

COMITÉ DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE

Président : Dr Jacques MANEL (CAP Nancy)
Dr Marie DEGUIGNE (CAP Angers), Dr Magali LABADIE (CAP Bordeaux),
Dr Monique MATHIEU (CAP Lille), Dr Jean-Marc SAPORI (CAP Lyon), Pr Nicolas SIMON (CAP
Marseille), Dr Antoine VILLA (CAP Paris), Dr Christine TOURNOUD (CAP Strasbourg), Pr Nicolas
FRANCHITTO (CAP Toulouse)

Secrétariat scientifique : Dr Sandra SINNO-TELLIER (Anses)
CAP Angers, CAP Bordeaux, CAP Lille, CAP Lyon, CAP Marseille, CAP Nancy, CAP Paris,
CAP Strasbourg, CAP Toulouse

ANSM, Anses, Santé Publique France, MSA, DGS

Dysgueusie associée à la consommation de pignons de pin :

Note d'actualisation des cas rapportés au réseau des Centres antipoison

entre le 1er janvier 2010 et le 30 septembre 2017

Autosaisine

Auteurs : Sandra Sinno-Tellier (Anses), Christine Tournoud (CAP de Strasbourg).

Contributions

Ce travail a été rendu possible du fait de l'enregistrement par les centres antipoison des données de l'activité quotidienne de réponse aux demandes de prise en charge et de suivi de dossiers.

L'identification des agents présents dans la Base nationale des produits et compositions (BNPC), l'extraction et l'analyse des cas de la Base nationale des cas d'intoxication (BNCI) ont été effectuées par Sandra Sinno-Tellier (Anses).

Les relectures du document ont été effectuées par les membres CAP de la cellule opérationnelle : Magali Labadie (CAP Bordeaux), Gaël Le Roux (CAP d'Angers), Jacques Manel (CAP de Nancy), Fanny Pelissier (CAP de Toulouse) et Antoine Villa (CAP Paris), ainsi que Juliette Bloch (Anses).

Validation

Ce rapport a été relu et validé au titre du CCTV par Christine Cézard (CAP de Lille), le 12/12/2017.

Diffusion

Anses

Site des CAP

DGCCRF

DGS

Sommaire

Résumé	4
1. Contexte	5
2. Matériel et méthodes	6
a. Sélection des agents	6
b. Sélection des cas.....	6
3. Résultats.....	7
a. Description générale des cas	7
b. Répartition temporelle des cas d'exposition.....	8
c. Etude des cas symptomatiques.....	10
d. Etude des informations disponibles relatives à l'achat des pignons et aux signalements aux autorités locales compétentes	12
4. Discussion	14
a. Evolution temporelle des cas depuis 2010	14
b. Tendances régionales	14
c. Etude des symptômes et cas graves.....	14
d. Informations relatives à l'achat des pignons pin consommés et investigations de cas rapportés	15
e. Notifications RASFF	15
f. Analyse causale de la dysgueusie	15
5. Conclusions/recommandations	16
Références	17
Annexes.....	18

Résumé

Les pignons de pin peuvent être à l'origine d'une altération retardée du goût pouvant durer plusieurs jours. En France, une étude du Comité de Coordination de Toxicovigilance a fait état de plus de 3000 cas de dysgueusie liés à la consommation de pignons de pin rapportés au réseau des CAP de mars 2008 à janvier 2010, avec un pic épidémique d'environ 700 cas en août 2009. Cette épidémie, d'ampleur mondiale, et largement relayée sur les forums internet, était principalement liée à la consommation d'une espèce de pignons de pin en provenance de Chine (*Pinus armandii*), nouvellement mise sur le marché et non répertoriée comme comestible par la Food and Agriculture Organisation.

Afin de distinguer les espèces comestibles de celles non comestibles, l'Anses avait publié en 2010 un avis préconisant l'utilisation de critères morphologiques et chimiques pour distinguer les différents pignons de pin. Aucun critère génétique n'est par contre disponible à ce jour.

Suite au signalement d'un nouveau cas par un médecin en juillet 2017, la DGCCRF a sollicité l'Anses et le réseau des CAP afin d'actualiser le bilan précédent, et d'étudier plus spécifiquement si des informations relatives à l'achat des pignons de pin étaient disponibles.

Au total, 2 055 cas ont été rapportés aux CAP de janvier 2010 à septembre 2017, dont 95% (1 960 cas) étaient symptomatiques d'imputabilité non nulle, et 99% (1 949 cas) ont présenté une dysgueusie, seule ou associée à des signes digestifs mineurs ; les cas restants n'ont présenté que quelques signes digestifs.

Si le nombre de cas d'exposition à des pignons de pin a fortement diminué entre 2010 et 2012, de 200 cas à 5 cas par mois, 10 à 15 cas par mois ont cependant été rapportés en 2014, et 5 à 10 cas par mois de 2015 à 2017.

Les 2 055 cas étaient majoritairement féminins (sexe ratio égal à 0,60), âgés de 39 ans en moyenne (médiane à 38 ans). L'âge minimal était de 2 ans (4 cas), correspondant en pratique à une impression de mauvais goût relatée par les parents d'enfants qui avaient partagé le même repas.

Tous les cas symptomatiques étaient bénins, hormis le cas d'un enfant de 8 ans, de gravité moyenne, ayant présenté des signes respiratoires évoquant un choc anaphylactique dû, après la réalisation de tests appropriés, à une allergie aux pignons de pin. L'évolution a été favorable après un traitement symptomatique immédiat aux urgences.

Les informations relatives à l'achat des pignons de pin, spécifiquement recherchées après relecture des dossiers des 156 cas rapportés de janvier 2015 à septembre 2017, n'étaient le plus souvent que partielles : les noms commerciaux n'ont été identifiés que pour 29 cas (19%) et la provenance pour 26 cas (17%). A noter que le lieu d'achat, la marque commerciale et le numéro de lot des pignons de pin n'étaient connus, simultanément, que pour 5 cas (3%). Le plus souvent, les personnes interrogées ne se souvenaient plus précisément du lieu d'achat et n'avaient pas gardé l'emballage.

Une susceptibilité génétique, probablement liée à un polymorphisme génétique de la sensibilité à l'amertume, pourrait expliquer la survenue de dysgueusie chez certains consommateurs seulement. Il serait par ailleurs intéressant d'encourager la recherche des mécanismes neurotoxiques pouvant être responsables de l'altération *prolongée* du goût.

Dans cet objectif, l'Anses et le réseau des CAP poursuivent leur surveillance, afin de pouvoir signaler aux autorités territorialement compétentes toutes les informations utiles à une investigation.

1. Contexte

Graines oléagineuses à coque dure de forme oblongue et de couleur ivoire, riches en huile, souvent utilisées pour parfumer des préparations culinaires, les pignons de pin peuvent être à l'origine de troubles du goût, appelés dysgueusie, qui apparaissent 24 à 48 heures après l'ingestion (dysgueusie retardée), et qui peuvent persister plusieurs jours, voire plusieurs semaines. Les patients décrivent en général une amertume buccale, ou une sensation de goût métallique, exacerbée par la consommation d'aliments. Les premiers cas auraient été documentés en 2001 [1] et seraient restés rares jusqu'en 2009, où une épidémie de cas, largement relayée sur les forums internet, a été observée en Europe (France, Luxembourg, Belgique, Irlande, Royaume-Uni, Pays-Bas, Danemark...), ainsi qu'aux Etats-Unis [2] et en Australie.

En France, un premier cas a été signalé au centre antipoison (CAP) de Strasbourg dès 2008. D'après un bilan rétrospectif du Comité de Coordination de Toxicovigilance, plus de 3000 cas symptomatiques ont été rapportés au réseau des CAP de mars 2008 à janvier 2010 [3, 4], avec un pic épidémique d'environ 700 cas en août 2009. La dysgueusie était apparue dans les 72 heures pour 95% des cas, et dans les 24 heures pour un cas sur deux. La durée était de 3 jours dans un cas sur deux et ne dépassait pas une semaine pour plus de 80% des cas.

Cette épidémie a été portée à la connaissance de la Commission européenne dès septembre 2009 (notification RASFF 09-573 en août 2009 [5]) et a nécessité des investigations pendant plus d'un an.

Au fur et à mesure des investigations, la dysgueusie s'est avérée être liée à la consommation d'espèces de pignons de pin nouvellement mises sur le marché européen et mondial, en provenance de Chine : *Pinus armandii* et dans une moindre mesure *Pinus massoniana*, espèces cultivées dans les provinces Shaanxi et Gansu. Ces espèces non répertoriées comme étant comestibles par la FAO ont été exportées en 2009 par des négociants peu scrupuleux afin de profiter de l'importante hausse du prix des pignons de pin à cette période.

En France et en Europe, les pignons de pin usuellement commercialisés sont ceux de type Méditerranéen (*Pinus pinea*) originaires des pays du sud de l'Europe (Espagne, Portugal, Italie, Grèce...), et ceux de type coréen (*Pinus koraiensis*) originaires de Chine, de Corée et du Pakistan.

En France, l'Afssa a mené des travaux analytiques en septembre 2009 à la demande de la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF), afin de déterminer l'origine de la dysgueusie : ces travaux n'ont pas permis de mettre en évidence de contamination exogène des pignons (pesticides, métaux lourds, mycotoxines...) avec les méthodes mises en œuvre [6]. Cependant, sans que l'agent causal responsable de l'amertume ne soit identifiable, un lien entre la dysgueusie et la présence de pignons de l'espèce *Pinus armandii* a été mis en avant.

C'est pourquoi l'Anses a proposé de se baser sur l'identification des espèces de pignons de pin et a publié un protocole expérimental dans son avis de 2010 [7]. Cette démarche analytique repose sur la combinaison de critères morphologiques (tri visuel et tamisage, les pignons non comestibles étant plus petits, moins anguleux et plus ternes que les pignons comestibles – annexe 1), et chimiques

basée sur la détermination de l'indice de Destailats (analyse des profils de composition en acides gras insaturés en Δ -5, en particulier les acides taxoléique, pinoléique et sciadonique) [8]. Ces différents acides gras sont élaborés par le genre *Pinus* et sont des marqueurs taxonomiques des conifères. Si cet indice est jugé fiable sur des lots homogènes de pignons de pin (graines de morphologie identique), il est jugé moins fiable pour des lots comprenant plusieurs espèces différentes. La molécule responsable de la dysgueusie n'a jamais été identifiée.

A la suite de l'avis de l'Anses, la DGCCRF a publié la liste des espèces de pignons de pin autorisées à la commercialisation (*Pinus pinea*, *Pinus gerardiana*, *Pinus koraiensis* et *Pinus sibirica*), et celles non autorisées (*Pinus armandii* et *Pinus massoniana*) (avis du 15 septembre 2010) [9]. Dans le même temps, la DGCCRF a demandé aux importateurs de mettre en place les mesures nécessaires au contrôle de ces produits (auto-contrôles et cahier des charges).

C'est de nouveau fin juillet 2017 que le service presse de la DGCCRF a été contacté par un journaliste qui avait eu connaissance par un médecin d'un cas très récent de dysgueusie associé à la consommation de pignons de pin. Suite à cette sollicitation, la DGCCRF a contacté l'Anses afin de savoir si des cas de dysgueusie persistaient, notamment depuis 2015.

Cette étude vise à actualiser le bilan des cas d'exposition à des pignons de pin rapportés au réseau des CAP, et à étudier plus spécifiquement la provenance des pignons (nom commercial et numéro du lot, lieu et date d'achat, date de péremption...).

2. Matériel et méthodes

a. Sélection des agents

Dans la Base nationale des produits et compositions (BNPC) du système d'information des CAP (SICAP), les agents correspondant à des pignons de pin sont référencés sous les nœuds « ALIMENT » puis « GRAINES OLEAGINEUSES ET CHATAIGNES » puis « PIGNONS DE PIN ». Les agents sélectionnés *in fine* correspondent aux noms de marque de pignons de pin commercialisés, ou à la classe « pignons de pin » (sans plus de précision). Le codage en classe est en général utilisé lorsque les pignons de pin ont été commercialisés en vrac, ou lorsque les informations sur le nom commercial du sachet de pignons acheté sont inconnues (emballage jeté...).

b. Sélection des cas

Tous les cas d'exposition, avec ou sans symptôme, rapportés au réseau des centres antipoison (CAP) entre le 01/01/2010 et le 30/09/2017, et référencés sous le nœud « PIGNONS DE PIN » de la BNPC ont été extraits du SICAP.

Les commentaires des dossiers pour lesquels une dysgueusie n'était pas codée (cas sans symptôme ou cas symptomatiques sans dysgueusie codée) ont été relus. Le symptôme « dysgueusie » a été recodé dans le dossier lorsque la notion d'amertume buccale, de dysgueusie ou agueusie était décrite dans les commentaires en texte libre du dossier.

Les cas symptomatiques d'imputabilité nulle ont été exclus.

Les répartitions temporelles et géographiques des cas ont été décrites ainsi que l'âge, le sexe, le type de demandeur, la gravité¹.

La représentativité régionale des cas rapportés au réseau des CAP n'étant pas connue, d'une part, et le nombre de cas associés à des pignons de pin étant relativement faible et soumis à des biais de déclaration, d'autre part, le calcul d'un taux d'incidence des cas (nombre de cas associés à des pignons/nombre d'habitants) n'a pas été retenu comme indicateur de la répartition régionale. La répartition régionale a été étudiée en rapportant, pour chaque région, le nombre de cas associés à des pignons de pin au nombre de cas tous agents confondus enregistrés par le réseau des CAP. Cet indicateur permet d'estimer, parmi l'ensemble des appels au réseau des CAP et dans une région donnée, l'importance des appels pour une problématique liée à la consommation de pignons de pin.

Enfin, un focus a été fait sur les cas rapportés de janvier 2015 à septembre 2017 afin d'étudier les noms commerciaux des produits, les numéros de lot, la provenance des pignons, et si un signalement avait été fait aux autorités locales compétentes (Agence régionale de santé -ARS et/ou Direction départementale de la protection des populations -DDPP). Ces informations n'étant pas codées de façon systématique dans des champs prédéfinis des dossiers du SICAP, les dossiers correspondant à ces cas ont été relus pour rechercher ces éléments dans les commentaires et les analyser séparément.

3. Résultats

a. Description générale des cas

Au total, 2 060 cas d'exposition associés à des pignons de pin ont été extraits du SICAP entre le 1^{er} janvier 2010 et le 30 septembre 2017. Ces cas correspondaient à 1 962 cas symptomatiques et 98 cas sans symptôme. Une dysgueusie était codée pour 1 913 cas sur 1 962. La relecture des 49 dossiers pour lesquels une dysgueusie n'était pas codée a permis de recoder une dysgueusie pour 38 cas. Quatre cas avec dysgueusie ont été recodés suite à la relecture des 98 cas codés sans symptôme. Enfin, 5 cas symptomatiques d'imputabilité nulle ont été exclus.

Au total, 2 055 cas d'exposition à des pignons de pin ont été inclus dans l'étude.

L'appelant du centre antipoison était un particulier (la personne exposée ou son entourage) dans 96,7% des cas (1 987).

Les cas étaient symptomatiques pour 1 960 (95,4%) d'entre eux et sans symptôme pour 95 (4,6%).

Les cas sans symptôme correspondaient à des convives ayant partagé le même repas qu'un cas symptomatique, mais qui n'avaient pas ressenti de dysgueusie après la consommation de pignons de pin.

¹ Gravité adaptée du « Poisoning Severity Score (PSS) » (Persson H, Sjöberg G, Haines J, Pronczuk de Garbino J. 1998. Poisoning Severity Score: Grading of acute poisoning. J Toxicology - Clinical Toxicology ; 36:205-13.)

b. Répartition temporelle des cas d'exposition

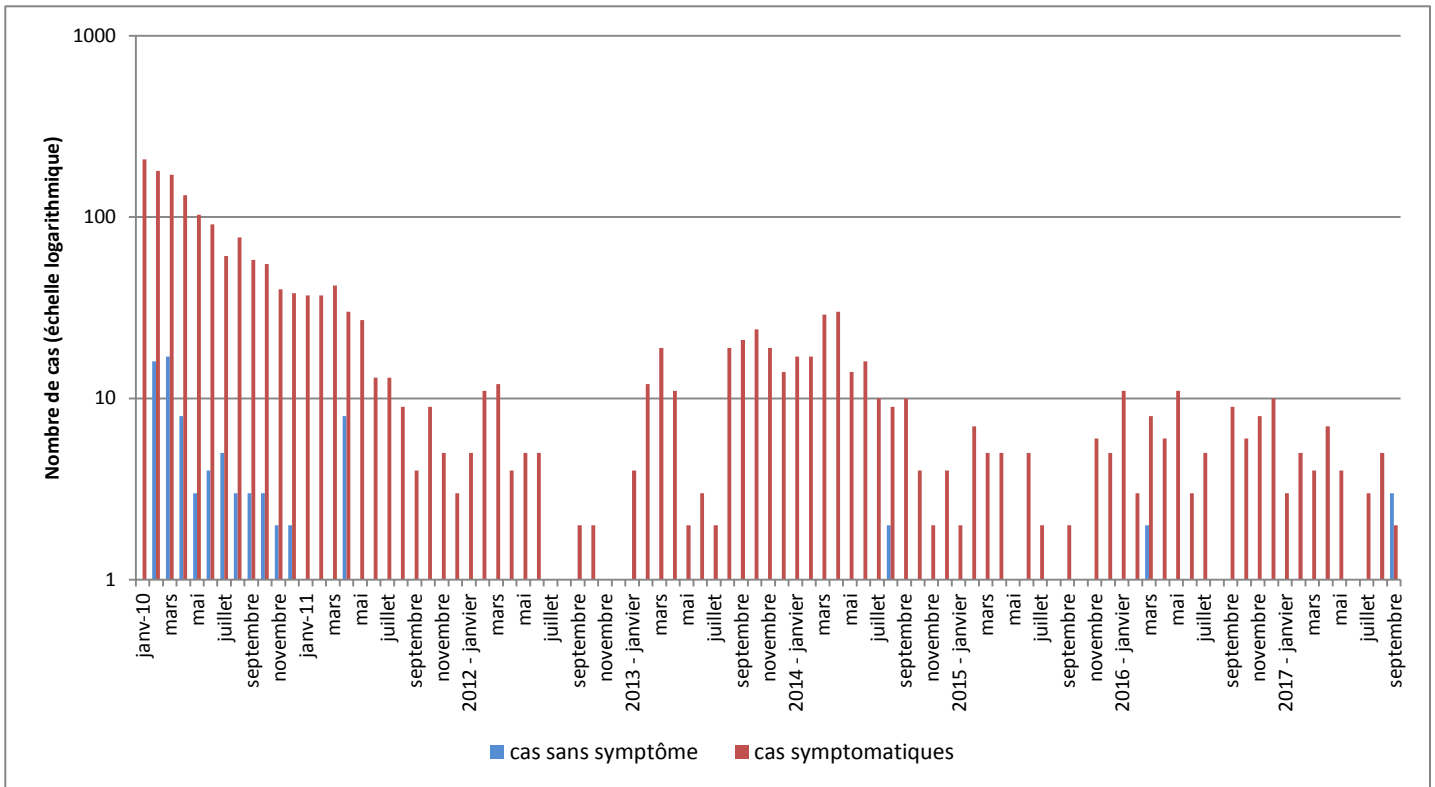


Figure 1 : Cas d'exposition à des pignons de pin rapportés aux centres antipoison (CAP) entre le 1er janvier 2010 et le 30 septembre 2017. Source : système d'information des CAP.

Suite au pic d'intoxication de 2009, le nombre de cas a diminué régulièrement et rapidement de 2010 à 2012, variant de 208 cas symptomatiques en janvier 2010 à 5 cas symptomatiques en janvier 2012 (figure 1).

Le nombre de cas s'est ensuite stabilisé autour de 3 à 4 (valeur médiane) par mois en 2012 (tableau I, figure 2²). La médiane mensuelle était ensuite de 13 cas en 2013 et 2014, avec un pic observé de 30 cas en avril 2014.

Le nombre médian de cas par mois a de nouveau diminué autour de 3 à 4 cas en 2015, 7 cas par mois en 2016 et 4 cas par mois en 2017 (tableau I, figure 2).

² La figure 2 permet de mettre en évidence la répartition mensuelle du nombre de cas symptomatiques associés à la consommation de pignons de pin (avec et sans dysgueusie) de janvier 2012 à septembre 2017.

Tableau I : Nombre annuel de cas d'exposition (avec et sans symptôme) et médiane mensuelle. Source : système d'information des CAP.

	nombre de cas par an (avec symptôme, sans symptôme)	nombre médian de cas par mois (avec symptôme, sans symptôme)
2010	1280 (1214, 66)	87,5 (84, 3)
2011	240 (229, 11)	13 (13, 0)
2012	51 (49, 2)	3,5 (3, 0)
2013	151 (150, 1)	13,5 (13, 0)
2014	168 (162, 6)	13 (12, 0)
2015	41 (41, 0)	3,5 (3,5, 0)
2016	86 (81, 5)	7 (7, 0)
2017 (janvier-septembre)	38 (34, 4)	4 (4, 0)

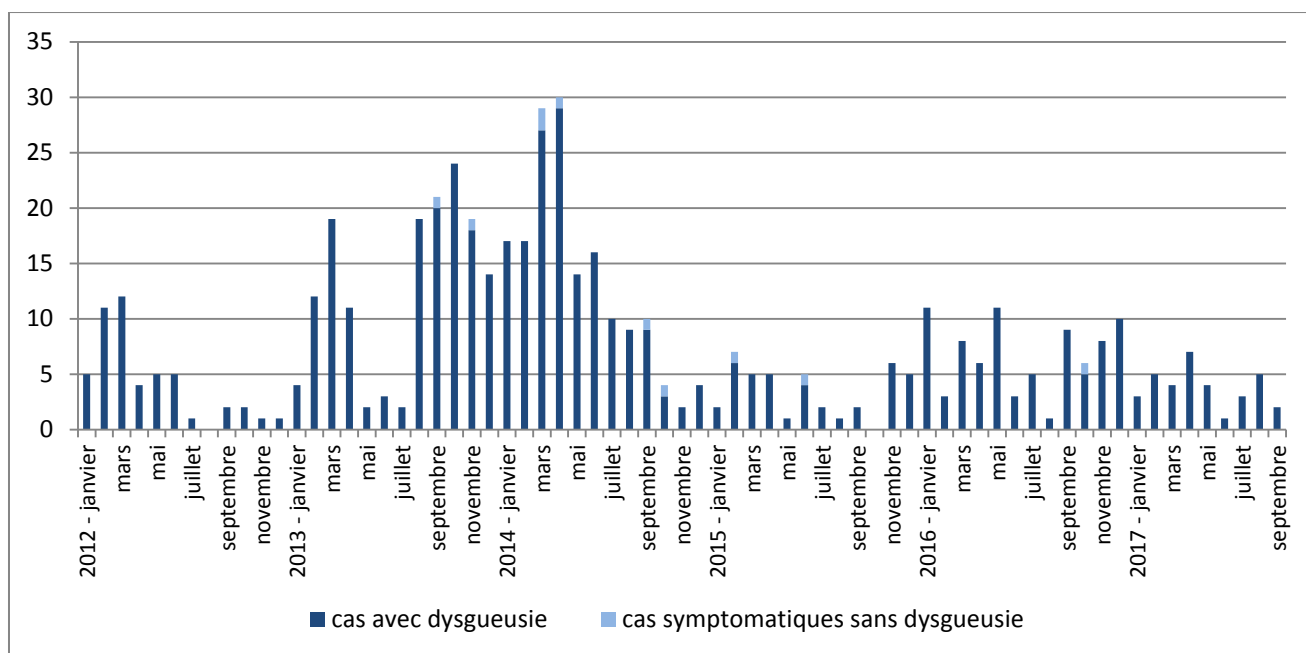


Figure 2 : Cas d'exposition symptomatiques (avec ou sans dysgueusie) à des pignons de pin rapportés aux centres antipoison (CAP) entre le 1er janvier 2010 et le 30 septembre 2017. Source : système d'information des CAP.

C. Etude des cas symptomatiques

Age et sexe

Le sexe ratio H/F était de 0,60 montrant une prédominance féminine (732 H, 1 222 F, 6 données non renseignées).

Les cas étaient âgés en moyenne de 39,4 ans \pm 13,0 ans (médiane égale à 38 ans), variant de 2 à 82 ans. L'âge n'était pas renseigné dans 9,0% des cas (n=177/1960). Les cas âgés de moins de 20 ans n'étaient concernés que dans 3,9% des cas (figure 3), et ceux de moins de 5 ans dans 0,6% des cas.

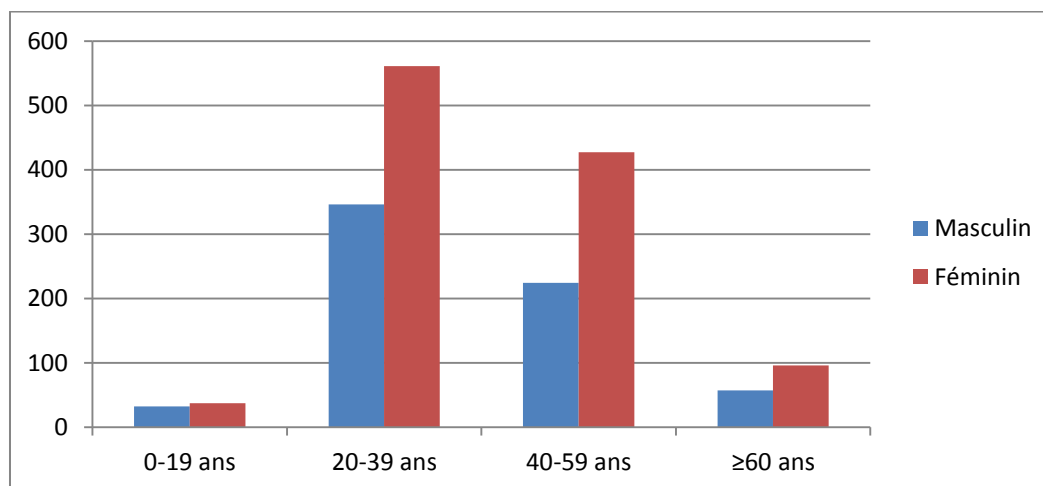


Figure 3 : Répartition par sexe et par âge des cas d'exposition symptomatiques à des pignons de pin rapportés aux centres antipoison (CAP) entre le 1er janvier 2010 et le 30 septembre 2017. Source : système d'information des CAP.

Répartition régionale des cas d'exposition symptomatiques

Le nombre de cas associés à des pignons de pin, rapporté au nombre de cas tous agents confondus, était le plus important en Alsace (33,6 cas pignons de pin pour 10^4 cas rapportés au réseau des CAP dans cette même région) (tableau II).

Les régions Ile-de-France, Provence Alpes-Côte d'Azur et Languedoc-Roussillon étaient ensuite les plus concernées (respectivement 27,7 cas, 23,6 cas et 19,5 cas associés à des pignons de pin/ 10^4 cas tous agents).

Tableau II : Répartition régionale (anté-régions) des cas d'intoxication à des pignons de pin rapportés aux CAP de janvier 2010 à septembre 2017. Source : système d'information des CAP.

	Nombre	Pourcentage	Nombre cas pignons/10 ⁴ cas tous agents
Alsace	132	6,7	33,6
Ile-de-France	612	31,2	27,7
Provence-Alpes-Côte d'Azur	294	15	23,6
Languedoc-Roussillon	106	5,4	19,5
Bourgogne	37	1,9	17
Aquitaine	110	5,6	16
DOM-COM/Etranger	27	1,4	16
Corse	9	0,5	13,7
Non renseigné	44	2,2	13,5
Rhône-Alpes	174	8,9	12,7
Poitou-Charentes	37	1,9	12,6
Lorraine	51	2,6	11,1
Midi-Pyrénées	72	3,7	10,5
Franche-Comté	21	1,1	10,5
Pays de la Loire	73	3,7	9,2
Limousin	7	0,4	9,1
Auvergne	17	0,9	8,9
Champagne-Ardenne	19	1	8,6
Bretagne	42	2,1	5,9
Centre	25	1,3	5,3
Basse-Normandie	12	0,6	5
Haute-Normandie	12	0,6	3,6
Picardie	8	0,4	2,8
Nord-Pas-de-Calais	19	1	1,9
Total	1960	100	14,9

Etude des symptômes

Parmi les 1 960 cas symptomatiques d'imputabilité non nulle, 1 949 (99,4%) cas ont présenté une dysgueusie (seule ou avec autre signe) et 11 cas (0,6%) exclusivement d'autres symptômes, le plus souvent des signes digestifs isolés (nausées, vomissements...).

Tous les cas symptomatiques étaient bénins, hormis un cas de gravité moyenne (PSS 2) survenu en septembre 2014. Un garçon de 8 ans, de terrain atopique, a présenté une heure après avoir mangé quelques pignons de pin des nausées et vomissements, suivis d'une forte gêne respiratoire, évoquant une réaction anaphylactique et nécessitant une prise en charge immédiate aux urgences. Les vomissements ont été violents mais de courte durée, et l'évolution a été rapidement favorable sous traitement symptomatique. La gêne respiratoire a régressé 45 minutes après administration d'un antihistaminique et d'un bronchodilatateur. Un test chez un allergologue, réalisé une semaine plus tard, a permis de poser un diagnostic étiologique en confirmant une allergie aux pignons de pin. La ou les espèces de pignons de pin testées n'ont pas été précisées.

d. Etude des informations disponibles relatives à l'achat des pignons et aux signalements aux autorités locales compétentes

Un focus a été fait sur les cas rapportés au réseau des CAP depuis 2015 afin d'étudier les noms commerciaux des produits, les numéros de lot, la provenance des pignons, et si un signalement a été fait à l'ARS et/ou à la DDPP.

Les dossiers des 156 cas symptomatiques enregistrés entre le 1^{er} janvier 2015 et le 30 septembre 2017 ont été relus.

Informations relatives à l'achat et à la préparation des pignons

Les informations sur la provenance des pignons, le nom commercial, ou le numéro de lot, étaient le plus souvent partielles. Cependant au moins une de ces 3 informations figurait dans les dossiers de 95 cas (60,9%).

Marque commerciale

Les noms commerciaux ont été identifiés dans seulement 29 cas (18,6%). Le nombre de données manquantes étant élevé, ces marques sont seulement citées, sans préciser le nombre de cas associés. Il s'agissait des marques : Daco Bello®, Holly Nuts®, Bedros et Savino®, Vahiné® et Un air d'ici®.

Numéro de lot

Le numéro de lot n'a été obtenu que dans 9 cas.

Provenance

La provenance des pignons n'était connue que dans 26 cas (16,7%). Le pays d'origine était le plus souvent la Chine. Le Vietnam et le Pakistan ont également été cités.

Lieu d'achat ou de consommation

Le lieu d'achat ou de consommation était connu dans 75 cas/156. Il s'agissait d'un supermarché dans 38 cas, d'un achat à l'étranger dans 9 cas (Chine, Italie, Malaisie, Israël, Vietnam, Tunisie), sur un marché dans 3 cas, au restaurant dans 17 cas, sur le lieu de travail dans 6 cas, et dans un avion dans 2 cas.

Mode de consommation

L'exposition faisait suite le plus souvent à l'ingestion de pignons seuls. Dans certains cas, les pignons ont été consommés dans des produits transformés : gâteaux, pesto, tartes, pain, nems.

Informations relatives au signalement des cas à l'ARS et/ou à la DDPP

Si on rapproche les signalements effectués des informations disponibles relatives à l'achat des pignons de pin, dans 5 cas sur 156, la marque, le numéro de lot et le lieu d'achat étaient tous les 3 renseignés. Aucun n'a été signalé à l'ARS.

Les dossiers de 5 autres cas comportaient la marque et le numéro de lot, mais sans le lieu d'achat.

Un cas a été signalé par le CAP d'Angers à l'ARS en avril 2015, et a donné lieu à une investigation de la DDPP. L'échantillon conservé par le plaignant n'a pas été analysé. La DDPP s'est rendue sur le site d'achat pour réaliser un prélèvement de pignons de pin de la même marque, mais qui n'a pu être fait sur le même lot. L'analyse du lot prélevé a mis en évidence des *Pinus koraiensis* : la dégustation, le vieillissement, l'analyse ADN n'ont pas montré d'anomalies. Aucune augmentation du nombre de cas associés à des pignons de pin rapportés aux CAP n'avait été décrite au niveau national [10]. Au final, l'hypothèse d'une probable contamination ponctuelle et limitée du lot suspect par une espèce non comestible a été privilégiée. Il n'a pas été réalisé de retrait de lot du marché.

Enfin, les dossiers de 4 autres cas ne comportaient que le lieu d'achat (3 achats en magasin, signalés à l'ARS, et 1 achat en vrac sur un marché signalé par le CAP directement à la DDPP).

Au total, les CAP ont effectué 5 signalements auprès de l'ARS ; suite à ce signalement, l'ARS a informé la DDPP dans 3 cas.

Pour un autre de ces 5 cas, un CAP a effectué un signalement directement auprès de la DDPP.

4. Discussion

a. Evolution temporelle des cas depuis 2010

Suite à l'alerte européenne et internationale de 2009-2010, le nombre de cas rapportés au réseau des CAP français a fortement diminué entre 2010 et 2012, pour revenir à un nombre presque nul pendant un an (environ 3 cas symptomatiques par mois rapportés en 2012). Ce constat peut s'expliquer par les mesures de contrôles prises par la Commission européenne et les Etats membres qui ont renforcé les contrôles des importations des pignons de pin en provenance de Chine pour ne pas mettre sur le marché des espèces de pignons de pin non autorisées (*Pinus armandii* et *Pinus massoniana*). Dans le même temps, à la demande de la Commission européenne, la Chambre de commerce de Chine a imposé des mesures d'exportation drastiques pour rassurer les importateurs étrangers (logo d'autorisation d'export par les autorités chinoises, provenance, nom vernaculaire et nom botanique des pignons...).

Certains industriels ont apposé un message de prévention sur l'emballage des pignons (annexe 2).

Cependant, des cas sporadiques sont régulièrement rapportés au réseau des CAP, chaque mois, et ce à distance de l'alerte de 2009-2010.

b. Tendances régionales

Rapporté au nombre de cas tous agents confondus observés par le réseau des CAP, le nombre de cas associés à des pignons de pin était le plus important en Alsace (33,6 cas pignons de pin pour 10⁴ cas tous agents confondus dans cette même région). Ce constat peut cependant être nuancé par le fait que le CAP de Strasbourg, à l'origine de l'alerte en France, a informé et sensibilisé les professionnels de santé et particuliers au niveau local, ce qui a pu être à l'origine d'un biais de déclaration.

c. Etude des symptômes et cas graves

Les symptômes présentés, essentiellement une dysgueusie, et rarement d'autres signes associés, essentiellement digestifs, étaient comparables avec ceux décrits antérieurement [2-4].

Si quelques cas (4 cas) de dysgueusie ont été rapportés chez des enfants de moins de 2 ans, une dysgueusie peut cependant être difficile à objectiver à ce très jeune âge. Elle correspond en pratique à une impression de mauvais goût, une perte d'appétence... rapportées par les parents qui ont partagé le même repas que l'enfant.

A noter dans l'étude la survenue d'un cas grave en 2014, dû à une réaction allergique. Les allergies aux pignons de pin sont rares, et ne sont pas décrites avec une espèce spécifique de pignons de pin. Les réactions allergiques aux pignons sont caractérisées par leur sévérité, une faible réactivité croisée des IgE avec les fruits à coque, et un fort taux de mono-sensibilisation [11].

d. Informations relatives à l'achat des pignons pin consommés et investigations de cas rapportés

L'étude des cas rapportés de janvier 2015 à septembre 2017 a montré que 5 marques commerciales différentes étaient citées. Cependant, il s'agit d'informations basées sur des éléments déclaratifs recueillies lors des appels aux CAP, sans élément de preuve associé (photographie de l'emballage...).

Cependant, la marque commerciale était une information manquante dans de nombreux dossiers, ce qui limite l'interprétation. Enfin, même en présence d'informations complètes, il serait nécessaire de comparer le nombre de cas des différentes marques commerciales observées à leurs chiffres de vente.

A noter que le lieu d'achat, la marque commerciale et le numéro de lot n'étaient connus, simultanément, que pour 5 cas seulement (3,2%).

Dans de nombreux cas, les personnes ne se souvenaient plus précisément du lieu d'achat, n'avaient pas gardé l'emballage, et ne pouvaient donner des précisions même pour les cas rappelés à distance, ou lors de l'envoi de courriers (suivi réalisé par certains CAP).

Au final, une seule investigation en avril 2015 dans les Pays-de-la Loire a été réalisée [10].

e. Notifications RASFF

Avec les critères de recherche *TASTE DISTURBANCE* AND *PINE NUTS/ PINE SEEDS* ou *ALTERED ORGANOLEPTIC* AND *PINE NUTS/ PINE SEEDS*, le nombre de RASFF rapportés, à la date du 24/10/2017, est de 39 notifications [12]. Après l'alerte initiale de 2009, ce nombre varie de 2 notifications en 2010, 32 en 2011, 3 en 2012, à 1 en 2014. Par conséquent, il n'y a pas eu de nouveau RASFF publié depuis plus de 3 ans.

Ces notifications étaient issues de contrôles aux frontières (2 en 2010), contrôles officiels sur le marché (3 en 2011), de plaintes de consommateurs (29 en 2011, 2 en 2012 et 1 en 2014) et d'intoxication alimentaire (1 en 2012).

f. Analyse causale de la dysgueusie

Même si la survenue de la dysgueusie semble en lien avec la consommation de certaines variétés de pignons de pin asiatiques, la cause précise de l'altération du goût reste indéterminée [7, 13].

Une susceptibilité génétique chez l'homme est probable, expliquant la survenue de dysgueusie chez certains des consommateurs seulement. Cette susceptibilité pourrait être liée à un polymorphisme génétique dans la sensibilité à l'amertume. En 2003, le gène TAS2R38 qui code pour certains récepteurs du goût amer au niveau de la langue, a été découvert. Un test de la sensibilité à l'amertume buccale est réalisé à partir de bandelettes de papier buvard qui contiennent une substance amère (PTC- phénylthiocarbamide), et dont les résultats sont corrélés à l'expression du gène TAS2R38. Une étude récente chez un patient de 23 ans, qui avait présenté une amertume

buccale après la consommation de *Pinus sibirica*, et un test positif au PTC, a montré qu'il était homozygote pour le gène TAS2R38 [14]. Ce résultat permet de poser l'hypothèse que les génotypes homozygotes pour le gène TAS2R38 seraient davantage susceptibles à une sensation d'amertume buccale. En revanche la durée de la symptomatologie ne semble pas clairement expliquée. Cette durée pourrait être superposable au temps de renouvellement des cellules réceptrices des bourgeons gustatifs, estimé à environ deux semaines [15].

Par ailleurs, si l'indice de Destailats [8] permet de distinguer des espèces de pignons de pin par leur concentration en acides gras, une étude récente n'a pas permis de conclure à des différences importantes des profils en acides gras, tocophérols et acides aminés de l'espèce *Pinus armandii*, non comestible, par rapport à d'autres espèces comestibles de pignons de pin [16]. C'est pourquoi dans son avis de 2010, l'Anses encourageait des recherches pour développer une méthode génétique permettant d'identifier avec certitude les différentes espèces de *Pinus*.

5. Conclusions/recommandations

Si le contrôle des importations d'espèces de pignons de pin non comestibles semble avoir été efficace suite à l'alerte européenne et mondiale de 2009-2010, des cas de dysgueusie liée à la consommation de pignons de pin restent régulièrement rapportés au réseau des CAP.

Si une susceptibilité génétique reste l'hypothèse étiologique la plus probable, il est cependant nécessaire de collecter, dans la mesure du possible et pour chaque cas, les informations permettant de mener des investigations afin de :

- s'assurer de l'absence de contamination de pignons comestibles par une espèce de pignons non comestibles (*Pinus armandii* notamment) ;
- contribuer à la recherche des mécanismes toxicologiques et physiopathologiques qui pourraient être à l'origine de la dysgueusie, dans l'hypothèse où la consommation de pignons supposés comestibles est avérée.

Il serait par ailleurs intéressant d'encourager la recherche des mécanismes neurotoxiques impliqués dans l'altération *prolongée* du goût suite à la consommation de pignons de pin non comestibles (molécule en cause, mécanisme de l'effet, devenir des récepteurs atteints...).

Dans cet objectif, l'Anses et le réseau des CAP poursuivent la surveillance des cas de dysgueusie associés à la consommation de pignons de pin, afin de pouvoir signaler aux autorités territorialement compétentes toutes les informations utiles à une investigation.

Pour mémoire, les informations utiles au suivi d'un cas d'exposition à des pignons de pin sont synthétisées dans l'annexe 3.

Références

- [1] Mostin M. Taste disturbances after pine nut ingestion. *Eur J Emerg Med.* 2001;8: 76.
- [2] Kwegyir-Afful EE1, Dejager LS, Handy SM, Wong J, Begley TH, Luccioli S. Food Chem Toxicol. An investigational report into the causes of pine mouth events in US consumers. 2013 Oct;60:181-7.
- [3] Flesch F, Daoudi J. Pignons de pin et dysgueusie retardée. Autosaisine du Comité de Coordination de Toxicovigilance, octobre 2010, 19 p.
http://www.centres-antipoison.net/cctv/Rapport_CCTV_Pignons_de_pin_2010.pdf
- [4] Flesch F, Rigaux-Barry F, Saviuc P, Garnier R, Daoudi J, Blanc I, Tellier SS, Lasbeur L. Dysgeusia following consumption of pine nuts: more than 3000 cases in France. *Clin Toxicol (Phila).* 2011 Aug;49(7):668-70.
- [5] The Rapid Alert system for Food and Feed: annual report 2009: p37. European Commission. Directorate-General for Health and Consumers. 76 p.
https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/rasff_annual_report_2009_en.pdf
- [6] Avis de l'Afssa du 8 septembre 2009 : <https://www.anses.fr/fr/system/files/RCCP2009sa0166.pdf>
- [7] Avis de l'Anses du 26 juillet 2010 relatif à la mise en place d'un protocole expérimental basé sur l'identification des espèces de pignons de pin
<https://www.anses.fr/fr/system/files/RCCP2009sa0289.pdf>
- [8] Destailats F, Cruz-Hernandez C, Giuffrida F, Dionisi F, Mostin M, Verstegen G. Identification of the botanical origin of commercial pine nuts responsible for dysgeusia by gas-liquid chromatography analysis of Fatty Acid profile. *J Toxicol.* 2011;2011:316789.
- [9] DGCCRF : « Avis aux fabricants, importateurs et distributeurs de pignons de pins en application de l'article L. 221-7 du code de la consommation ».
https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=0B2BBE6CF623CFB0E4B15D08624D9F4E.tpdjo09v_2?cidTexte=JORFTEXT000022819070&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id
- [10] Cire des Pays de la Loire. Rapport annuel 2015, p10. 23 p.
- [11] Cabanillas B, Novak N. Allergic Reactions to Pine Nut: A Review. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(5):329-33.
- [12] Portail RASFF : <https://webgate.ec.europa.eu/rasff-window/portal/?event=searchResultList>
- [13] BfR. Updated Opinion No. 045/2011, 26 September 2011. Cause of the bitter taste of pine seeds still unknown.
- [14] Risso DS, Howard L, VanWaes C, Drayna D. A potential trigger for pine mouth: a case of a homozygous phenylthiocarbamide taster. *Nutr Res.* 2015 Dec;35(12):1122-5.
- [15] Serratrice J, Serratrice G. Olfaction et gustation. *EMC – Neurologie* 2013 ;10(1) :1-11 [Article 17-003-M-10].
- [16] Matthäus B, Li P, Ma F, Zhou H, Jiang J, Özcan MM. Is the profile of fatty acids, tocopherols and amino acids suitable to differentiate *Pinus armandii* suspicious to be responsible for the Pine Nut syndrome (PNS) from other *Pinus* species? *Chem Biodivers.* 2017 Oct 4. doi: 10.1002/cbdv.201700323. [Epub ahead of print]

Annexes

Annexe 1 : Photographies de différentes espèces de pignons de pin

Exemples de 4 variétés de pignons de pin retrouvées dans 11 échantillons de France, Suisse et Pays-Bas [1] :



D'après la FAO, les espèces *Pinus pinea*, *Pinus koraiensis* et *Pinus gerardiana* sont comestibles, contrairement à l'espèce *Pinus armandii* qui n'est pas comestible.

[1] Zonneveld, B.J.M. Pine nut syndrome: a simple test for genome size of 12 pine nut-producing trees links the bitter aftertaste to nuts of *P. armandii* Zucc. ex Endl. *Plant Syst Evol* (2011) 297: 201-206.

Annexe 2 : Message de prévention présent sur certains paquets de pignons de pin



PHOTO BY ALEX LAU

A warning on the back of a pack of Trader Joe's pine nuts.

<https://www.bonappetit.com/story/pine-nut-mouth-syndrome>

Annexe 3 : Informations à recueillir lors d'un appel pour le suivi de la problématique pignons

Personne exposée appelante : Sexe M F Age |_|_|

Nombre total de personnes exposées (y compris la personne appelante) : |_|_|

Nombre de personnes symptomatiques (y compris la personne appelante) : |_|_|

Décrire les symptômes :

1) dysgueusie

Délai d'apparition :

Durée des symptômes :

Intensité des symptômes (échelle 1 à 10) : |_|_|

2) autres symptômes :

Consommation unique ou répétée :

Consommation pignons : seuls dans produit transformé

Dose totale ingérée estimée :

Lieu de consommation : domicile ERP (restaurant...)

Informations sur les pignons : oui non

Date d'achat : |_|_| |_|_| |_|_|

Lieu d'achat : magasin marché

Adresse :

Marque :

Distributeur :

Numéro de lot :

Date limite de consommation : |_|_| |_|_| |_|_|

Achat en vrac ou :

Photographie de l'emballage : oui non

Information de l'ARS :

Information de la DDPP :

Informations sur les suites données (enquête, prélèvements sur lots identiques...) :

.....

Commentaires :

.....