

**Syndromes digestifs et cardiaques  
liés à la consommation d'un fromage  
de type « tomme fermière » (Savoie)  
novembre 2003**

**Rapport d'investigation**



*Liberté • Égalité • Fraternité*  
**RÉPUBLIQUE FRANÇAISE**

MINISTÈRE DE LA SANTÉ, DE LA  
FAMILLE ET DES PERSONNES  
HANDICAPÉES  
DRASS RHÔNE ALPES  
DDASS DE SAVOIE



**INSTITUT DE  
VEILLE SANITAIRE**

## **INSTITUTIONS AYANT PARTICIPE AUX INVESTIGATIONS**

### **Agence française de sécurité sanitaire des aliments**

JM Hennekine, M.L. De Buyser, S. Dragacci, M. Nicolas

### **Cellule inter-régionale d'épidémiologie Rhône-Alpes-Auvergne**

S. Rey, B. Fabres, A. Thabuis, N. Encrenaz

### **Direction départementale des affaires sanitaires et sociales de la Savoie**

A. Caprioli, P. Cabagnols

### **Direction départementale des services vétérinaires de la Savoie**

M. Quere, J.M. Le Horgne

### **Direction générale de l'alimentation**

G. Portejoie, V. Vion, F. Le Querrec

### **Direction générale de la consommation et de la répression des fraudes**

N. Quelquejeu

### **Direction générale de la santé**

C. Gloaguen

### **Institut de veille sanitaire**

V. Vaillant, H. De Valk

Rapport rédigé par : S. Rey

### **Nous remercions pour leur expertise clinique, toxicologique et biologique:**

Hôpital neuro-cardiologique, Hospices civils de Lyon : Pr F. Delahaye

Centre anti-poison, Hospices civils de Lyon : Dr C. Pulse

Service d'infectiologie, Centre hospitalier de Chambéry : Dr O. Rogeaux

Centre national de référence des staphylocoques : Dr G. Lina, Pr J. Etienne

Ecole vétérinaire de Lyon : Dr X. Pineau

Institut national de recherche agronomique (Clermont-Ferrand) : Dr H. Boudra

## SOMMAIRE

Résumé .....	4
1 Contexte .....	5
2 Matériel et méthodes .....	6
2.1 Enquête épidémiologique .....	6
2.1.1 Investigation des cas signalés .....	6
2.1.2 Recherche active des cas .....	6
2.2 Enquête alimentaire .....	7
2.2.1 Enquête chez le producteur .....	7
2.2.2 Analyses microbiologiques et toxicologiques .....	7
2.3 Recherche dans la littérature .....	8
3 Résultats .....	8
3.1 Enquête épidémiologique .....	8
3.1.1 Recherche des cas .....	8
3.1.2 Description des cas .....	8
3.1.3 Avis d'experts en cardiologie et toxicologie après consultation des dossiers médicaux .....	10
3.1.4 Exposition .....	10
3.2 Enquête alimentaire .....	11
3.2.1 Enquête chez le producteur .....	11
3.2.2 Analyses microbiologiques et toxicologiques .....	12
4 Mesures prises .....	14
5 Discussion et conclusion .....	15
6 Recommandations .....	18
Références .....	20
Annexes .....	22

## RESUME

A la suite du signalement le 8 novembre 2003, à la DDASS de Savoie, de 3 cas de syndromes digestifs et cardiaques survenus dans deux foyers d'une même famille et ayant entraîné le décès d'une femme de 63 ans, une investigation épidémiologique et vétérinaire a été conduite, les symptômes ayant été rattachés par les personnes malades à la consommation de fromage provenant d'un producteur local.

Dans les jours suivants, 4 nouveaux cas étaient signalés dans deux autres foyers. Ces nouveaux cas étaient géographiquement éloignés de la première famille (> 50kms) et n'avaient comme point commun entre eux que la consommation de fromage de type tomme fermière provenant du même producteur. Une recherche active des cas a été effectuée auprès de la clientèle connue de ce producteur et auprès des structures de soins du secteur de signalement des premiers cas.

Au total, 11 cas ont été identifiés, dont 7 avaient présenté des symptômes cardiaques. Les autres personnes avaient présenté des symptômes digestifs de courte durée à type de vomissements. Parmi les personnes ayant présenté des symptômes cardiaques, 4 personnes avaient été hospitalisées et l'une d'elles était décédée au cours d'un épisode aigu. L'examen des dossiers médicaux des personnes hospitalisées concluait au diagnostic de myocardite. Dix personnes étaient des adultes de moins de 60 ans. Les cas étaient survenus entre le 10 octobre et le 10 novembre 2003.

Tous les cas avaient consommé des tommes très affinées du même producteur, huit d'entre eux notaient l'aspect inhabituel à la coupe de ces fromages. Les symptômes étaient survenus entre 2 et 24 heures avant la consommation de tommes. Pour 4 d'entre eux, il s'agissait d'une première et unique consommation. Dans les différents foyers où des cas étaient présents, aucune personne non consommatrice de tomme n'a été malade (10 personnes). Chez les consommateurs connus des 7 foyers où des cas ont été identifiés, le taux d'attaque était de 75% (11/14).

La visite de l'établissement de production n'a pas mis en évidence de produit toxique susceptible d'avoir contaminé les fromages lors de la fabrication et de l'affinage. La température du lieu d'affinage n'était pas contrôlée mais, s'agissant d'une cave naturelle, aurait pu atteindre ou dépasser 20°C au cours de la canicule de l'été 2003, au cours duquel les fromages consommés par les personnes malades étaient en cours d'affinage.

Les recherches microbiologiques sur des restes de fromage étaient positives pour *staphylococcus aureus*, à des niveaux ne signant pas une contamination massive. La recherche des gènes codant pour les toxines de *staphylococcus aureus* a mis en évidence la présence de gènes codant pour les toxines G, I, M, N et O. Des quantités importantes de ce germe ont également été mises en évidence sur des échantillons de productions en septembre et en novembre 2003. Une recherche des amines biogènes a également été effectuée sur différents échantillons, dont deux provenant de la famille de la personne décédée : des quantités d'histamine allant de 184 à 934 mg/kg et des quantités de tyramine allant de 75 à 245 mg/kg ont été retrouvées. La recherche de mycotoxines sur deux échantillons n'a pas mis en évidence de *Penicillium*, ni de moisissures pouvant présenter une toxicité particulière.

Les investigations épidémiologiques sont en faveur de l'existence de cas groupés d'un syndrome digestif et cardiaque liés à la consommation de tomme d'un même producteur. Il n'a toutefois pas été possible malgré les investigations multiples entreprises (cliniques, microbiologiques, toxicologiques) de déterminer l'étiologie de ce syndrome. Les hypothèses étiologiques les plus plausibles étaient une intoxication par des toxines staphylococciques et une intoxication par des amines biogènes, en particulier la tyramine. La reprise de la production de fromage a été soumise à la mise en place de mesures correctrices et de surveillance. Aucun nouveau cas n'a été identifié à la suite de ces mesures.

## 1 CONTEXTE

Le 8 novembre 2003, un service de médecine du Centre hospitalier (CH) d'Albertville signalait à la Direction départementale des actions sanitaires et sociales (DDASS) de Savoie la survenue d'un décès brutal chez une femme de 63 ans qui avait présenté une symptomatologie digestive et cardiaque dans les heures précédant le décès. Le motif du signalement était la survenue de signes digestifs chez deux autres membres de la famille de la personne décédée, avec signes cardio-respiratoires chez l'un d'eux. La famille rattachait ces symptômes à la consommation d'un fromage, ayant eu connaissance de la survenue de symptômes apparemment similaires chez le producteur de ces fromages.

Ce même jour, le producteur avertissait la Direction départementale des services vétérinaires (DDSV) de la Savoie de la suspicion de lien entre la consommation de ses fromages et la survenue des symptômes et demandait que des analyses soient réalisées au plus vite.

Une première investigation était menée le jour même par le médecin inspecteur de santé publique en astreinte régionale. Cette investigation ne retrouvait comme lien commun entre les cas que la consommation de fromage de type « tomme fermière » de ce petit producteur local. La consigne orale des fromages, réalisée dès le 8/11/03, était confirmée par écrit le 10/11/03 par la DDSV qui demandait au laboratoire vétérinaire départemental de la Haute-Savoie une recherche prioritaire d'entérotoxine staphylococcique sur 4 échantillons et au laboratoire départemental agréé des recherches microbiologiques classiques sur les restes de fromage. Ces premières recherches (*Staphylococcus aureus*, *Salmonella*, *Escherichia Coli*, *Listeria monocytogenes*) s'étaient révélées négatives aux seuils de détection en vigueur.

Devant ces résultats et l'absence d'hypothèse étiologique, une investigation épidémiologique a été réalisée conjointement par la Cellule inter-régionale d'épidémiologie (CIRE) et la DDASS de Savoie. Dans le même temps, une enquête complémentaire de la DDSV a été mise en place.

## **2 MATERIEL ET METHODES**

### **2.1 Enquête épidémiologique**

#### **2.1.1 Investigation des cas signalés**

Dans un premier temps, une investigation complémentaire des premiers cas connus a été réalisée par des entretiens directs, le 17 novembre 2003, auprès des personnes suivantes :

- ✓ producteur de fromage (cas 1) et sa femme (non malade),
- ✓ fils (cas 3) et belle-fille (cas 4) de la personne décédée (cas 2),
- ✓ médecin cardiologue du service hospitalier du CH d'Albertville où deux de ces cas avaient été hospitalisés.

Un guide d'entretien avait préalablement été établi détaillant les épisodes cliniques des différentes personnes malades, les consommations alimentaires dans les 24 heures précédant les troubles et les autres expositions possibles.

Plusieurs nouveaux cas ayant été signalés dans les jours suivants, des interrogatoires téléphoniques ont été réalisés par la CIRE et la DDASS de Savoie à partir du même guide d'entretien.

Les dossiers médicaux des 4 cas hospitalisés ont été examinés par deux toxicologues du centre anti-poison de Lyon le 21 novembre 2003 et par deux cardiologues de l'hôpital neuro-cardiologique des Hospices civils de Lyon, le 24 novembre 2003.

L'un des patients, qui n'avait pas été hospitalisé, a été examiné par le médecin chef du service d'infectiologie du Centre Hospitalier de Chambéry. Un bilan biologique, comprenant des sérologies virales et bactériennes (*Coxsackie*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Yersinia*) en relation avec la symptomatologie a été réalisé chez cette personne, trois semaines après le début des symptômes.

#### **2.1.2 Recherche active des cas**

Deux méthodes de recherche active des cas ont été successivement conduites :

- ✓ auprès des médecins hospitaliers des services de médecine du CH d'Albertville et des médecins cardiologues de ville du secteur. Pour cette recherche, la définition de cas était la suivante : personne de moins de 60 ans, sans antécédents cardiaques, ayant consulté depuis le 1<sup>er</sup> octobre 2003 pour des douleurs thoraciques associées à au moins un des symptômes suivants : gêne respiratoire, vomissements, brûlures de gorge ou sensation d'oppression thoracique et ayant consommé de la tomme fermière dans le mois précédant les symptômes. Les médecins ont été interrogés par téléphone . Les patients

vérifiant les critères cliniques étaient ensuite interrogés sur leur consommation de Tomme par téléphone.

- ✓ par interrogatoire téléphonique des clients identifiés par le producteur ayant acheté de la tomme entre le 1<sup>er</sup> octobre et le 20 novembre 2003. Un cas était une personne ayant consommé le produit et ayant présenté au moins des vomissements ou une symptomatologie cardiaque à type de douleurs thoraciques ou de gêne respiratoire aiguës depuis le 1<sup>er</sup> octobre 2003. Les personnes s'étant signalées comme consommateurs de ce produit à la DDSV à la suite du communiqué de presse ont été également interrogées par téléphone.

## **2.2 Enquête alimentaire**

### **2.2.1 Enquête chez le producteur**

Trois visites des locaux de production des fromages ont été réalisées chez le producteur par la DDSV. Les produits utilisés en médecine vétérinaire, pour la production du fromage et pour le nettoyage des ustensiles, ont été analysés. Le procédé de fabrication du fromage a été mis à plat. Les quantités produites ainsi que les lieux de production et de vente ont été identifiés. Des prélèvements ont été réalisés sur les différents lots en cours d'affinage.

### **2.2.2 Analyses microbiologiques et toxicologiques**

Deux restes des fromages de la famille de la personne décédée (cas 2, 3 et 4) ainsi que les restes apportés par trois clients, suite au communiqué de presse, et les échantillons des lots présents chez le producteur (fabrication de septembre à début novembre) ont été adressés à l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) pour analyses.

Des analyses bactériologiques avec recherche des entérotoxines staphylococciques A, B C et D et des gènes codant pour les entérotoxines E, F, G, H et I ainsi que des dosages de deux amines biogènes (histamine et tyramine) ont été réalisés sur ces échantillons par l'AFSSA. Une recherche quantitative des staphylocoques et une identification des gènes codant pour les entérotoxines connues (de E à O) ont ensuite été réalisées par le Centre national de référence (CNR) des staphylocoques sur tous les échantillons de production consignés et sur les restes de la famille de la personne décédée. Des examens complémentaires pour analyse des moisissures ont été réalisées au laboratoire de l'Institut national de recherche agronomique (INRA) de Clermont-Ferrand. Un dosage des différentes amines biogènes a été réalisé dans un laboratoire en Suisse sur quatre échantillons de fromage (deux échantillons de fromage de la famille de la personne décédée, un échantillon d'une cliente n'ayant pas été malade et un échantillon de la production de septembre).

Un test d'ingestion de restes de fromages par des souris a été réalisé par le Centre national de toxicologie vétérinaire (CNITV) de Lyon. Ce test a été complété par un examen anatomo-pathologique des animaux testés.

### **2.3 Recherche dans la littérature**

Une recherche bibliographique approfondie a été réalisée sur les hypothèses étiologiques envisagées et sur les étiologies des myocardites.

## **3 RESULTATS**

### **3.1 Enquête épidémiologique**

#### **3.1.1 Recherche des cas**

Au total, 11 cas ont été identifiés. Huit cas ont été signalés et trois cas ont été identifiés par la recherche des cas auprès de la clientèle repérée.

#### **3.1.2. Description des cas**

Parmi les 11 cas, 7 cas avaient présenté des symptômes cardiaques, 1 cas avait présenté une gêne respiratoire sans douleurs thoraciques et 3 cas des symptômes digestifs isolés.

Parmi les 11 cas, 4 personnes avaient été hospitalisées et l'une d'entre elles, hospitalisée lors d'un premier épisode était décédée dans un tableau, décrit par le SMUR, de collapsus cardio-vasculaire pendant son transfert, lors d'un deuxième épisode. L'autopsie, proposée par le médecin hospitalier au moment du décès, a été refusée par la famille.

Sept cas avaient présenté des symptômes cardiaques avec douleurs et oppression thoracique, d'allure identique, évoquant des douleurs angineuses, le plus souvent accompagnées de sueurs. Une seule personne avait des antécédents cardiaques connus : il s'agissait de la personne qui est décédée. Quatre personnes ont présenté plusieurs épisodes symptomatiques (de 2 à 4), parfois espacés de plusieurs jours.

Les bilans cardiologiques effectués chez les 4 personnes hospitalisées montraient des troubles électrocardiographiques évoquant une atteinte myocardique, de courte durée. L'un des cas avait présenté un trouble du rythme (fibrillation auriculaire) à son admission aux urgences. Deux personnes avaient eu une élévation des enzymes cardiaques spécifiques (troponine), dont l'une de manière importante. Les coronarographies effectuées chez 3 des 4 patients hospitalisés étaient normales ou sub-normales, ne pouvant expliquer la symptomatologie observée par une atteinte d'une artère coronaire. Aucun des cas n'avait présenté d'hypertension artérielle, lorsque cette constante avait été relevée au moment des symptômes. Aucun des cas n'avait présenté de flush ou d'éruption cutanée.

Parmi ces 7 cas présentant une symptomatologie cardiaque, 4 avaient présenté des signes digestifs concomitants à type de vomissements et 2 autres avaient présenté des épisodes digestifs brefs (vomissements), antérieurs aux symptômes cardiaques de plusieurs jours (respectivement 5 et 7 jours). Un seul cas n'a pas présenté de signes digestifs : il s'agissait d'un cas ayant présenté des douleurs thoraciques de faible intensité, une seule fois, n'ayant conduit à aucune consultation médicale.

Un cas a présenté une gêne respiratoire sans douleur thoracique, accompagnée de vomissements.

Trois cas ont présenté des vomissements de courte durée, sans autre symptomatologie.

Parmi les 11 cas, deux cas décrivaient des vomissements en jets répétés. Aucune hyperthermie n'a été relevée durant les différents épisodes.

Dix personnes étaient des adultes de moins de 60 ans et, parmi eux, 7 avaient moins de 40 ans. Sept cas étaient des hommes.

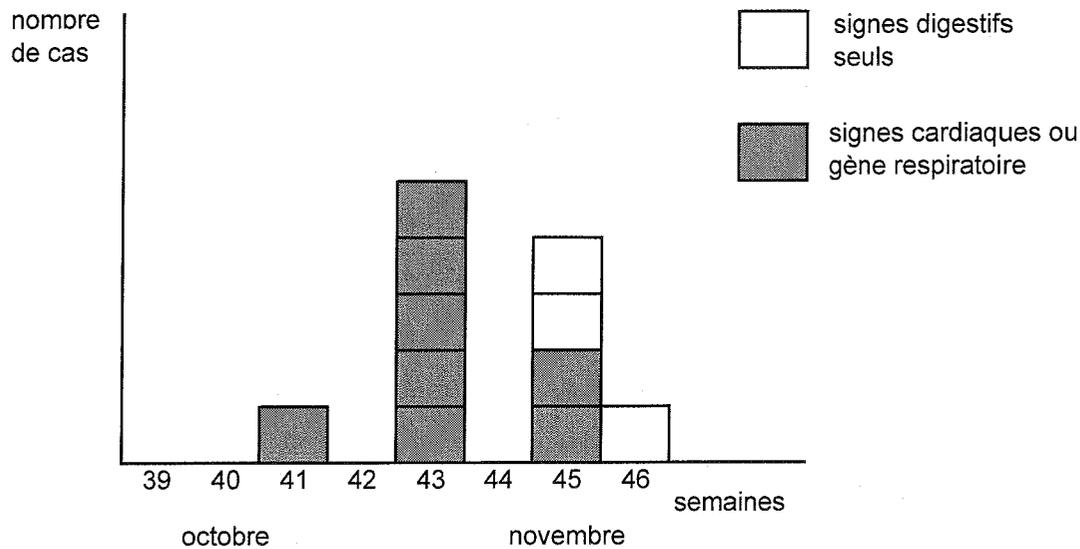
Parmi les 7 cas ayant présenté des signes cardiaques, 6 étaient des adultes de moins de 60 ans et 4 avaient moins de 40 ans. Six cas étaient des hommes.

Les cas appartenaient à 7 foyers familiaux différents. Deux foyers étaient liés (mère et fils). Trois foyers étaient situés dans le même secteur rural proche d'Albertville, 2 foyers étaient situés dans la région d'Albertville, 1 foyer était situé en Savoie, à plus de 50 kilomètres et 1 foyer était situé hors région.

Dans 3 foyers, plusieurs personnes ont été atteintes (2 et 3 cas). La personne décédée vivait seule. Dans les 3 autres foyers, une seule personne a été malade.

Les premiers symptômes sont survenus entre le 10 octobre et le 10 novembre 2003.

**Figure 1 : courbe épidémique selon la semaine de début des symptômes, Savoie, 2003**



### **3.1.3. Avis d'experts en cardiologie et toxicologie après consultation des dossiers médicaux**

Quatre dossiers d'hospitalisation ont pu être consultés par des médecins cardiologues et toxicologues.

Le diagnostic de myocardite est retenu par les cardiologues à partir des éléments principaux :

- symptomatologie clinique d'angor pour les 4 personnes
- modifications ECG, de courte durée, observées au moment de l'admission en faveur de lésions myocardiques
- coronarographies, réalisées chez 3 personnes, normales
- enzymes cardiaques élevées (troponine) chez l'un des cas et limites chez un autre cas.

### **3.1.4. Exposition**

Tous les cas avaient consommé des tommes très affinées, dites « céronnées », de ce producteur. L'un des cas était le producteur, qui était le premier malade. Sa consommation de tomme était régulière. Les tommes des 10 autres cas ont été achetées entre le 12/10 et le 31/10. Clients habituels ou réguliers de ce producteur, huit cas notaient l'aspect inhabituel à la coupe de ces fromages, plus affinés avec un aspect de croûte pénétrant dans la pâte ou la présence de « taches blanches » à l'intérieur de la pâte.

Pour 6 cas, dont la personne décédée, une consommation de tomme était intervenue dans un délai d'environ 2 heures avant les signes. Pour 4 d'entre eux, il s'agissait de la première et unique consommation. Pour un autre cas, une première consommation avait eu lieu dans les 24 heures. Pour la personne décédée, la consommation de tomme avait probablement été répétée depuis l'achat et le premier épisode symptomatique ayant conduit à une hospitalisation avait eu lieu quelques heures après une consommation de cette tomme.

Pour 4 autres cas, une consommation intervenait dans les 12 heures précédant les signes (repas de la veille au soir) mais il ne s'agissait pas de la première consommation.

Dans un foyer de deux cas, une seule personne n'avait pas consommé et n'avait pas été malade ; il s'agissait d'un jeune enfant. Une autre personne avait participé à un repas de cette famille où il aurait consommé de la tomme et n'a pas présenté de symptôme. Ce foyer avait des liens familiaux (fils) avec la personne décédée qui vivait seule et consommait seule ce produit. La personne décédée avait présenté un premier épisode survenu dans la nuit suivant un repas du soir familial chez son fils où la tomme avait été consommée.

Dans la famille du producteur, les trois autres personnes de la famille, un adulte et deux enfants consommaient régulièrement du produit mais n'ont pas été malades.

Dans trois autres foyers, les non-consommateurs (respectivement 5 personnes, 3 personnes et 1 personne) n'avaient pas présenté de symptômes. Pour ces trois foyers, la tomme était le seul aliment qui aurait uniquement été consommé par les malades, dans les 24 heures précédant les signes.

Ce produit avait par ailleurs été proposé au cours d'un repas de fête réunissant 25 personnes. Une seule personne a été malade mais le nombre de consommateurs de ce produit n'est pas connu.

En résumé, dans les six foyers où des personnes malades ont été identifiées, aucun non consommateur n'a été malade. Chez les consommateurs, le taux d'attaque est de 75% (11/14).

## **3.2 Enquête alimentaire**

### **3.2.1. Enquête chez le producteur**

Le producteur fabriquait des tommes une à deux fois par semaine (30 tommes). La fabrication a été stoppée du 1<sup>er</sup> au 15 août 2003, du fait de l'absence du producteur et des conditions de température extérieure. La durée d'affinage en cave était de deux mois, mais a été plus rapide durant l'été 2003, en raison de la canicule.

Les fromages étaient affinés dans la cave de la maison d'habitation du producteur. Cette cave a connu des températures nettement plus élevées qu'habituellement pendant la période caniculaire, qui n'avaient pas été précisément relevées mais qui auraient atteint ou dépassé 20°C.

La traçabilité des fromages était assurée par une étiquette avec la date de fabrication sur chaque planche de bois où étaient posées les tommes pour affinage. La manipulation des tommes pendant l'affinage était réalisée par la femme du producteur.

Les produits de nettoyage et de désinfection étaient homologués et autorisés en agro-alimentaire. La composition du produit de nettoyage de la cuve de fabrication a été adressée au CAP de Lyon pour avis et ne présentait pas de risque particulier.

Les produits vétérinaires, stockés dans un réfrigérateur situé dans le local de stockage du lait où une partie de la vente directe est réalisée, comprenaient des antibiotiques, des anti-inflammatoires, des corticoïdes, des hépato-protecteurs, des produits de tarissement, des oligo-éléments et du calcium.

La vente du lait était effectuée chaque jour à une coopérative. Deux familles consommaient du lait cru. Les tommes étaient vendues directement à la ferme et sur un marché local. Le lait faisait l'objet d'un suivi microbiologique, à raison de 2 analyses par mois. Les analyses étaient conformes aux normes réglementaires (« *Listeria*, salmonelles et staphylocoques ») du 1<sup>er</sup> juillet à fin octobre 2003.

### **3.2.2. Analyses microbiologiques et toxicologiques**

- Analyses microbiologiques :

La présence de nombreux cocci gram+ à l'examen direct a été notée sur les restes de fromages de la personne décédée et de l'un de ses fils.

Les recherches de *Staphylococcus aureus* effectuées par l'AFSSA étaient positives sur les restes de fromages de la famille de la personne décédée, à des niveaux ne signant pas une contamination massive (<100/g sur les échantillons de septembre à 5000/g sur l'un des restes de la famille de la personne décédée). Les entérotoxines A et B n'étaient pas présentes, les entérotoxines C et D étaient présentes dans un échantillon à un niveau très faible. La recherche par PCR de gènes codant pour les entérotoxines actuellement connues sur 11 souches mettait en évidence la présence de gènes codant pour les toxines G, I par l'AFSSA et, de plus, pour les toxines M, N et O par le Centre national de référence (CNR) des staphylocoques, l'AFSSA n'ayant pas la possibilité de détecter ces trois dernières. Aucune méthode ne peut actuellement permettre de quantifier ces toxines.

Par ailleurs, des recherches de staphylocoques ont été réalisées sur toutes les productions consignées de septembre à début novembre. Elles montraient la présence de staphylocoques en quantité élevée : > 10 000/g (seuil de détection réglementaire pour la recherche des toxines A, B, C et D) et pouvant atteindre 37000/g (échantillon de production du 13/09/03). La répartition des germes était, par ailleurs, inégale au sein d'un même fromage.

Les recherches de *Bacillus cereus* étaient négatives.

- Recherche d'amines biogènes :

✓ - L'AFSSA a analysé différents échantillons provenant de deux restes de la famille de la personne décédée (col 203 et 211) et différents échantillons de la production de septembre :

- de l'histamine a été détectée dans certains échantillons, en particulier dans les échantillons les plus affinés (de 500mg/kg à un peu plus de 500mg/kg sur les restes très affinés et de l'ordre de 100mg/kg sur les échantillons moyennement affinés)

- la recherche de tyramine effectuée mettait en évidence des teneurs pouvant s'élever jusqu'à 1g/kg dans des lamelles sèches, correspondant à des doses moyennement fortes, pouvant être retrouvées dans des produits du commerce. Par ailleurs, les taches blanchâtres observées sur certaines tommes pourraient correspondre à des zones de concentration d'amines qui se cristallisent mais n'ont pas pu être analysées, les restes ayant été mixés au moment des premières analyses.

✓ - Quatre échantillons (Col 203 et Col 211 pour les deux restes de la famille de la personne décédée et Col 200 pour un échantillon de la production de septembre) ainsi qu'un échantillon provenant des restes d'une personne non malade (Ech DSV) ont été adressés à un laboratoire en Suisse pour dosage des différentes amines biogènes. Les résultats sont détaillés dans le tableau 1. Les dosages d'histamine étaient élevés dans les deux échantillons des restes des personnes malades, supérieurs aux dosages habituellement retrouvés dans des pâtes pressées non cuites. Le dosage était particulièrement élevé dans l'échantillon correspondant aux restes d'une personne non malade.

- Les dosages de Tyramine et de  $\beta$ -Phenylethylamine étaient élevés dans l'échantillon de la production de septembre, mais pas dans ceux des personnes malades.

**Tableau 1 : résultats des dosages des amines biogènes dans 4 échantillons de Tomme, cas groupés de syndromes digestifs et cardiaques, Savoie, Novembre 2003**

Amine	Echantillons (mg/Kg)			
	Col 200 (septembre)	Col 203 (malade)	Col 211 (malade)	Ech DSV (client)
Cadaverine	431	27	29	29
Histamine	184	402	468	934
Isopentylamine	0	0	0	<2
Putrescine	17	54	13	14
$\beta$ -Phenylethylamine	427	15	27	10
Tryptamine	26	0	0	<2
Tyramine	245	75	84	110

- Recherche de mycotoxines :

Les premiers résultats confirmaient l'absence de *Penicillium* et d'acide pénicillique parmi les moisissures. Les moisissures identifiées n'étaient pas connues pour présenter une toxicité particulière.

- Test « souris » : deux échantillons de fromages (col 200 et col 211) ont été consommés par 2 fois 2 souris. Aucune n'a présenté de symptôme au cours des 4 jours de consommation et les résultats des autopsies n'ont pas montré d'atteinte du muscle cardiaque.

#### **4 MESURES PRISES**

- La production de fromage a été arrêtée le 8 novembre. Les fromages ont été consignés. La coopérative recevant le lait a été informée, et le lait a été pasteurisé.

- Un communiqué de presse a été diffusé le 22 novembre dans la presse locale, pour informer la population des risques possibles liés à la consommation de tommes du producteur (notamment « cerronnées »). Il était demandé aux personnes en détenant de ne pas les consommer, de les rapporter à la clinique vétérinaire d'Albertville et de consulter leur médecin s'ils avaient présenté des signes cliniques.

- Les clients connus du producteur, qui pouvaient être contactés par téléphone, ont été informés de la situation au cours d'une recherche active des cas,

- Le centre 15 départemental et les cardiologues du secteur d'Albertville ont été avertis de la survenue de cas de syndromes digestifs et cardiaques.

## **5 DISCUSSION ET CONCLUSION**

Les investigations épidémiologiques confirmaient l'existence de cas groupés d'un syndrome digestif et cardiaque (dont myocardite) liés à la consommation de tomme très affinée (cerronée) produite par un même producteur en été 2003 au cours d'une période caniculaire. Il n'a toutefois pas été possible malgré les investigations multiples entreprises (cliniques, microbiologiques, toxicologiques) de déterminer l'étiologie de ce syndrome. Les hypothèses étiologiques les plus plausibles étaient une intoxication par des toxines staphylococciques et une intoxication par des amines biogènes, en particulier la tyramine.

Le nombre de cas identifiés s'élevait à 11, avec 7 personnes ayant présenté des symptômes cardiaques. Quatre personnes ont été hospitalisées et, parmi celles-ci, une personne présentant des antécédents cardiaques est décédée au cours d'un deuxième épisode. Le diagnostic de myocardite a été porté par les cardiologues pour les personnes hospitalisées. L'étiologie de ces myocardites demeurait inconnue. Les cas étaient survenus entre le 10 octobre et le 10 novembre 2003.

Les consommations de fromage du producteur concernaient des tommes très affinées. Ces tommes avaient été achetées entre le 12 et le 31 octobre 2003 et avaient très probablement été fabriquées entre fin juillet et fin août, en période caniculaire. La montée en température de la cave d'affinage, qui ne peut être quantifiée, pouvait être un facteur de modification des conditions d'affinage.

Les derniers achats des personnes malades se situaient le 31 octobre et concernaient des fromages très affinés, très probablement fabriqués avant la mi-septembre. Aucune personne n'avait été malade, parmi les clients repérés, en consommant des fromages moins affinés achetés en octobre. La consommation du produit intervenait en majorité dans le mois suivant l'achat et, de ce fait, le risque a été considéré comme passé au moment de l'investigation. Cependant, 2 clients interrogés, dont une personne malade, avaient signalé conserver le fromage chez eux pendant un mois, avant de débiter sa consommation.

Le petit nombre de cas observés orientait vers un risque d'intoxication limité dans le temps et ne concernant qu'un petit nombre de tommes, mais, compte tenu des dates d'achat, pouvant correspondre à des produits issus de plusieurs fabrications.

Les recherches effectuées sur les restes de produit de deux personnes malades et sur des échantillons de production faisaient état d'une mauvaise qualité générale des fromages sur

le plan bactériologique et aussi du fait des quantités d'amines biogènes retrouvées sur certains échantillons.

Des hypothèses étiologiques ont été évoquées devant cette symptomatologie. Les différents résultats permettaient d'apporter des éléments de discussion sur ces hypothèses :

- ✓ - La symptomatologie digestive, isolée ou concomitante aux signes cardiaques, suggérait une intoxication à staphylocoque : durée brève, vomissements répétés et, chez certains, « en jet », absence quasi constante de diarrhée et absence d'hyperthermie, apparition dans les heures suivant la consommation du produit incriminé chez certains cas. Les gènes codant pour les toxines G, I, M, N et O ont été mis en évidence dans les souches identifiées. Si des troubles digestifs et des chocs toxiques ont été décrits du fait des deux toxines G et I, aucune symptomatologie cardiaque, telle qu'observée chez les cas, n'est connue par le Centre national de référence des staphylocoques. Les effets des toxines M, N et O sont actuellement mal connus. Le dosage quantitatif de ces toxines n'est par ailleurs pas possible mais les recherches de staphylocoques dans les différentes productions montraient des contaminations pouvant être très élevées, en début d'affinage et pouvant être à l'origine d'accumulation de toxines, présentes dans le fromage très affiné.
- ✓ - L'hypothèse d'intoxication par des amines biogènes, en particulier la tyramine, où des signes cardio-vasculaires peuvent être décrits (2,5,6), a été évoquée par les médecins toxicologues.

Les amines biogènes sont produites au cours de la fabrication du fromage. La présence de microorganismes favorisent leur développement ainsi que des températures élevées (4,8).

Les symptômes « classiques » de l'intoxication à l'histamine n'étaient pas présents (flush, urticaire...) (4,7). Des intoxications à l'histamine ont été décrites avec des doses inférieures à celles retrouvées dans les restes des personnes malades. Le seuil de toxicité établi à partir d'une revue des intoxications est de 266 mg/kg (4). Les dosages effectués dans les échantillons de personnes malades et d'un client étaient supérieurs à ce seuil.

Les teneurs de tyramine retrouvées dans certains restes de tomme étaient inférieurs au seuil de toxicité reconnu de plus de 330 mg/kg en absence d'inhibition de la monoamine oxydase (4). Les niveaux les plus élevés (245 mg/kg) n'étaient pas retrouvés dans les restes analysés des deux personnes malades et les niveaux observés dans ceux-ci n'étaient guère compatibles avec des symptômes cardiaques en l'absence d'inhibition de la monoamine oxydase. En effet, les symptômes cardiaques, éventuellement fatals, décrits dans la littérature lors de ces intoxications, concernaient en majorité des

personnes ayant, du fait de traitement médicamenteux, une inhibition de la mono-amine oxydase (2, 5). Par ailleurs, les symptômes cardiaques décrits sont le plus souvent la conséquence de poussées hypertensives qui n'avaient pas été observées chez les cas. Des myocardites ont par ailleurs été décrites par l'effet d'amines sympathomimétiques. Cependant, les analyses effectuées sur des fragments mixés de restes ne rendaient pas forcément compte de teneurs habituellement non homogènes dans les fromages, notamment au niveau des « tâches blanches » décrites par certains malades, qui correspondraient à des amines cristallisées. De plus, dans des échantillons de fromage, les niveaux considérés comme acceptables pour l'ensemble de la tyramine, de l'histamine, de la putrescine et de la cadaverine ne doivent pas excéder 300 mg/kg (7). Des niveaux supérieurs ont été observés dans tous les échantillons analysés.

Des consommations, au cours des mêmes repas, d'aliments contenant également des amines biogènes ou reconnus comme potentialisant (vin, chocolat...)(8) ont pu augmenter le risque mais ces consommations n'ont pu pas pu généralement être mémorisées.

- ✓ L'hypothèse virale, évoquée devant le tableau de myocardite, apparaissait peu probable du fait des éléments suivants : durée de la symptomatologie brève, absence d'hyperthermie et durée d'incubation courte, lorsque celle-ci pouvait être évaluée, vis à vis du produit dans l'hypothèse d'une transmission par vecteur alimentaire. L'hypothèse d'une transmission inter-humaine paraissait par ailleurs peu envisageable du fait des situations géographiques non groupées des personnes malades et de l'atteinte sélective des personnes ayant consommé du fromage dans les deux familles éloignées. Aucune situation épidémique de syndromes cardiaques et digestifs n'avait par ailleurs été signalée par les médecins contactés sur la zone d'Albertville. Les résultats des sérologies effectuées pour une personne, à distance de ses symptômes, étaient négatifs pour les micro-organismes pouvant être responsables de myocardites (*Coxsackie*, *rickettsie*, *Brucella*, *Mycoplasma*, *Borrelia*, *Clamidia*, *Cyto-mégalo virus*).
- ✓ L'hypothèse d'intoxication par des mycotoxines pouvait être évoquée compte tenu de l'exposition incriminée. L'intoxication à l'acide pénicillique pourrait entraîner des troubles de type cardiaque (1). Pour les autres mycotoxines, les effets cardiaques ne sont pas décrits (3). Cependant, les résultats des recherches effectuées sur les moisissures présentes sur des restes ne retrouvaient pas d'acide pénicillique, ni d'autre moisissure pouvant être responsable de la symptomatologie présentée.
- ✓ L'hypothèse d'intoxication par produit chimique ou médicamenteux, y compris du fait d'un acte de malveillance, paraissait très peu probable selon les connaissances toxicologiques et les produits retrouvés chez le producteur. Seule l'intoxication par des

prostaglandines, à forte dose, utilisées comme produit vétérinaire pouvait être évoquée. La quantité détenue par le producteur était importante en terme de dose toxique pour l'homme. Mais le mode d'utilisation, strictement injectable, et la traçabilité des ampoules utilisées pour les animaux rendait caduque cette hypothèse, y compris par malveillance extérieure.

- ✓ Les tests d'ingestion par les souris se sont révélés négatifs. Un résultat positif pouvait permettre de conclure à un lien causal chez l'animal entre la consommation de tomme et la survenue de troubles de type cardiaque. Cependant, compte tenu des différences entre ce modèle animal et l'homme et de la réalisation du test sur deux échantillons de fromage utilisables seulement, le CNITV de Lyon avait précisé que des résultats négatifs ne permettait pas de réfuter une relation entre la consommation de tomme et la survenue des symptômes chez les cas.

En l'absence d'explication des tableaux symptomatiques présentés par l'effet isolé de toxines staphylococciques ou d'amines biogènes, qui demeuraient les seules hypothèses actuellement plausibles, une potentialisation des effets de plusieurs de ces toxines biologiques devait être envisagée. Un effet combiné des toxines de staphylocoques et des amines biogènes est suspecté devant les symptômes digestifs (toxines staphylococciques) et cardio-vasculaires (amines biogènes).

## **6 RECOMMANDATIONS**

Compte tenu de l'impossibilité d'identifier l'étiologie de manière formelle malgré toutes les recherches effectuées et toutes les hypothèses explorées, en accord avec la DDSV de Savoie, la reprise de la production de fromage a eu lieu en janvier 2004 avec la mise en place de mesures correctrices et de surveillance :

- ✓ suivi de troupeau par un vétérinaire pour améliorer l'hygiène du lait,
- ✓ élaboration d'un contrat technique avec le Centre technique de la Tomme de Savoie pour assister le producteur dans ses premières fabrications, pour organiser un contrôle de la qualité bactériologique des fromages et pour proposer des travaux au niveau de la cave d'affinage permettant de maintenir des températures compatibles avec un affinage de qualité, selon un cahier des charges validé par la DDSV et l'AFSSA.

Par ailleurs, une analyse de l'évolution de l'affinage de Tomme, dans des conditions d'élévation de température, est envisagée par le Centre technique de la Tomme de Savoie, à titre expérimental, dans ses locaux.

De manière plus générale, compte tenu des résultats concernant les quantités de staphylocoques et d'amines biogènes dans certains des échantillons consignés, il est recommandé, lorsque l'affinage est effectué dans de bonnes conditions de température de la

cave, de ne pas commercialiser de produits de plus de 9 semaines d'affinage et d'informer la clientèle sur les conditions de conservation et les durées de consommation après achat.

## REFERENCES

- 1 Bennett J.W., Klich M. , Mycotoxins. *Clinical Microbiology reviews*, July 2003, 497-516.
- 2 Blackwell B., Mabbitt L. , Tyramine in cheese related to hypertensive crises after monoamine-oxydase inhibition. *The Lancet*, may 1, 1965, 938-940.
- 3 Derache R. , toxicité et sécurité des aliments. APRIA 1989, Lavoisier ed., 594p.
- 4 Helloin E. , Les amines biogènes dans les fromages. Rapport de recherche, ARRILAIT, septembre 2003.
- 5 Liu L., Rustgi A. , Cardiac myonecrosis in hypertensive crisis associated with monoamine oxidas inhibitor therapy. *The american journal of medecine*, 82, may 1987, 1060-1063.
- 6 Noda M., Kawano O. et al. , Myocarditis induced by sympathomimetic amines. *Japanese Circulation journal*, 34, january 1970, 7-11.
- 7 Shalaby A. , significance of biogenic amines to food safety and human health. *Food researsh international*, 29, 7, 1996, 675-690.
- 8 Stratton J., Hutkins R. and al. ; Biogenic amines in cheese and other fermented foods : a review. *Journal of food protection*, 54, 6, &991, 460-470.





**ANNEXE 2**  
**Suspicion de TIAC en Savoie (Novembre 2003)**  
**Questionnaire exploratoire famille**

Nom :	Prénom :
Commune du domicile :	N° de téléphone :

**Consommation de Tomme de Savoie**

Etait-ce la première fois que vous achetiez de la tomme chez ce producteur ?

Oui  Non  NSP

Si non, fréquence d'achat : .....

Consommation depuis le 1<sup>er</sup> octobre ? Oui  Non  NSP

Si oui,

Date(s) d'achat : .....

Date de première consommation : .....

Type de Tomme, ou particularités : .....

Avez-vous acheté d'autres produits chez ce producteur ? : .....

.....

Qui a consommé de cette tomme (vous, famille, amis)?

Personne	Non malade	Malade	Coordonnées (uniquement si malade)

**Suspicion de TIAC en Savoie (Novembre 2003)**  
**Questionnaire cas**

Nom :                      Prénom :                      Age :                      Sexe :

Profession :

Commune du domicile :                      N° de téléphone :

Médecin traitant habituel :

Avez-vous été malade depuis le 1<sup>er</sup> octobre : Oui       Non       NSP       Si oui,  
nombre d'épisodes :

**Description des signes cliniques de l'épisode**

Date (et heure) de début des signes :	Durée des signes :		
	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>
Fièvre >38°C .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frissons, sueurs.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nausées.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vomissements.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Douleurs abdominales.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diarrhée.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céphalées.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vertiges.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles de la vision.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Douleurs musculaires/articulaires.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Douleurs thoraciques.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Palpitations.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gêne respiratoire.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brûlure ou serrement de la gorge.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Démangeaisons cutanées.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eruptions.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Flush.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres (préciser).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
.....			

Ces signes ont ils donné lieu

✓ à une consultation médicale ?      Oui       Non       NSP

    Si oui, date : .....      Nom du médecin .....

✓ à une hospitalisation ?      Oui       Non       NSP

    Si oui, date : .....

Quels services : .....

Durée de l'hospitalisation : .....

### Examens médicaux complémentaires (épisode 1/ ...)

Des analyses biologiques, ou des examens complémentaires ont ils été prescrits ?

Oui  Non  NSP

Si oui, préciser date et résultats

TA (initiale, à 24h, à 48h).....

PA .....

T°C .....

NFS.....

Ionogramme.....

Bilan inflammatoire (CRP) .....

Coprocultures.....

Hémocultures.....

Enzymes hépatiques.....

Echographie abdominale.....

Gastroscopie.....

Radiographie pulmonaire.....

Enzymes cardiaques (CPK, myoglobine, troponine) .....

ECG.....

Coronarographie.....

Echographie cardiaque.....

Scintigraphie cardiaque.....

Autre examen.....

.....

**Consommation de tomme**

Dans les quelques heures qui ont précédé l'apparition des signes, avez-vous consommé de la tomme ?    Oui             Non             NSP

Sinon, de quand datait votre dernière consommation de tomme ?

.....

Type de Tomme, ou particularités : .....

Date(s) d'achat : .....

Date (heure) de 1<sup>ère</sup> consommation : .....

.....

Fréquence de consommation : .....

~~Consommation d'alcool dans les 24 heures précédant le début des premiers signes~~

~~Oui             Non             NSP~~

~~Préciser : .....~~

