

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 4 juillet 2014

NOTE
d'appui scientifique et technique
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail

relatif aux intoxications liées à la consommation de tomates cerise en provenance du Maroc

L'Anses a été saisie le 6 mai 2014 par la Direction Générale de la Santé pour la réalisation de l'appui scientifique et technique suivant : intoxications liées à la consommation de tomates cerise en provenance du Maroc.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA DEMANDE

Depuis le 10 avril 2014, 16 cas d'intoxications liées à la consommation de tomates cerise en provenance du Maroc ont été signalés. Suite à une recherche rétrospective de cas réalisée par le réseau de CAP-TV, depuis le 1^{er} janvier 2014, ce sont 26 cas d'intoxications reliés à l'ingestion de tomates qui ont été signalés dans plusieurs régions de France (notamment Rhône-Alpes, Nord-Pas-de-Calais, Bretagne, Lorraine, Ile-de-France). Tous les cas ont consommé des tomates cerise en provenance du Maroc. Ces tomates sont distribuées par plusieurs enseignes au niveau national.

Les symptômes décrits par les consommateurs sont de type digestif (vomissements, crampes abdominales, irritation de la gorge) et surviennent très rapidement après la consommation des tomates (5 à 30 minutes dans la plupart des cas). Ils sont de courte durée et sans gravité. La survenue de ces symptômes est associée à la sensation d'un goût désagréable et amer.

Des analyses ont été effectuées :

- sur les produits issus du retrait réalisé par un distributeur : les résultats d'analyses réalisées par le distributeur sont conformes en pesticides, en microbiologie et sulfate de cuivre et les résultats d'analyses réalisées par l'importateur sont conformes pour l'histamine, le sulfate de cuivre, l'éthylène glycol et d'autres fluides frigorigènes. Il est à noter que le benzoate de dénatonium n'a pas été analysé dans ces produits.
- Sur les produits récupérés chez des cas : les résultats d'analyses pour l'éthylène glycol et le benzoate de dénatonium sont en cours.

Ces analyses n'ont donc pas permis d'identifier l'origine des intoxications.

La DGS a sollicité l'Anses afin d'identifier l'agent en cause dans ces intoxications. Les questions posées à l'Anses sont les suivantes :

- analyses de recherche chimique non ciblées sur les tomates cerise rapportées par les cas et celles retirées du marché et analyse spécifique de détection de la solanine et autres

glycoalcaloïdes. Ces analyses ont été réalisées par le Laboratoire de Sécurité des Aliments (LSA) de l'Agence.

- Une analyse bibliographique, objet de la présente note, réalisée par l'unité d'évaluation des risques physiques et chimiques liés aux aliments.

Les analyses de recherche chimique ayant été menées à terme après la finalisation de la recherche bibliographique la présentation des résultats d'analyse a fait l'objet d'un document séparé (voir note AST – volet analytique).

2. ORGANISATION DES TRAVAUX

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 s'est appuyée sur ce rapport bibliographique rédigé dans un premier temps en interne. Ce rapport a ensuite été présenté pour relecture à plusieurs experts du CES ERCA ainsi qu'à un expert spécialiste en pharmacognosie issu du CES nutrition.

La recherche bibliographique a été effectuée sur les bases de données PubMed et Scopus. Des requêtes ont également été effectuées sur le moteur de recherche Google Scholar.

Le but étant de retrouver l'agent causal, il a donc été vérifié si des cas d'intoxications similaires ont été rapportés dans la littérature scientifique. Lorsque des cas similaires ont pu être retracés, une recherche de proche en proche (à partir des références bibliographiques des publications consultées) a été effectuée de sorte à répertorier d'autres épisodes similaires.

Les mots clés utilisés pour les recherches bibliographiques sont référencés en annexe 1.

Les résultats des analyses réalisées par le distributeur sur les tomates cerise étant conformes d'un point de vue microbiologique, la recherche a porté exclusivement sur un agent chimique.

Plusieurs cas groupés de troubles gastro-intestinaux, dont l'agent causal était une substance chimique ont pu être identifiés. Ainsi, trois groupes de substances chimiques déjà incriminées dans des cas d'intoxications alimentaires ont été identifiés :

- Les fluides frigorigènes
- Les pesticides
- Les glycoalcaloïdes

Afin de déterminer la plausibilité de ces trois pistes, des recherches bibliographiques approfondies ont été effectuées.

Les analyses non ciblées réalisées par le LSA ayant permis d'identifier la rubijervine dans les échantillons de tomates issues des lots retirés, une synthèse bibliographique a également été effectuée sur cette substance.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS

3.1. Contamination par des fluides frigorigènes

3.1.1. Description de cas d'intoxications existants

La possibilité que les tomates cerise aient été contaminées par des fluides frigorigènes durant leur stockage est l'une des hypothèses envisagées.

Les fluides frigorigènes sont composés de multiples substances, seules ou en mélange. Il peut s'agir de :

- composés inorganiques purs : ammoniac, eau, dioxyde de carbone,
- hydrocarbures : cyclopropane, propane, butane, isopropène, propylène,
- hydrocarbures halogénés : chlorofluorocarbures (CFC), hydrochlorofluorocarbures (HCFC), hydrofluorocarbures (HFC),
- autres produits : étherdiméthylique, étherdiéthylique, méthylamine, éthylamine, éthanol, méthanol, bromochloro-difluorométhane, bromotrifluorométhane (INRS, 2005).

La contamination des denrées alimentaires est possible dans le cas d'une fuite du système de réfrigération. En effet, en 1989 aux Etats-Unis, 20 enfants ont été intoxiqués suite à la consommation de lait contaminé par de l'ammoniac. Les concentrations d'ammoniac mesurées dans le lait variaient de 530 mg/kg à 1524 mg/kg. La contamination était imputable à une fuite du système de réfrigération du distributeur. Des troubles de type irritation du système digestif (bouche, gorge, ventre), se sont manifestés environ 1 heure après la consommation du lait contaminé (CDC, 1986).

En 2002 aux Etats-Unis, 157 élèves et enseignants ont été intoxiqués suite à la consommation de bâtonnets de poulet contaminés par de l'ammoniac. Les concentrations d'ammoniac mesurées dans le poulet cuit variaient de 880 mg/kg à 1076 mg/kg. Les symptômes se sont manifestés rapidement (1 à 3 heures après la consommation) par des douleurs abdominales (dans 82% des cas), maux de tête (dans 61% des cas), nausées (dans 41% des cas) et vomissements (dans 23% des cas) (Dworkin *et al.*, 2004).

3.1.2. Détermination de la plausibilité de cette piste

La survenue rapide de troubles digestifs est cohérente avec l'hypothèse d'une contamination des tomates cerise par de l'ammoniac. Cependant les effets de l'ammoniac semblent plutôt être de type irritant ce qui n'est pas en adéquation avec l'ensemble des symptômes décrits par les consommateurs de tomates cerise. Par ailleurs, les aliments contaminés par de l'ammoniac se caractérisent par un goût rance plutôt qu'amer (Hagayard *et al.*, 1993).

Aucun autre cas d'intoxication faisant suite à la contamination de denrées alimentaires par un fluide frigorigène n'a été détecté dans la littérature. Par ailleurs, les données toxicologiques relatives à ces substances sont rares et concernent le plus souvent des cas de contamination aérienne. Toutefois, les hydrocarbures à courte chaîne comme ceux contenus dans les fluides frigorigènes sont réputés peu toxiques (INRS, 2005). De même, la toxicité aigue par voie orale et par inhalation des hydrocarbures halogénés est décrite comme faible (Dekant, 1996). En ce qui concerne les autres substances entrant dans la composition des fluides frigorigènes, les amines aliphatiques comme l'éthylamine occasionneraient par inhalation des troubles de type irritant (INRS, 2013). Les effets toxiques du méthanol et de l'éthanol par ingestion porteraient sur le système nerveux central (SNC) (INRS, 2009 ; INRS, 2011). L'étherdiméthylique et l'étherdiéthylique ne seraient quant à eux plus utilisés comme fluides frigorigènes (INRS, 2005).

L'implication d'éthers de glycol et plus particulièrement l'éthylène glycol est également une hypothèse envisagée. L'éthylène glycol est utilisé comme antigel dans les circuits de refroidissement des automobiles et les circuits de réfrigération. Une contamination des aliments par l'éthylène glycol est donc possible en cas de fuite du système de réfrigération. Seules des intoxications intentionnelles ont été rapportés dans la littérature. L'ingestion d'éthylène glycol est suivie après 6 à 12 heures de latence de troubles digestifs (vomissements, nausées, douleurs abdominales) et de troubles du SNC. De plus les métabolites de l'éthylène glycol sont responsables d'une acidose métabolique (Mégabarne, 2003 ; INRS, 2006). Les troubles provoqués suite à l'ingestion d'éthylène glycol et le délai de survenu des symptômes ne semblent donc pas correspondre à ceux constatés suite à la consommation des tomates cerise.

En conclusion, certaines des substances communément utilisées dans les circuits de refroidissement semblent peu toxiques (cas des hydrocarbures et hydrocarbures halogénés à

courte chaîne). D'autres peuvent provoquer chez l'Homme des troubles peu concordants avec ceux constatés suite à l'ingestion de tomates cerise (cas de l'ammoniac, des amines aliphatiques, des alcools et de l'éthylène glycol). Cependant, le manque de données toxicologiques (plus particulièrement par voie orale) ne permet pas d'infirmer totalement l'hypothèse d'une contamination des tomates cerise par des fluides frigorigènes. En effet, il ne peut pas être exclu que certaines de ces substances puissent, selon la dose d'exposition, provoquer des troubles digestifs. Enfin, considérant la grande variété des mélanges de substances utilisés, cette recherche bibliographique n'est pas exhaustive et toutes les substances entrant dans la composition des fluides frigorigènes n'ont pu être investiguées.

Afin d'affiner cette piste, il serait dans un premier temps nécessaire de connaître la composition exacte des fluides frigorigènes utilisées dans les différents lieux de stockage des tomates cerise incriminées sachant qu'une contamination aurait pu avoir lieu en divers points de la filière (chez le fournisseur, au cours du transport, chez le distributeur...).

3.2. Contamination par des pesticides

3.2.1. Description de cas d'intoxications existants

Dans une école londonienne, 50 enfants répartis sur plusieurs sites ont été intoxiqués suite à la consommation de concombres. Les troubles occasionnés sont survenus rapidement (au bout de 30 minutes) et étaient de type gastro-intestinal (vomissements, crampes abdominales, nausées). L'aldicarbe, un insecticide de la famille des carbamates, a été identifié comme l'agent causal le plus probable (Aldous *et al.*, 1994). D'autres cas d'intoxications observée à la suite de consommation de pastèques contaminées par de l'aldicarbe ont également été rapportés aux Etats-Unis. Les troubles sont survenus très rapidement (dans les 30 minutes) et étaient de types gastro-intestinaux (nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhées) et extra gastro-intestinaux (dysarthrie, diaphorèse, vertiges...) (Green *et al.*, 1987). L'aldicarbe peut donc provoquer des troubles similaires à ceux constatés suite à la consommation des tomates cerise

En 1999 aux Etats-Unis, 26 personnes ont été intoxiquées après avoir consommé un repas dans un restaurant. Les premiers troubles sont survenus environ 40 minutes après le repas. Les symptômes rapportés étaient de types gastro-intestinaux (vomissements, crampes abdominales, nausées) et neurologiques (maux de tête, frissons, vertiges). Les investigations ont permis d'identifier que les clients avaient consommé des aliments assaisonnés avec du sel contaminé par du méthomyl (Bucholz *et al.*, 2002). Le méthomyl est un insecticide de la famille des carbamates. Cette substance active a été approuvée au niveau européen pour des usages sur cucurbitacées et tomates avec des restrictions de doses d'emploi (EFSA, 2008 ; Règlement CE n°2009/115). La limite maximale de résidus (LMR) de méthomyl est fixée à 0.02 mg/kg dans la tomate (Règlement EU n°2010/459).

3.2.2. Détermination de la plausibilité de cette piste

Les données bibliographiques suggèrent que certains pesticides appartenant à la famille des carbamates pourraient provoquer des troubles similaires à ceux constatés chez les personnes intoxiquées suite à la consommation des tomates cerise.

Cependant, les résultats des analyses réalisées par les laboratoires du service commun des laboratoires (SCL) de la DGCCRF et de la DGDDI montrent que les tomates cerise incriminées sont conformes aux LMR fixées pour de nombreuses substances actives. Les niveaux de résidus de méthomyl et d'aldicarbe sont en dessous de la limite de quantification de la méthode employée (0.01 mg/kg) ce qui semble exclure l'implication de ces deux pesticides. Toutefois l'implication d'autres substances actives de la famille des carbamates non ciblées par les méthodes analytiques employées ne peut être exclue.

3.3. Implication de phytotoxines

3.3.1. Description de cas d'intoxications existants

Aux Etats-Unis, une famille de cinq adultes a été intoxiquée suite à l'autoconsommation de calebasse (*Lagenaria siceraria*), un légume de la famille des cucurbitacées (Ho *et al.*, 2013). Les cinq cas ont présenté des troubles gastro-intestinaux (crampes abdominales, diarrhées, vomissements) très rapidement (dans les 25 minutes) suivant la consommation du légume et ont noté l'amertume du légume. Les troubles se sont prolongés et aggravés le jour suivant puis ont disparu au bout de 3 à 5 jours. La cucurbitacine, un tri-terpénoïde que l'on retrouve naturellement dans les plantes appartenant à la famille des cucurbitacées, a été incriminée. Elle est synthétisée en plus grande quantité dans les plantes soumises à un stress environnemental (températures extrêmes, mauvaise qualité du sol) ou dans les plantes trop mûres (Ho *et al.*, 2013). D'autres cas groupés identiques ont déjà été rapportés en Inde où la calebasse est fréquemment consommée (Puri *et al.*, 2011 ; *Indian council of medical research task force*, 2012).

En 1979 en Grande-Bretagne, 78 écoliers ont été intoxiqués suite à la consommation de pomme de terre dans un restaurant scolaire. Huit à 14 heures après la consommation de pommes de terre, les cas ont présenté des troubles gastro-intestinaux (vomissements, diarrhées, crampes abdominales). Quelques uns d'entre eux ont présenté des troubles du système nerveux central (convulsions, hallucinations). Les troubles ont cessé environ 5 jours après l'ingestion. Les glycoalcaloïdes présents naturellement dans la pomme de terre (α -solanine¹ et α -chaconine²) ont été incriminés (McMillan et Thomson, 1979). D'autres cas d'intoxications à la solanine liés à la consommation de pomme de terre vertes ont été répertoriés par le National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS). A partir des cas notifiés d'intoxication à la solanine, le NIEHS a pu déterminer que des effets toxiques aigus pouvaient être observés chez l'Homme à partir d'une ingestion de 1 mg glycoalcaloïdes/kg de masse corporelle (Tice, 1998). Compte tenu de la toxicité des glycoalcaloïdes, la FDA a fixé une limite maximale dans la pomme de terre ; elle est de 20 mg de glycoalcaloïdes totaux (somme de l' α -solanine et l' α -chaconine)/100 g de masse fraîche (FDA, 2008). Cette limite a également été adoptée par Santé Canada³.

3.3.2. Détermination de la plausibilité de cette piste

Ces recherches ciblées suggèrent que ces intoxications pourraient être dues à des glycoalcaloïdes. En effet, le tableau clinique ressemble à celui décrit dans les cas d'intoxications reportés suite à la consommation des tomates cerise. Des recherches plus précises sur les glycoalcaloïdes et plus particulièrement la solanine ont donc été effectuées.

De manière générale, les troubles causés par l'ingestion d' α -solanine et d' α -chaconine sont de type gastro-intestinal avec irritation de la gorge. Des troubles neurologiques peuvent également être observés. Ils surviennent en général quelques heures après l'ingestion (8 à 12 heures) mais peuvent dans certains cas se manifester dans les 30 minutes suivant l'ingestion (Noah, 1985 ; Tice, 1998). Les troubles aigus constatés suite à l'ingestion de pommes de terre seraient dus à la capacité de l' α -solanine et de l' α -chaconine à agir comme inhibiteur de l'acétylcholinestérase et à perturber la fluidité des membranes cellulaires (Dolan *et al.*, 2010).

En ce qui concerne la pomme de terre, les glycoalcaloïdes sont principalement présents dans les feuillages et la peau des tubercules et dans une moindre mesure dans la chair. Leur concentration peut significativement varier d'une variété à une autre et en fonction des conditions de stockage ou

¹ La forme alpha correspond à la forme la plus glycosylée (chaîne osidique composée d'un rhamnose, d'un galactose et d'un glucose).

² La forme alpha correspond à la forme la plus glycosylée (chaîne osidique composée de deux rhamnosés, et d'un glucose).

³ <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/pubs/securit/2010-glycoalkaloids-glycoalcaloides/index-fra.php>

du degré de maturité. En effet, les concentrations en solanine dans les pommes de terre vertes ou en sur-maturation peuvent être jusqu'à 7 fois plus élevées que dans des pommes de terre à maturité. De plus, les conditions environnementales ont une influence majeure puisque la synthèse de glycoalcaloïdes est stimulée par la lumière, les agressions physiques (pomme de terre abîmée) etc. (Dolan *et al.*, 2010). En outre, il a été démontré que des plants de pomme de terre soumis à des attaques de doryphore synthétisaient de plus grandes quantités de glycoalcaloïdes que les plants témoins non exposés (Pariera Dinkins *et al.*, 2008).

La tomate peut également contenir de la solanine (Dolan *et al.*, 2010 ; Tice, 1998) bien que ce ne soit pas le glycoalcaloïde le plus abondant. Cependant, l' α -solanine a déjà été détectée dans des tomates à hauteur de 50 mg/kg dans la pulpe de tomates non mûres (Tice, 1998). Dans une autre étude, la concentration maximale d' α -solanine relevée dans une tomate de variété *Indiana* échantillonnée à un stade de maturation précoce (tomate verte) était de 14,1 mg/100 g. Par ailleurs, la concentration semble varier d'une variété à l'autre et en fonction de la maturité du fruit. En effet, la teneur des fruits en α -solanine diminue au cours de la maturation ; les glycoalcaloïdes étant presque intégralement catabolisés au cours de la maturation (Stimelova et Horcin, 1980).

Alors que les glycoalcaloïdes majoritaires de la pomme de terre sont l' α -solanine et l' α -chaconine, la tomate contient principalement de l' α -tomatine⁴ (Dolan *et al.*, 2010). Ces trois glycoalcaloïdes issus de la métabolisation du cholestane présentent des structures chimiques proches (Ohyama *et al.*, 2013). Tout comme l' α -solanine et l' α -chaconine, l' α -tomatine agit comme un pesticide naturel et permet à la plante de lutter contre différents types de phyto-agresseurs.

Les concentrations en α -tomatine varient grandement d'une variété à l'autre et en fonction du degré de maturité. Les tomates cerise semblent contenir des teneurs plus élevées en α -tomatine que les variétés de taille standard. Les tomates non mûres comprennent les concentrations plus élevées en α -tomatine que les tomates mûres ; l' α -tomatine étant dégradée au cours de la maturation (Friedman, 2004).

Des études mécanistiques ont démontré que l' α -tomatine tout comme l' α -solanine et l' α -chaconine ont la capacité d'inhiber l'acétylcholinestérase humaine. Elles pourraient également perturber la fluidité des membranes cellulaires et affecter la perméabilité intestinale (Milner *et al.*, 2011). Toutefois, aucun effet toxique n'a été démontré chez l'Homme (Dolan *et al.*, 2010). De surcroît, au Pérou, l'ingestion d'une variété sauvage de tomate cerise (*Lycopersicon esculentum* variété cerasiforme) qui contient jusqu'à 5 mg d' α -tomatine par gramme de matière sèche n'a pas d'effets néfastes sur les populations qui la consomment régulièrement (Rick *et al.*, 1994). Contrairement à l' α -solanine et l' α -chaconine, aucune valeur seuil n'a été fixée pour l' α -tomatine. Il est donc proposé que l' α -tomatine serait moins toxique que l' α -solanine et l' α -chaconine.

3.3.3. Résultats des analyses chimiques non ciblées

Les analyses chimiques non ciblées réalisées parallèlement à la recherche bibliographique par le LSA ont montré la présence de rubijervine dans les échantillons de tomates cerise issues des lots retirés et son absence dans les échantillons témoin. Il est toutefois à noter que cette présence n'a pas été confirmée par une analyse spécifique du fait du manque d'un étalon spécifique à ce résidu (*cf.* note d'AST relative aux analyses chimiques).

La rubijervine est un alcaloïde présent dans certaines espèces du genre *Veratrum* (famille des Liliacées). Elle serait synthétisée dans ces plantes à partir de stérols végétaux de type cholestane (Keeler, 1974 ; Kaneko *et al.* 1975). La rubijervine est une molécule proche de la solanidine (aglycone de l' α -solanine et de l' α -chaconine), seul un groupement hydroxyle au niveau du carbone 12 de la rubijervine la distinguant de la solanidine (voir annexe 2).

⁴ La forme alpha correspond à la forme la plus glycosylée (chaîne osidique composée d'un galactose, d'un xylose et de deux glucoses).

Les données toxicologiques relatives à la rubijervine sont rares. Toutefois, le vérâtre blanc (*Veratrum album*), qui contient de nombreux alcaloïdes dont la rubijervine, est une plante toxique pour l'Homme. Son ingestion peut provoquer des troubles intestinaux et neurologiques à survenue rapide (Grobosch *et al.*, 2008). De plus, des personnes ont été intoxiquées suite à la consommation d'aubergines pois (*Solanum torvum*). Des troubles intestinaux et neurologiques sont survenus environ 14 heures après ingestion de ces fruits. Ces petites baies vertes de la famille des Solanacées contenaient divers glycoalcaloïdes dont l'un était constitué d'une base aglycone supposée comme étant de la rubijervine (Smith *et al.*, 2008).

Compte tenu des données bibliographiques, la présence de rubijervine dans les tomates cerise est un résultat inattendu puisque cette molécule est plutôt associée à certaines espèces du genre *Veratrum*. Une étude détaillant la composition en glycoalcaloïdes de plusieurs variétés de tomates ne fait d'ailleurs pas état de la présence de rubijervine (Lijima *et al.*, 2013).

Toutefois, les résultats préliminaires des analyses semblent conforter l'hypothèse d'une implication de glycoalcaloïdes ou alcaloïdes. Ainsi, il serait pertinent de confirmer la présence de rubijervine, dans les lots de tomates cerise incriminés et de quantifier sa concentration.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Anses estime que la recherche bibliographique ne permet pas d'identifier l'agent en cause mais uniquement d'orienter les recherches vers plusieurs groupes de substances chimiques :

- les fluides frigorigènes,
- les pesticides,
- les glycoalcaloïdes naturellement présents dans le fruit.

Des intoxications liées à la consommation d'aliments contaminés à la suite d'une fuite de fluides frigorigènes ont déjà été répertoriées. Il semblerait cependant que les troubles provoqués diffèrent de ceux constatés suite à la consommation des tomates cerise. Toutefois, compte tenu de la diversité de substances employées comme fluides frigorigènes et du manque de données toxicologiques sur ces substances, il n'est pas possible d'écarter cette éventualité.

Des intoxications liées à la consommation d'aliments contaminés par des pesticides ont déjà été rapportées. Certains pesticides comme le méthomyl ou l'aldicarbe pourraient en effet provoquer des troubles similaires à ceux constatés chez les personnes intoxiquées suite à la consommation des tomates cerise. Cependant, les analyses effectuées par le SCL démontrent que les tomates cerise incriminées sont conformes aux LMR fixées pour de nombreuses substances actives dont le méthomyl et l'aldicarbe tous deux issus de la famille des carbamates et qui dans la littérature ont été cités comme ayant été responsables d'intoxications entraînant les mêmes symptômes que ceux décrits dans les cas des tomates cerise. Toutefois l'implication d'autres substances actives non ciblées par les méthodes analytiques employées ne peut être exclue.

Malgré l'absence de cas d'intoxications suite à la consommation de tomates, la recherche bibliographique suggère que la piste de composés de type glycoalcaloïde est plausible (plus particulièrement l' α -tomatine, l' α -solanine et l' α -chaconine ainsi que leurs différents métabolites).

D'après les données publiées, plusieurs paramètres pourraient avoir une influence sur les concentrations de glycoalcaloïdes et alcaloïdes présentes :

- les conditions environnementales au champ et au cours du transport,
- le stade de maturité des tomates au moment de leur consommation,
- la variété de la tomate cerise.

Plusieurs incertitudes compliquent toutefois l'identification de l'agent chimique en cause :

- Les symptômes (troubles digestifs) sont peu spécifiques et peu discriminants.

- La sensation d'amertume relevée par certaines des personnes intoxiquées et qui a permis d'orienter les recherches vers la piste de la famille des glycoalcaloïdes est subjective et soumise à l'interprétation du consommateur.

Les résultats de la recherche bibliographique constituent des pistes possibles à investiguer. Cependant, d'autres substances chimiques n'ayant jusqu'à présent pas suscité de notification d'intoxications alimentaires pourraient être responsables des intoxications objets de la présente note. Une analyse fine du circuit d'approvisionnement des tomates cerise pourrait notamment permettre de déterminer à quelle étape de la filière d'approvisionnement une anomalie a pu avoir lieu (contamination chimique, conditions favorables à la présence de glycoalcaloïdes...) et ainsi faciliter l'identification de l'agent chimique en cause.

Les analyses chimiques non ciblées réalisées parallèlement par le LSA ne semblent pas mettre en évidence la présence de substances entrant dans la composition de fluides frigorigènes dans les tomates incriminées. Par ailleurs, les résultats d'analyses de pesticides sont concordants avec ceux réalisés précédemment par le SCL. Au regard des résultats des analyses chimiques, ces deux pistes qui ont été creusées lors de la recherche bibliographique semblent peu plausibles.

Alors que les analyses ont montré l'absence de tomatine et de solanine dans les tomates incriminées, la rubijervine, un alcaloïde généralement présent dans les espèces du genre *Veratrum*, a fait l'objet d'une proposition d'identification pertinente.

Ces résultats semblent donc conforter l'hypothèse d'une implication de glycoalcaloïdes ou alcaloïdes. Il serait pertinent de confirmer la présence de rubijervine, dans les tomates cerise incriminées et de quantifier sa concentration.

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Intoxication alimentaire, tomates, tomates cerise, contamination chimique, pesticides, fluides frigorigènes, glycoalcaloïdes.

BIBLIOGRAPHIE

Publications

Aldous J.C, Ellam G.A, Murray V, Pike G. (1994) An outbreak of illness among schoolchildren in London: toxic poisoning not mass hysteria *J. Epidemiol. Community Health* 48 (1), 41-45

Buchholz U, Mermin J, Rios R, Casagrande T.L, Galey F, Lee M, Quattrone A, Farrar J, Nagelkerke N, Werner S.B (2002) An Outbreak of Food-borne Illness Associated with Methomyl-contaminated Salt. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 288 (5), 604–610.

CDC (1986) Epidemiologic notes and reports ammonia contamination in a milk processing plant – Wisconsin. *MMWR* 35(17):274-275. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00000726.htm> accessed on 12 May 2014

Dekant W (1996) Toxicology of chlorofluorocarbon replacements *Environmental Health perspectives*, 104 (1), 75-83
Dolan L.C, Matulka R.A, Burdock G.A (2010) Naturally occurring food toxins *Toxins* 2 (9), 2289-2332

Dworkin M.S, Patel A, Fennell M, Vollmer M, Bailey S, Bloom J, Mudhar K, Lucht R. (2004) An outbreak of ammonia poisoning from chicken tenders served in a school lunch. *J Food Protection*. 67(6):1299-1302.

EFSA (2008) Conclusion on pesticide peer review regarding the risk assessment of the active substance methomyl. *EFSA Scientific Report* (2008) 222, 1-99

Friedman M (2004) Analysis of biologically active compounds in potatoes (*Solanum tuberosum*), tomatoes (*Lycopersicon esculentum*), and jimson weed (*Datura stramonium*). *Journal of Chromatography*, 1054 (1-2), 143-155

Gould L.H, Walsh K.A, Vieira, A.R, Herman K, Williams I.T, Hall A.J, Cole D (2013) DVM Surveillance for Foodborne Disease Outbreaks *Surveillance Summaries*, 62 (SS02), 1-40

Green, M.A., Heumann, M.A., Wehr, H.M., Foster, L.R., Williams, L.P., Jr, Polder, J.A., Morgan, C.L., Wagner, S.L., Wanke, L.A., Witt, J.M., (1987) An outbreak of watermelon-borne pesticide toxicity. *Am J Public Health* 77 (11), 1431–1434.

Grobosch T., Binschec T., Müller H., Angelow B., Martens F., Lampe D (2008). A toxic self-made beverage: Analytics of alkaloids from *Veratrum album* by LC-MS/MS, *T+K* 75(2), 63-67

Hagyard C, Cummings T, Martin A (1993). Effect of ammonia exposure on subsequent rancid flavor development in lamp. *J Muscle Food*. 4(3), 245-251

- Ho C.H, Ho M.G, Ho S.P (2013) Bitter bottle gourd (*Lagenaria Siceraria*) toxicity *Journal of emergency medicine*, 4679 (13), 1-4
- Indian Council of Medical Research Task Force (2012) Assessment of effects on health due to consumption of bitter bottle gourd (*Lagenaria siceraria*) juice. *Indian J Med Res* 2012 135, 49–55
- INRS (2005) Les fluides frigorigènes *Aide mémoire technique* Ed. 969, 1-11
- INRS (2006) Fiche toxicologique de l'éthylène glycol, 1-6
- INRS (2009) Fiche toxicologique du méthanol, 1-8
- INRS (2011) Fiche toxicologique de l'éthanol, 1-8
- INRS (2013) Fiche toxicologique de l'éthylamine, 1-6
- Kaneko K., Seto H., Motoki C., Mitsuhashi H. (1975). Biosynthesis of rubijervine in *Veratrum grandiflorum*. *Phytochemistry* 14 (5-6), 1295-1301
- Keeler R.F. (1974). Isolation of rubijervine from *Veratum californicum*. *Phytochemistry* 13 (10), 2336-2337
- Lijima, Y., Watanabe B., Sasaki R., Takenaka M., Ono H., Sakurai N., Umemoto N., Suzuki H., Shibata D., Aoki K. (2013). Steroidal glycoalkaloid profiling and structures of glycoalkaloids in wild tomato fruit. *Phytochemistry* 95: 145-157.
- McMillan M, Thomson J.C (1979) An Outbreak of Suspected Solanine Poisoning in Schoolboys *QJM*. 48 (190), 227-243.
- Mégarbane B (2003) Intoxication aigüe par l'éthylène glycol *Encyclopédie Orphanet* 1-4
- Milner E.M, Brunton N.P, Jones P.W, O'Brien N.M, Collins G.C, Maguire A.R (2011) Bioactivities of glycoalkaloids and their aglycones from *Solanum* species, *Journal of agricultural and food chemistry* 59, 3454-3484
- Noah D.N (1985) ABC on nutrition. Food poisoning *British medical journal* 291 (6199), 879-883.
- Ohyama K, Okawa A, Moriuchi Y, Fujimoto Y (2013) Biosynthesis of steroidal alkaloids in Solanaceae plants: involvement of an aldehyde intermediate during C-26 amination *Phytochemistry*, 89, 26-31
- Pariera Dinkins C.L, Peterson R.K.D, Gibson J.E, Hub Q., Weaver D.K (2008) Glycoalkaloid responses of potato to Colorado potato beetle defoliation *Food and chemical toxicology*. 46 (8), 2832-2836
- Puri R, Sud R, Khaliq A (2011) Gastrointestinal toxicity due to bitter bottle gourd (*Lagenaria siceraria*)—a report of 15 cases. *Indian J Gastroenterol* 2011 30 (5), 233-236
- Rick, C.M, Uhlig, J.W, Jones, A.D (1994) High alpha-tomatine content in ripe fruit of Andean *Lycopersicon esculentum* var. cerasiforme: developmental and genetic aspects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91 (26), 12877–12881

Stimekova E, Horcin V (1980) Determination of solanine content in tomato cultivars *Journal of food science* 45 (2), 386-387

Smith S.W, Giesbrecht E., Thompson M., Nelson L.S., Hoffman R.S. (2008). Solanaceous steroidal glycoalkaloids and poisoning by *Solanum torvum*, the normally edible susumber berry. *Toxicon* 52 (6), 667-676

Tice, R (1998) α -Chaconine [20562-03-2] and α -Solanine [20562-02-1] *Review of toxicological literature. National Institute of Environmental Health Sciences. Available online: http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/Chem_Background/ExSumPdf/ChaconineSolanine.pdf* (accessed on 12 May 2014).

United States Food and Drug Administration (FDA) (2008) FDA Poisonous Database Available online: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/Planttox/Detail.CFM?ID=6537> (accessed on 12 May 2014).

Waller, K., Prendergast, T.J., Slagle, A., Jackson, R.J., (1992) Seizures after eating a snack food contaminated with the pesticide endrin. The tale of the toxic taquitos. *West. J. Med.* 157 (6), 648–651.

Normes

NF X 50-110 (mai 2003) Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise. AFNOR (indice de classement X 50-110).

Législation et réglementation

COMMISSION DIRECTIVE 2009/115/EC of 31 August 2009 amending Council Directive 91/414/EEC to include methomyl as active substance

RÈGLEMENT (UE) No 459/2010 DE LA COMMISSION du 27 mai 2010 modifiant les annexes II, III et IV du règlement (CE) n o 396/2005 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les limites maximales applicables aux résidus de certains pesticides présents dans ou sur certains produits

ANNEXE

Annexe 1 : Liste des mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Recherche large

- *foodborne AND outbreak*
- *acute AND gastrointestinal AND outbreak AND food*
- *acute AND foodborne AND outbreak*

Recherche ciblée sur un agent chimique

- *chemical poisoning AND gastrointestinal AND food AND acute*
- *gastrointestinal outbreak due to a chemical*
- *chemical poisoning AND gastrointestinal AND food AND acute AND bitter*
- *chemical poisoning AND gastrointestinal AND vegetable AND acute AND bitter*

Recherche ciblée sur les fluides frigorigènes

- *refrigerant AND poisoning AND food*
- *toxicity of chlorofluorocarbons*

Recherche ciblée sur les pesticides

- *foodborne illness AND pesticide AND acute*
- *pesticide AND foodborne AND intoxication*

Recherche ciblée sur les glycoalcaloïdes:

- *glycoalkaloids AND tomato*
- *solanine AND tomato*
- *solanine poisoning*
- *tomatine toxicity*

Recherche ciblée sur la rubijervine :

- *rubijervine*

Annexe 2 : Structure chimique des glycoalcaloïdes et alcaloïdes synthésés dans certaines Solanacées (d'après Friedman, 2004)

