ou d'un déficit enzymatique dans le catabolisme de l'histamine [36]. Guida et al. ont montré qu'un régime pauvre en histamine chez des patients souffrant d'urticaire chronique améliorait la symptomatologie chez les patients [45]. Dans une étude récente portant sur 157 patients présentant une urticaire chronique spontanée (UCS) modérée à sévère, les auteurs ont proposé un régime pauvre en histamine et en composants alimentaires référencés sous le générique « pseudo-allergènes ». Ce régime était composé d'une alimentation sans colorants ou conservateurs, lait de vache, chocolat, raisin, blé, agrumes, fromage, œufs pendant 31 jours, suivi d'un test de provocation orale (TPO) à l'histamine en gélule (75 mg), en double insu versus placebo, les symptômes étaient objectivés par un médecin dans les 24 heures suivant l'ingestion, en insu [46]. Une amélioration de l'UCS était notée chez 46 % des patients sous régime, mais seulement 17 % avaient un TPO positif à l'histamine. Les auteurs concluaient que ce régime pauvre en « pseudo-allergènes » pouvait améliorer l'UCS, mais que cela est rarement dû à une intolérance à l'histamine.

L'intolérance à l'histamine peut être responsable de céphalées, de type vasculaire, dues principalement au monoxyde de nitrate [47], libéré après stimulation des récepteurs H1 par l'histamine. Une amélioration des symptômes était notée après un régime pauvre en histamine [43] ou sous antihistaminique [48].

Il a été montré que chez les patients atteints de dermatite atopique, il existait une diminution des taux de DAO et qu'un régime pauvre en histamine améliorait non seulement les symptômes de l'IT comme les céphalées, l'inconfort gastro-intestinal, mais également le score de sévérité de la DA [49].

5. Diagnostic

Le diagnostic d'IH est délicat du fait de la grande variété de la symptomatologie, de l'absence de marqueur biologique fiable et de l'importance de l'effet placebo dans les manifestations vasomotrices comme les céphalées. Les symptômes et leurs apparitions après la consommation de certains aliments ou de boissons sont parfois attribués à d'autres pathologies comme les allergies alimentaires, le syndrome de l'intestin irritable ou des causes psychosomatiques.

Établir le diagnostic de fausse allergie alimentaire commence par l'invalidation de l'hypothèse diagnostique d'une allergie alimentaire par un bilan allergologique soigneusement conduit. De principe, une mastocytose sera recherchée par l'examen clinique et le dosage de la tryptase sérique à l'état de base.

5.1. Algorithme de prise en charge

L'algorithme de prise en charge d'une intolérance à l'histamine débute par un recueil des symptômes et un examen clinique.

5.1.1. Enquête alimentaire catégorielle

Une enquête alimentaire catégorielle sur une semaine avec un recueil précis des aliments, boissons, médicaments consommés et des symptômes est réalisée [4,50]. L'étude analytique de ce journal alimentaire comporte la semi-quantification de la prise hebdomadaire d'aliments riches en histamine, substances histaminolibératrices, tyramine, féculents. Une collaboration entre l'allergologue et le diététicien est indispensable à cette étude.

5.1.2. Régime d'épreuve

Un régime d'épreuve équilibré, pauvre en histamine et restreint en amines biogènes (Annexe 1) sera proposé pendant au moins un mois. Ce régime constitue une alternative diagnostique et un prérequis nécessaire en cas de symptomatologie trop invalidante avant la réalisation de tests de réintroduction ou de provocation [51].

5.1.3. Test de provocation oral

L'utilisation de TPO en double insu versus placebo à l'histamine avec la mesure de l'histamine plasmatique et des symptômes objectifs a été proposée. La difficulté principale vient des difficultés de mise en œuvre de ces TPO. Seulement 50 % des patients ayant une intolérance à l'histamine déclarée ont un TPO positif (TPO en double insu contre placebo, les patients recevaient soit 75 mg d'histamine dilués dans du thé à la menthe, soit du thé à la menthe) [52]. De plus, une étude multicentrique a montré l'absence de fiabilité d'un TPO à l'histamine pour confirmer le diagnostic d'IH [53]. La charge digestive en histamine correspondant à l'administration intraduodénale de 200 mg de bichlorhydrate d'histamine, soit 120 mg d'histamine est bien tolérée chez les sujets sains et induit chez 84 % des sujets porteurs d'urticaire chronique (21 patients/25) des symptômes d'intolérance [36]. La dose tolérée d'histamine dépend des facteurs intervenant lors la consommation : la composition du bol alimentaire, qui peut contenir d'autres amines biogènes

Tableau 4
Régime pauvre en histamine.

Aliments		Recommandations PNNS	Régime pauvre en histamine
Fruits et légumes	Au moins 5 par jours	À chaque repas et en cas de petit creux crus, cuits, nature ou préparés frais, surgelés ou en conserves	Limiter les légumes fermentés (choucroute), épinard, choux Limiter les tomates et en particulier le concentré de tomate Préférer les légumes frais Idem PNNS
Pains, céréales, pommes de terre et légumes secs	À chaque repas et selon l'appétit	Favoriser les aliments céréaliers complets Privilégier la variété	
Lait et produits laitiers	3 fois par jour	Privilégier les fromages les plus riches en calcium, les moins gras et les moins salés	Limiter les fromages fermentés : Camembert, emmental, gouda, cheddar, parmesan
Viandes, volailles, produit de la pêche, et œufs	1 à 2 fois par jour	En quantité inférieure à l'accompagnement Viandes : privilégier la variété des espèces et les morceaux les moins gras Poisson : au moins 2 fois par semaine	Limiter les apports de poissons riches en histidine/histamine : maquereau, hareng, thon, sardine et les poissons en conserve Préférer les poissons frais ou surgelés Limiter les charcuteries et la viande de porc
Matières grasses ajoutées	Limiter la consommation	Privilégier les matières grasses végétales (huile de colza, d'olive...) Favoriser la variété Limiter les graisses d'origine animale (beurre, crème...)	Idem PNNS
Produit sucré	Limiter la consommation	Attention aux produits sucrés Attention aux aliments gras et sucrés à la fois (pâtisseries, glaces, crèmes desserts...)	Idem PNNS
Boissons	De l'eau à volonté	Limiter les boissons sucrées Boissons alcoolisées : ne pas dépasser par jour : 2 verres de vin (10 cL) pour les femmes, 3 pour les hommes. Deux verres de vin sont équivalents à 2 demis de bière ou 6 cL d'alcool fort	Limiter l'apport de vins, bière et champagne
Sels	Limiter la consommation	Préférer le sel iodé Ne pas resaler avant de goûter Réduire l'ajout de sel dans les eaux de cuisson Limiter les fromages et les charcuteries les plus salées et les produits apéritifs salés	Idem PNNS
Activités physiques	Au moins l'équivalent de 30 min de marche rapide par jour	À intégrer dans la vie quotidienne (marcher, monter les escaliers, faire du vélo...)	Idem PNNS

PNNS : Programme national nutrition santé.

comme la cadavérine et la putrescine, va interférer avec le métabolisme de l'histamine [54]. En effet, l'affinité de la putrescine et de la cadavérine pour la DAO est plus importante que celle de l'histamine. Ainsi, elles jouent donc un rôle potentialisateur dans l'IH [55]. Les tests de réintroduction réalistes, avec le ou les aliments potentiellement en cause, sont recommandés pour prendre en considération non seulement la teneur en histamine, mais également les autres composants de l'aliment.

5.1.4. Autres tests

Kofler et al. ont proposé l'utilisation d'un test appelé *Histamine 50 skin-prick-test* pour le diagnostic de l'IH [56]. Dans ce test, le prick-test à l'histamine est lu à 50 min. L'étude

a montré que les patients souffrant d'IH et les témoins n'avaient pas de différence significative dans les tailles des papules lors de la lecture à 20 minutes, mais qu'une papule ≥ 3 mm à 50 min était en faveur du diagnostic d'IH.

Une enquête vasomotrice cutanée [57–59] évalue la réactivité individuelle à l'histamine et l'aptitude à l'histaminolibération des patients. Elle consiste à réaliser des intradermoréactions avec des concentrations croissantes de substances histaminolibératrices connues (codéine) et d'histamine elle-même. La codéine est utilisée à 5, 10 et 50 $\mu\text{g/mL}$. Un sujet normal ne réagit pas aux deux premières doses. La réactivité de l'histamine est évaluée en utilisant des doses habituellement non réactogènes chez les individus normaux (0,1 et 1 g/mL).

La mesure de l'activité DAO intestinale ou du polymorphisme génétique de la DAO peut être proposée [50]. La valeur diagnostique de l'activité de la DAO plasmatique est à pondérer : elle est diminuée chez la moitié des patients souffrant d'IH et 17 % des sujets sains [35].

Un trouble de la perméabilité intestinale pourra être dépisté par un test de perméabilité comme le test au mannitol-lactulose ou à l'EDTA [60].

6. Traitements

6.1. Traitements recommandés

Le traitement de l'intolérance à l'histamine repose sur une limitation des apports alimentaires en histamine [3].

Les médicaments inhibiteurs de la DAO, les AINS et les médicaments histaminolibérateurs sont à éviter [5,32,61,62].

Nous proposons un régime équilibré sans excès catégoriel, en respectant les recommandations pour un équilibre alimentaire basé sur le programme National Nutrition Santé (PNNS) en conseillant la consommation de produits frais et en évitant les produits fermentés (Tableau 4). La restauration d'horaires réguliers de prise des repas est indispensable, ce qui présuppose celle des horaires de sommeil et du rythme de vie. Une fiche à remettre aux patients lors de la consultation est proposée en Annexe 1.

Un traitement adjuvant par antihistaminique de seconde génération est recommandé pendant 4 à 8 semaines en accompagnement de ce régime.

6.2. Traitements possibles ayant démontré une efficacité

Un traitement complémentaire par cromones par voie orale est opportun dans l'objectif de réduire les effets de l'histaminolibération non spécifique [61].

En cas de carence, une supplémentation en zinc, cuivre, vitamine C et B6, magnésium, qui sont des cofacteurs de la DAO, peut être proposée [49].

Des capsules contenant de la DAO isolée depuis des reins de porc ont été proposées pour compléter les patients ayant

un défaut de production endogène et présentant des symptômes d'IH [5].

6.3. Traitements adjuvants

Toutes les causes d'irritation non spécifique de la muqueuse digestive devront être évitées (épices, alcool, AINS, lévures ou parasitoses intestinales). Les probiotiques visant à normaliser la flore digestive peuvent être proposés en thérapie complémentaire. Les traitements à base de levure *Saccharomyces boulardii* (Ultralevure®) ne sont pas recommandés.

7. Conclusion

L'intolérance à l'histamine résulte d'un déséquilibre entre la consommation d'aliments riches en histamine et l'insuffisance des capacités de l'organisme à l'éliminer et à la cataboliser.

L'augmentation de l'histamine peut être due à une production endogène excessive d'histamine, par exemple lors des mastocytoses, à la synthèse endogène accrue d'histamine par les bactéries intestinales ou une augmentation de l'apport exogène d'histamine par l'alimentation. L'apparition d'une IH s'explique par un trouble de l'absorption de l'histamine et une dysfonction de la dégradation enzymatique due à des causes génétiques ou acquises.

Le traitement repose essentiellement sur la mise en place d'un régime pauvre en histamine en favorisant l'équilibre alimentaire, la consommation d'aliments frais ou congelés frais, la limitation de consommation des aliments issus d'un processus de fermentation (fromages, saucisson, saumure. . .).

Cette prise en charge diététique est indispensable chez les patients souffrant d'intolérance à l'histamine. Elle nécessite une collaboration étroite entre les allergologues et les diététiciens afin de proposer un régime équilibré tout en favorisant l'éducation thérapeutique des patients.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Annexe 1.

Limiter la consommation d'aliments riches en histamine et en amines biogènes en raison de leur interférence avec le métabolisme de l'histamine et **ne pas les associer** au cours d'un même repas

Les fromages

Les fromages à pâte cuite : plus le temps d'affinage est long, plus ces fromages s'enrichissent en amines biogènes, préférer le cœur de meule

Comté, Gruyère, Emmental, Appenzell, Beaufort, Parmesan, Fromages fondus à base de fromages à pâte cuite de type Vache qui rit ...

Les fromages fermentés

Livarot, Gorgonzola, Gouda, Munster, Saint-Nectaire, Pont-l'Évêque, Cantal, Roquefort, Bleu,...

Les poissons

Consommer des poissons fraîchement pêchés ou surgelés

Éviter les poissons fumés ou marinés

Éviter les poissons scombroïdes comme le thon et le maquereau, le hareng et les anchois

Éviter la sauce Nuoc-Mâm à base de poisson fermenté

Les fruits et légumes

Tomate en particulier le concentré de sauce tomate

Epinards

Légumes fermentés comme la choucroute, la naveline,...

Les viandes et charcuteries

Porc

Charcuteries : saucisson, jambon fumé, chorizo, salami, cervelas ...

Équilibrer son alimentation en suivant les recommandations du programme National Nutrition Santé

(www.mangerbouger.fr)

Adopter un rythme de repas régulier : petit-déjeuner, déjeuner et dîner

Prendre le temps de faire une vraie pause pour les repas

Fruits et légumes

Au moins 5 par jours

À chaque repas et en cas de petit creux

Pains, céréales, pommes de terre et légumes secs

À chaque repas et selon l'appétit

Favoriser les aliments céréaliers complets

Privilégier la variété

Lait et produits laitiers

3 fois par jour

Privilégier la variété et les fromages les plus riches en calcium, les moins gras et les moins salés

Viandes, volailles, produit de la pêche, et œufs

1 à 2 fois par jour

En quantité inférieure à l'accompagnement

Viandes : privilégier la variété des espèces et les morceaux les moins gras

Poisson : au moins 2 fois par semaine

Matières grasses ajoutées

Limiter la consommation

Privilégier les matières grasses végétales (huile de colza, d'olive...)

Favoriser la variété

Limiter les graisses d'origine animale (beurre, crème...)

Produits sucrés

Limiter la consommation

Sels

Limiter la consommation

Boissons : Eau à volonté, limiter les boissons alcoolisées et sucrées

Références

- [1] Moneret-Vautrin DA, Kanny G. Pseudo-allergic reactions to food: non-immunological food intolerance. In: *Recent advances in clinical nutrition*. Great Britain: Smith Gordon; 1993. p. 143–51.
- [2] Malone MH, Metcalfe DD. Histamine in foods: its possible role in non-allergic adverse reactions to ingestants. *N Engl Reg Allergy Proc* 1986;7(3):241–5.
- [3] Kohn JB. Is there a diet for histamine intolerance? *J Acad Nutr Diet* 2014;114(11):1860.
- [4] Moneret-Vautrin D, André C. *Immunopathologie de l'allergie alimentaire et fausses allergies alimentaires*. Paris: Masson; 1993.
- [5] Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr* 2007;85(5):1185–96.
- [6] Dale HH, Laidlaw PP. The physiological action of beta-aminazolyethylamine. *J Physiol* 1910;41(5):318–44.
- [7] Nakamura T, Itadani H, Hidaka Y, Ohta M, Tanaka K. Molecular cloning and characterization of a new human histamine receptor, HH4R. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;279(2):615–20.
- [8] Kovacova-Hanusova E, Buday T, Gavliakova S, Plevkova J. Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015;43(5):498–506.
- [9] Karmas E. Biogenic amines as indicators of seafood freshness. *Food Sci Technol* 1981;17:20–3.
- [10] European Commission. 2005. Commission Regulation (EC) No. 2073/2005 of 15 November 2005 on microbiological criteria for foodstuffs.
- [11] Kanny G, Grignon G, Dauca M, Guedenet JC, Moneret-Vautrin DA. Ultrastructural changes in the duodenal mucosa induced by ingested histamine in patients with chronic urticaria. *Allergy* 1996;51(12):935–9.
- [12] Chu C-H, Bjeldanes LF. Effect of diamines, polyamines and tuna fish extracts on the binding of histamine to mucin in vitro. *J Food Sci* 1982;47(1):79–80.
- [13] Schwelberger H. Histamine N-methyltransferase (HNMT) enzyme and gene. In: *Histamine: biology and medical aspects*. Falus: SpringMed Publishing; 2004. p. 53–9.
- [14] Mordelet-Dambrine M, Parrot J. Action de l'histamine introduite par voie buccale ou formée dans le tube digestif. *Med Nutr* 1970;6:59–73.
- [15] Parrot J, Gabe M, Herrault A. Intoxication aiguë du cobaye par administration simultanée d'histamine et de putrescine. *CR Soc Biol* 1947;141:486–7.
- [16] Skypala I. Other causes of food hypersensitivity. In: *Lecturer ISBN and D PG Dip Allergy, RD Specialist Allergy Dietitian Director of Rehabilitation and Therapies Honorary Senior, Fellow CVBsD PG Dip Allergy, RD Senior Allergy Dietitian Senior Research*. Food Hypersensitivity [Internet]. Wiley-Blackwell; 2009. p. 210–40. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781444312119.ch10/summary>. [cited 2016 Mar 1].
- [17] Prester L. Biogenic amines in fish, fish products and shellfish: a review. *Food Addit Contam* 2011;28(11):1547–60.
- [18] Lehane L, Olley J. Histamine fish poisoning revisited. *Int J Food Microbiol* 2000;58(1–2):1–37.
- [19] Rossi S, Lee C, Ellis PC, Pivarnik LF. Biogenic amines formation in bigeye tuna steaks and whole skipjack tuna. *J Food Sci* 2002;67(6):2056–60.
- [20] Al Bulushi I, Poole S, Deeth HC, Dykes GA. Biogenic amines in fish: roles in intoxication, spoilage, and nitrosamine formation – a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2009;49(4):369–77.
- [21] Naila A, Flint S, Fletcher G, Bremer P, Meerdink G. Control of biogenic amines in food – existing and emerging approaches. *J Food Sci* 2010;75(7):R139–50.
- [22] Tapingkae W, Tanasupawat S, Parkin KL, Benjakul S, Visessanguan W. Degradation of histamine by extremely halophilic archaea isolated from high salt-fermented fishery products. *Enzyme Microb Technol* 2010;46(2):92–9.
- [23] Bédry R, Gabinski C, Paty MC. Diagnosis of scombroid poisoning by measurement of plasma histamine. *N Engl J Med* 2000;342(7):520–1.
- [24] Schwelberger HG. Histamine intolerance: overestimated or underestimated? *Inflamm Res* 2009;58(Suppl. 1):51–2.
- [25] Joneja JMV, Carmona-Silva C. Outcome of a histamine-restricted diet based on chart audit. *J Nutr Environ Med* 2001;11(4):249–62.
- [26] Kuefner MA, Schwelberger HG, Weidenhiller M, Hahn EG, Raithe M. Both catabolic pathways of histamine via histamine-N-methyltransferase and diamine oxidase are diminished in the colonic mucosa of patients with food allergy. *Inflamm Res* 2004;53(Suppl. 1):S31–2.
- [27] Wantke F, Hemmer W, Haglmüller T, Götz M, Jarisch R. Histamine in wine. Bronchoconstriction after a double-blind placebo-controlled red wine provocation test. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;110(4):397–400.
- [28] Yamauchi K, Sekizawa K, Suzuki H, Nakazawa H, Ohkawara Y, Katayose D, et al. Structure and function of human histamine N-methyltransferase: critical enzyme in histamine metabolism in airway. *Am J Physiol* 1994;267(3 Pt 1):L342–9.
- [29] Preuss CV, Wood TC, Szumlanski CL, Raftogianis RB, Otterness DM, Girard B, et al. Human histamine N-methyltransferase pharmacogenetics: common genetic polymorphisms that alter activity. *Mol Pharmacol* 1998;53(4):708–17.
- [30] Smolinska S, Jutel M, Cramer R, O'Mahony L. Histamine and gut mucosal immune regulation. *Allergy* 2014;69(3):273–81.
- [31] Hungerford JM. Scombroid poisoning: a review. *Toxicol* 2010;56(2):231–43.
- [32] Wölbing F, Fischer J, Köberle M, Kaesler S, Biedermann T. About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy* 2013;68(9):1085–92.
- [33] Kuefner MA, Feurle J, Petersen J, Uder M, Schwelberger HG. Influence of iodinated contrast media on the activities of histamine inactivating enzymes diamine oxidase and histamine N-methyltransferase in vitro. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014;42(4):324–8.
- [34] Honzawa Y, Nakase H, Matsuura M, Chiba T. Clinical significance of serum diamine oxidase activity in inflammatory bowel disease: importance of evaluation of small intestinal permeability. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(2):E23–5.
- [35] Maintz L, Yu C-F, Rodríguez E, Baurecht H, Bieber T, Illig T, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in the diamine oxidase gene with diamine oxidase serum activities. *Allergy* 2011;66(7):893–902.
- [36] Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Schohn H, Feldman L, Mallie JP, Gueant JL. Abnormalities in histamine pharmacodynamics in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1993;23(12):1015–20.
- [37] Harvima IT, Nilsson G, Naukkarinen A. Role of mast cells and sensory nerves in skin inflammation. *G Ital Dermatol* 2010;145(2):195–204.
- [38] Yang J, Ding X, Qin Y, Zeng Y. Safety assessment of the biogenic amines in fermented soya beans and fermented bean curd. *J Agric Food Chem* 2014;62(31):7947–54.
- [39] Bodmer S, Imark C, Kneubühl M. Biogenic amines in foods: histamine and food processing. *Inflamm Res* 1999;48(6):296–300.
- [40] Kanny G, Gerbaux V, Olszewski A, Frémont S, Empereur F, Nabet F, et al. No correlation between wine intolerance and histamine content of wine. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(2):375–8.
- [41] Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Oude Elberink JNG, Kluin-Nelemans JC, Dubois AEJ. Mastocytosis and adverse reactions to biogenic amines and histamine-releasing foods: what is the evidence? *Neth J Med* 2005;63(7):244–9.
- [42] Prester L, Orct T, Macan J, Vukušić J, Kipčić D. Determination of biogenic amines and endotoxin in squid, musky octopus, norway lobster, and mussel stored at room temperature. *Arch Ind Hyg Toxicol* [Internet] 2010;61(4) [cited 2016 Sep 4] <http://www.degruyter.com/view/j/aiht.2010.61.issue-4/10004-1254-61-2010-2049/10004-1254-61-2010-2049.xml>.
- [43] Wantke F, Götz M, Jarisch R. Histamine-free diet: treatment of choice for histamine-induced food intolerance and supporting treatment for chronic headaches. *Clin Exp Allergy* 1993;23(12):982–5.
- [44] King W, McCargar L, Joneja JM, Barr SI. Benefits of a histamine-reducing diet for some patients with chronic urticaria and angioedema. *Can J Diet Pract Res* 2000;61(1):24–6.
- [45] Guida B, De Martino CD, De Martino SD, Tritto G, Patella V, Trio R, et al. Histamine plasma levels and elimination diet in chronic idiopathic urticaria. *Eur J Clin Nutr* 2000;54(2):155–8.
- [46] Siebenhaar F, Melde A, Magerl M, Zuberbier T, Church MK, Maurer M. Histamine intolerance in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol J EADV* 2016.

- [47] Thomsen LL, Olesen J. Nitric oxide in primary headaches. *Curr Opin Neurol* 2001;14(3):315–21.
- [48] Krabbe AA, Olesen J. Headache provocation by continuous intravenous infusion of histamine. Clinical results and receptor mechanisms. *Pain* 1980;8(2):253–9.
- [49] Maintz L, Benfadal S, Allam J-P, Hagemann T, Fimmers R, Novak N. Evidence for a reduced histamine degradation capacity in a subgroup of patients with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(5):1106–12.
- [50] Schwelberger HG. Histamine intolerance: a metabolic disease? *Inflamm Res* 2010;59(Suppl. 2):S219–21.
- [51] Nicolas JF, Thivolet J, Goujon C. Les urticaires : de la clinique à la thérapeutique. *John Libbey Eurotext*; 2001, 220 p.
- [52] Wöhrl S, Hemmer W, Focke M, Rappersberger K, Jarisch R. Histamine intolerance-like symptoms in healthy volunteers after oral provocation with liquid histamine. *Allergy Asthma Proc* 2004;25(5):305–11.
- [53] Komericki P, Klein G, Reider N, Hawranek T, Strimitzer T, Lang R, et al. Histamine intolerance: lack of reproducibility of single symptoms by oral provocation with histamine: a randomised, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Wien Klin Wochenschr* 2011;123(1–2):15–20.
- [54] Kanny G. Le rôle de l'histamine alimentaire dans les pathologies pseudo-allergiques. Université de Lorraine; 1996.
- [55] Harada S, Agarwal DP, Goedde HW. Aldehyde dehydrogenase deficiency as cause of facial flushing reaction to alcohol in Japanese. *Lancet* 1981;318(8253):982.
- [56] Kofler L, Ulmer H, Kofler H. Histamine 50-skin-prick test: a tool to diagnose histamine intolerance. *ISRN Allergy [Internet]*; 2011. p. 2011 [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3658496/, cited 2014 Nov 11].
- [57] Wayoff M, Moneret-Vautrin DA. Le syndrome d'hyper-réactivité nasale (rhinite allergiques et vasomotrices). In: *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*; 1988. p. 16.
- [58] Kanny G, Jankowski R, Bene MC, Beaudouin E, Faure G, Wayoff M, et al. La rhinite non allergique à éosinophiles ou NARES. Aspects cliniques et immunohistologiques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1998;38(7):624–33.
- [59] Les urticaires : de la clinique à la thérapeutique. *John Libbey Eurotext*; 2001. 220 p.
- [60] Dejobert Y, Piette F, Martin P, Rotteleur G, Thomas P, Bergoend H. Recherche des facteurs alimentaires et des anomalies de la perméabilité intestinale dans l'urticaire chronique. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1987;27(3):113–8.
- [61] Rosell-Camps A, Zibetti S, Pérez-Esteban G, Vila-Vidal M, Ferrés-Ramis L, García-Teresa-García E. Histamine intolerance as a cause of chronic digestive complaints in pediatric patients. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105(4):201–6.
- [62] Zopf Y, Baenkler HW, Silbermann A, Hahn EG, Raithel M. The differential diagnosis of food intolerance. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106(21):359–69 [quiz 369–70; 4 p following 370].