



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

DISPOSITIF NATIONAL DE NUTRIVIGILANCE

Bilan de l'année 2019

MOTS CLÉS

Nutrivigilance, complément alimentaire, nouvel aliment, aliment destiné à une alimentation particulière, aliment enrichi.

SOMMAIRE

Sigles et abréviations	4
Figures	4
Tableau	4
Introduction	5
Bilan des signalements de nutrivigilance reçus par l'Anses en 2019	6
Nombre de signalements reçus	6
Recevabilité et analysabilité des cas	7
Identité des déclarants	8
Produits déclarés	10
Types de compléments alimentaires déclarés	10
Types d'effets indésirables	11
Imputabilité intrinsèque	12
Sévérité des cas	12
Cas ayant fait l'objet d'une alerte	13
Bilan des avis publiés par l'Anses	15
Avis d'évaluation des risques	15
Avis méthodologique	15
Cas sévères d'imputabilité élevée	16
Point d'information publié	18
Projets en cours et actions de formation	19
Évolutions techniques	19
Échanges européens	19
Actions de formation	19
Conclusion	20

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Évolution du nombre de signalements entre 2009 et 2019.....	6
Figure 2 : Évolution de la proportion de cas analysables, non analysables et non recevables entre 2009 et 2019	7
Figure 3 : Cas analysables, non analysables et non recevables et motifs de non recevabilité en 2019.....	8
Figure 4 : Identité des déclarants (tous signalements confondus).....	8
Figure 5 : Identité des déclarants (parmi les cas analysables).....	9
Figure 6 : Proportion de cas analysables selon le type de déclarant (en %).....	9
Figure 7 : Types de produits déclarés en nutrivigilance (parmi les cas analysables).....	10
Figure 8 : Distribution des types de compléments alimentaires impliqués dans des déclarations de nutrivigilance en 2018 et 2019 (parmi les cas analysables).....	11
Figure 9 : Distribution des types d'effets indésirables déclarés en 2018 et 2019 (parmi les cas analysables)	11
Figure 10 : Imputabilité des cas reçus en 2018 et 2019 (parmi les cas analysables).....	12
Figure 11 : Sévérité des effets indésirables déclarés (parmi les cas analysables).....	12
Figure 12 : Imputabilité en fonction de la sévérité (parmi les cas analysables)	13

TABLEAU

Tableau 1 : Cas reçus en 2019 ayant fait l'objet d'une alerte	13
---	----

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ADAP : aliment destiné à une alimentation particulière

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ASNP : aliment faisant l'objet d'adjonction de substances à but nutritionnel ou physiologique (« aliment enrichi »)

CA : complément alimentaire

CAP : centre antipoison

CRPV : centre régional de pharmacovigilance

DGS : direction générale de la Santé

DGCCRF : direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

NA : nouvel aliment

INTRODUCTION

La mise en œuvre du dispositif national de nutrivigilance a été confiée à l'Anses en juillet 2009 par la loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires. L'objectif de ce dispositif est d'améliorer la sécurité du consommateur en identifiant rapidement d'éventuels effets indésirables liés à la consommation :

- de compléments alimentaires¹ ;
- d'aliments ou de boissons enrichis en substances à but nutritionnel ou physiologique² (vitamines, minéraux, acides aminés, extraits de plantes...) comme les boissons énergisantes ;
- de nouveaux aliments et nouveaux ingrédients³ (phytostérols, gomme de guar, jus de noni...) ;
- de produits destinés à l'alimentation de populations particulières⁴ (nourrissons, patients souffrant de troubles du métabolisme, de dénutrition, de dysphagie...).

Les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, diététiciens...) qui identifient, chez leurs patients, des effets indésirables qu'ils suspectent d'être en lien avec la consommation de ces aliments spécifiques et les metteurs sur le marché qui ont connaissance de tels effets sont invités à les déclarer. Les particuliers peuvent faire une déclaration à titre individuel mais il est néanmoins préférable de prendre contact avec un professionnel de santé.

Les effets indésirables peuvent être déclarés sur le Portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère des Affaires sociales et de la Santé (<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr/>) ou directement en remplissant le formulaire de télédéclaration en ligne (<https://pro.anses.fr/nutrivigilance/>).

Les déclarations sont enregistrées par l'Anses en préservant l'anonymat du consommateur puis font l'objet d'une première analyse par l'Agence sur la sévérité du signalement, la composition du produit, le recoupement avec les signalements précédents, etc. Pour chaque déclaration, l'Anses reprend contact avec le déclarant pour obtenir les éventuelles informations manquantes. Les signalements suffisamment renseignés sont ensuite soumis à des experts médecins afin d'analyser la probabilité d'un lien entre la consommation d'un produit et la survenue d'un effet indésirable (imputabilité). L'Agence informe les autorités des cas reçus et peut être amenée à lancer une alerte (cas d'imputabilité forte menaçant le pronostic vital). Les cas sont étudiés par un groupe d'experts spécialisés. En fonction des effets constatés, du nombre de cas reçus et de leur probabilité d'être liés à la consommation du produit en question, l'Agence établit, en lien avec les experts, ses priorités en matière de travaux d'évaluation des risques à conduire. Ces travaux donnent lieu à des avis scientifiques accompagnés de recommandations à destination des professionnels de santé, des consommateurs et des producteurs. Ces avis sont remis aux ministères concernés afin que ceux-ci mettent en œuvre des mesures de gestion appropriées. Depuis la mise en place de son dispositif de nutrivigilance le 13 novembre 2009 et jusqu'au 31 décembre 2019, l'Agence a reçu 5 355 signalements d'effets indésirables. L'objet de ce rapport est de présenter le bilan d'activité de la nutrivigilance pour l'année 2019.

1. Directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires.

2. Règlement (CE) 1925/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 concernant l'adjonction de vitamines, de minéraux et de certaines autres substances aux denrées alimentaires.

3. Règlement (UE) 2015/2283 du Parlement européen et du Conseil du 25 novembre 2015 relatif aux nouveaux aliments.

4. Règlement (UE) 609/2013 du Parlement européen et du Conseil du 12 juin 2013 concernant les denrées alimentaires destinées aux nourrissons et aux enfants en bas âge, les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales et les substituts de la ration journalière totale pour contrôle du poids.

BILAN DES SIGNALEMENTS DE NUTRIVIGILANCE REÇUS PAR L'ANSES EN 2019

NOMBRE DE SIGNALEMENTS REÇUS

La Figure 1 illustre l'évolution du nombre de signalements annuel depuis la création du dispositif de nutrivigilance.

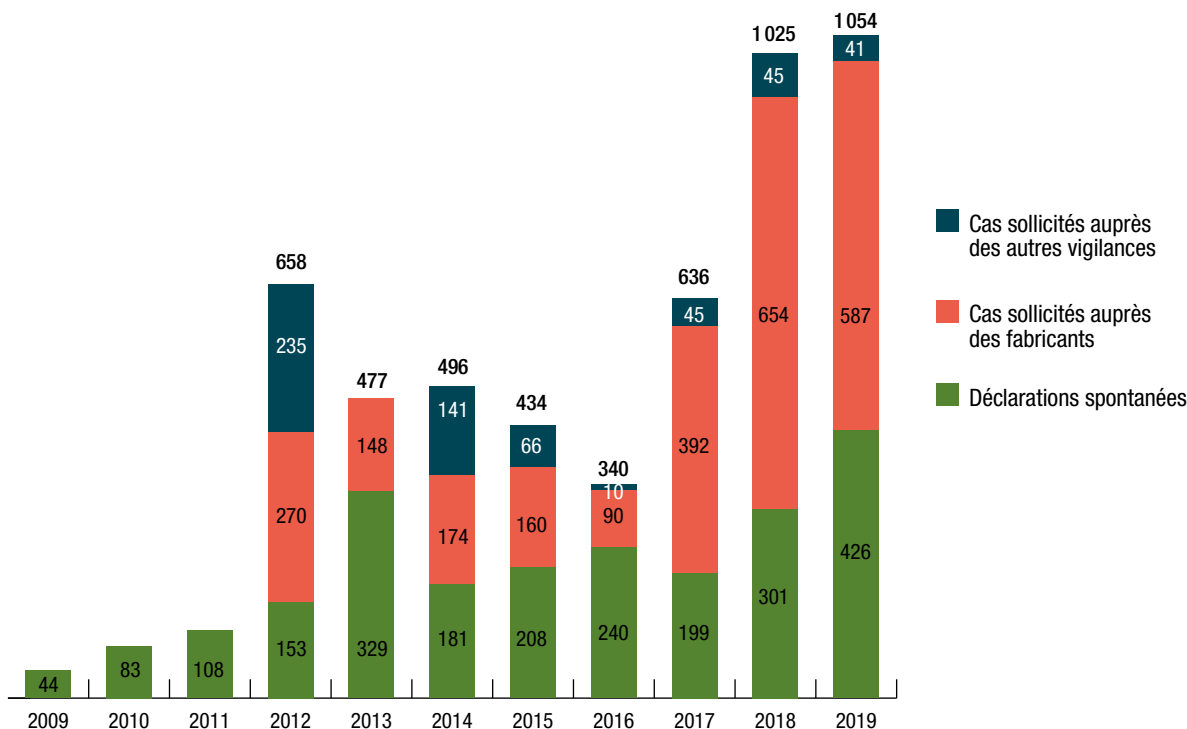


FIGURE 1 : Évolution du nombre de signalements entre 2009 et 2019

Jusqu'en 2011, les cas de nutrivigilance étaient déclarés spontanément par les professionnels de santé. À partir de 2012, l'Anses a engagé une démarche de recherche proactive de cas auprès des fabricants et des autres vigilances (pharmacovigilance, toxicovigilance). Ainsi, aux déclarations spontanées sont venues s'ajouter des déclarations reçues suite aux sollicitations, dites « cas sollicités ».

L'augmentation marquée du nombre de cas spontanés en 2013 s'explique par le choix de certains fabricants, après avoir été sollicités une première fois, de transmettre spontanément d'autres cas portés à leur connaissance.

À partir de mars 2018, un transfert systématique des cas de nutrivigilance reçus par les centres antipoison a été mis en place. De plus, le nombre de cas transmis par les fabricants suite à la sollicitation de l'Agence a fortement augmenté (+67%) d'où une hausse du nombre de déclarations totales de 61% en 2018 par rapport à 2017.

En 2019, une nette augmentation des déclarations spontanées est observée (+42%) alors que les cas sollicités auprès des fabricants (-10%) et des autres vigilances (-41%) ont régressé, conduisant à un nombre total de déclarations relativement stable par rapport à 2018.

RECEVABILITÉ ET ANALYSABILITÉ DES CAS

Cas recevables et non recevables

Un cas recevable est une déclaration qui correspond au champ d'application de la nutrivi-gilance et pour laquelle un produit et un effet indésirable sont clairement identifiés. L'article R1323-3 du Code de la santé publique définit un effet indésirable comme « une réaction nocive se produisant dans les conditions normales d'emploi d'une denrée alimentaire chez l'homme ou résultant d'une utilisation non conforme à sa destination, à son usage habituel ou à son mode d'emploi ou aux précautions particulières d'emploi mentionnées sur son étiquetage ».

En 2019, 5 % des cas reçus en nutrivi-gilance sont considérés comme non recevables (Figure 2). Le principal motif de non recevabilité, illustré par la Figure 3, est principalement l'absence d'effet indésirable observé.

Les autres causes de non recevabilité concernent des problèmes de qualité du produit consommé (qui relèvent de la DGCCRF - Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes), des cas survenus à l'étranger ou encore des denrées non couvertes par le périmètre de la nutrivi-gilance... Les cas non recevables qui relèvent d'une autre vigilance (pharmacovigilance, toxicovigilance, matériovigilance...) ou d'une autre administration sont systématiquement réorientés vers l'interlocuteur adéquat.

En 2019, 95 % des cas sont donc jugés recevables. Ces cas recevables peuvent être analysables ou non analysables.

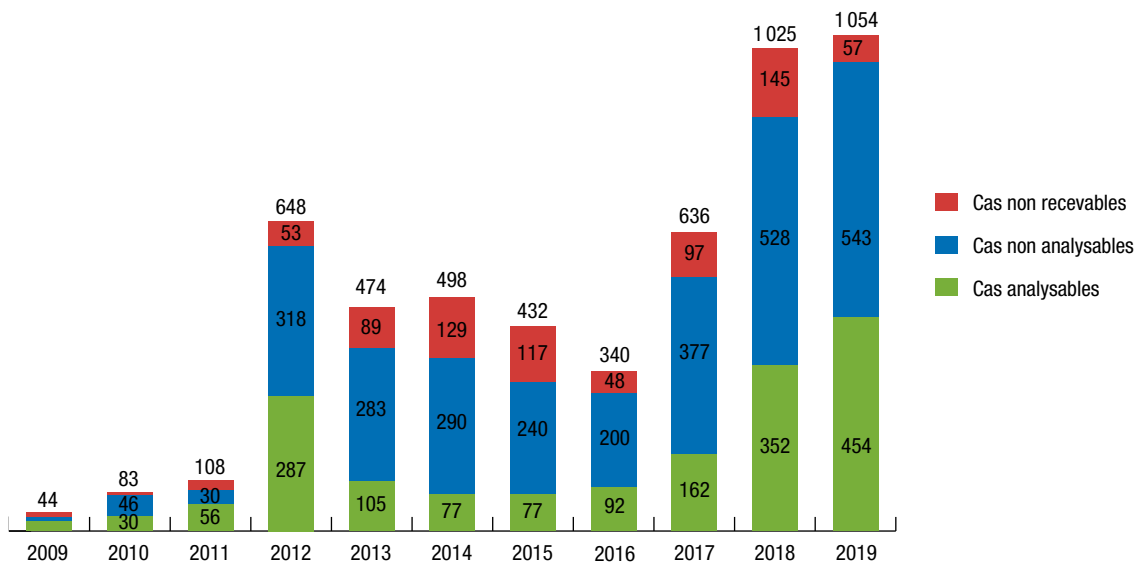


FIGURE 2 : Évolution de la proportion de cas analysables, non analysables et non recevables entre 2009 et 2019

Cas analysables

Un cas analysable est un signalement qui entre dans le champ de la nutrivi-gilance (cas recevable) et qui est suffisamment documenté pour mener une analyse d'imputabilité complète.

La proportion de cas analysables en 2019 (43 %) a fortement augmenté par rapport à celles de 2018 (34 %) et 2017 (26 %) (Figure 2).

Cas non analysables

Si un cas est recevable mais insuffisamment documenté (non analysable), l'Anses demande au déclarant des informations complémentaires.

En 2019, environ la moitié des cas déclarés (52 %) est non analysable (Figure 3) en raison de l'insuffisance des informations transmises, dates de consommation inconnues par exemple.

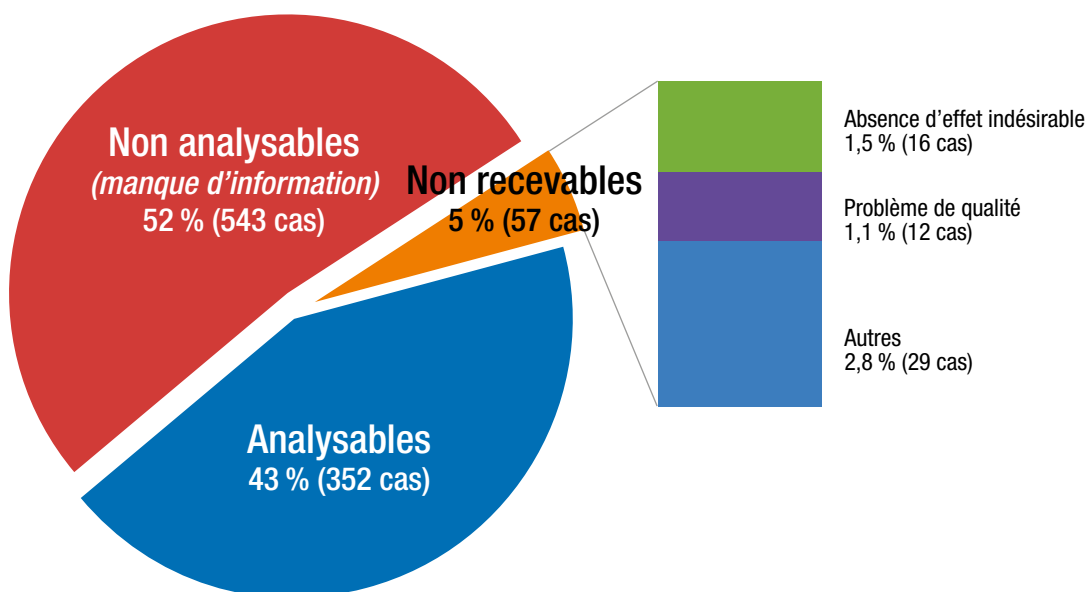


Figure 3 : Cas analysables, non analysables et non recevables et motifs de non recevabilité en 2019

IDENTITÉ DES DÉCLARANTS

Avec plus de 64% des signalements transmis, les industriels sont les principaux déclarants en nutrivigilance en 2019, comme en 2018. Les centres antipoison (CAP) déclarent 18% des cas, les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et l'Agence

nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) 12%, les pharmacies 2,6% et les hôpitaux 1,7%. Les médecins libéraux et les particuliers déclarent chacun moins de 1% des cas (Figure 4).

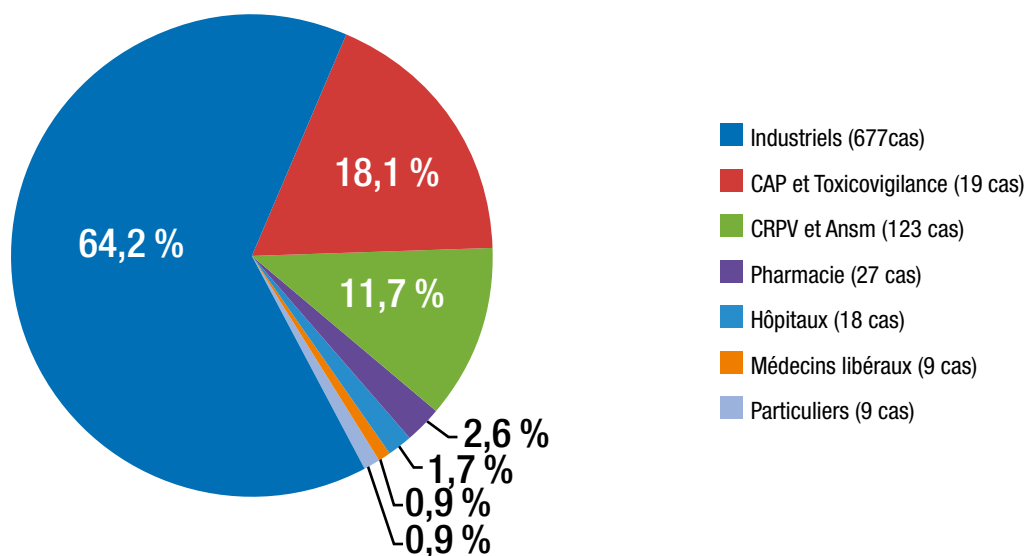


FIGURE 4 : Identité des déclarants (tous signalements confondus)

Si on ne considère que les cas analysables (Figure 5), les déclarations des industriels constituent toujours la

première source de signalements. La proportion de cas analysables par déclarant est présentée Figure 6.

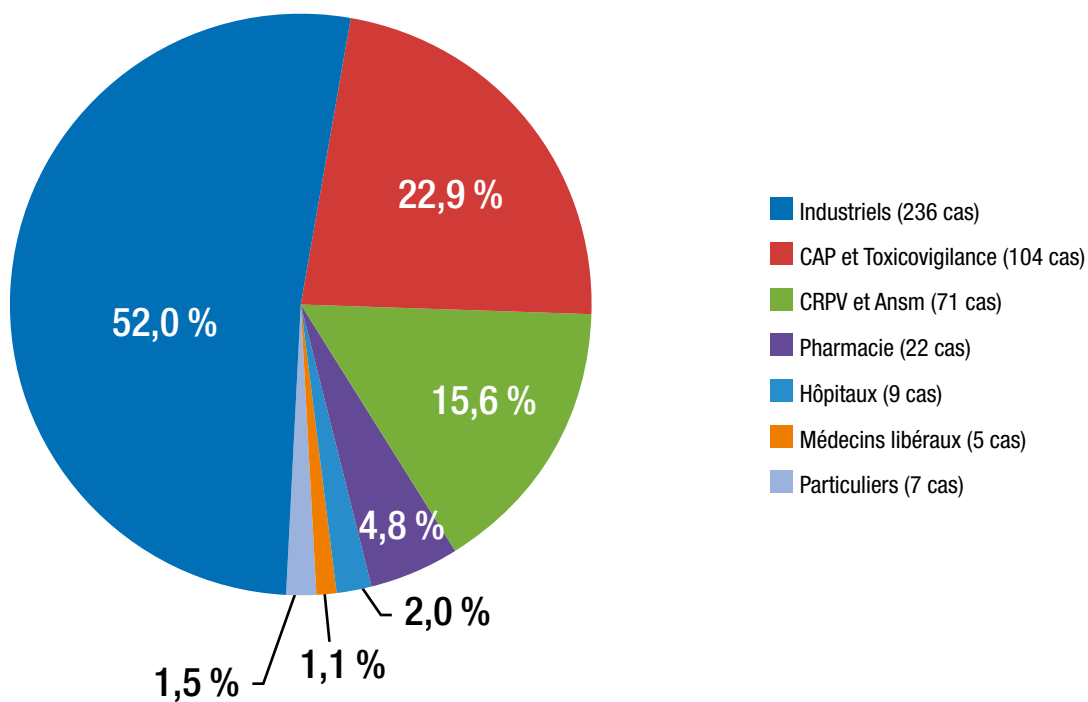


FIGURE 5 : Identité des déclarants (parmi les cas analysables)

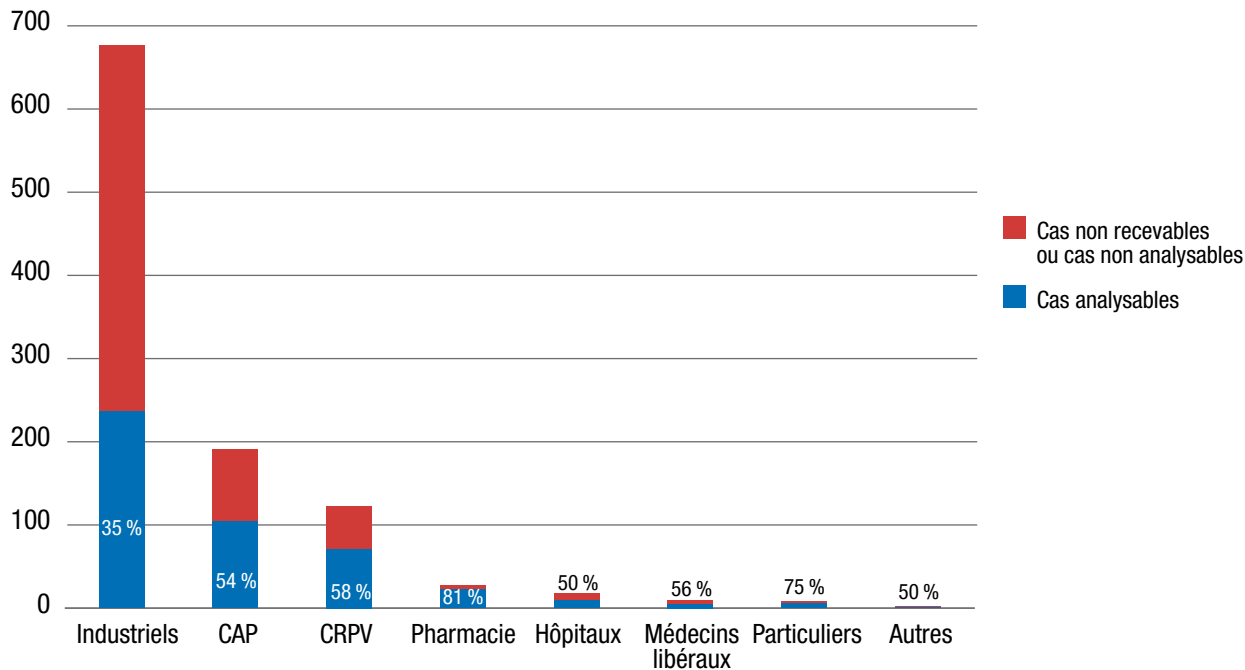


FIGURE 6 : proportion de cas analysables selon le type de déclarant (en %)

La suite du bilan ne concerne que les cas analysables, c'est-à-dire des déclarations recevables qui entrent dans

le champ de la nutrivigilance et qui sont suffisamment documentées pour mener une analyse complète.

PRODUITS DÉCLARÉS

Bien que la nutrivigilance concerne les quatre catégories de produits alimentaires que sont les compléments alimentaires (CA), les aliments destinés à des alimentations particulières (ADAP), les aliments enrichis (ASNP), et les nouveaux aliments (NA), elle

collecte très majoritairement des cas impliquant des compléments alimentaires puisque ceux-ci font l'objet de 95 % des cas jugés analysables.

Cette prédominance des compléments alimentaires est constatée tous les ans (Figure 7).

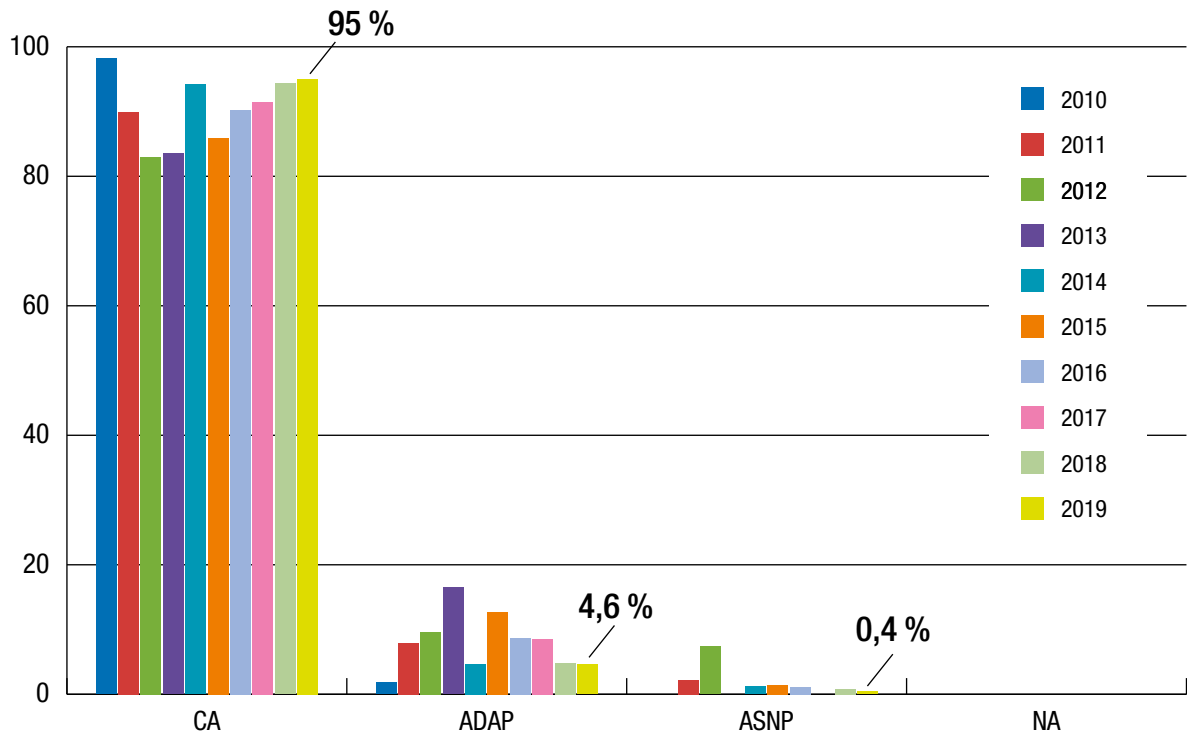


FIGURE 7 : Types de produits déclarés en nutrivigilance (parmi les cas analysables)

TYPES DE COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES DÉCLARÉS

Parmi les 454 cas analysables en 2019, 436 impliquent au moins un complément alimentaire.

D'une année à l'autre, le type de compléments alimentaires déclarés varie fortement en raison de la prédominance des cas sollicités auprès des industriels. En effet, après sollicitation de l'Agence, chaque industriel peut transmettre ponctuellement de nombreux cas concernant un produit spécifique. Ces cas comprennent souvent des cas anciens enregistrés par l'industriel depuis la commercialisation du produit. Cela explique la variabilité des types de compléments alimentaires les plus déclarés d'une année sur l'autre

puisque chaque année, les cas transmis dans ce cadre impliquent des produits différents. Ainsi, les compléments alimentaires les plus déclarés en 2019 (Figure 8) sont les compléments « vision » (114 cas), loin devant les compléments « vitamines et minéraux » (58 cas). En revanche, en 2018, les compléments à visée « sommeil » arrivaient en tête.

Cette distribution ne reflète donc pas l'exposition et ne peut permettre la hiérarchisation des compléments alimentaires en fonction du risque qu'ils représentent pour la santé.

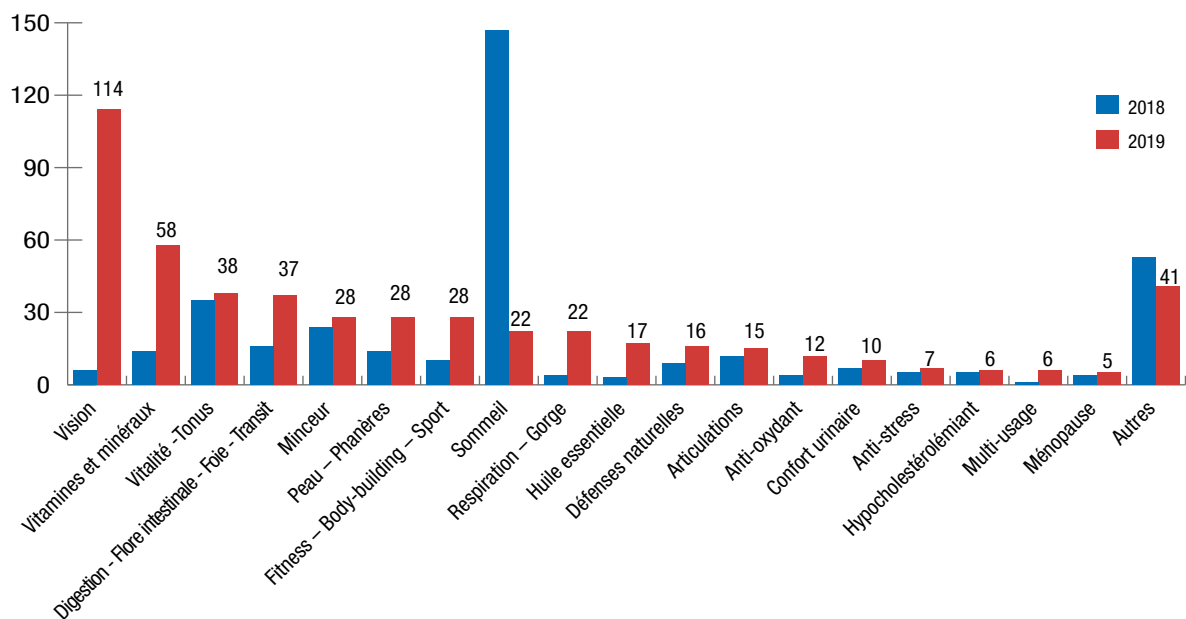


FIGURE 8 : Distribution des types de compléments alimentaires impliqués dans des déclarations de nutrigenotoxicité en 2018 et 2019 (parmi les cas analysables)

TYPES D'EFFETS INDÉSIRABLES

Les principaux types d'effets indésirables déclarés en 2019 sont d'ordre gastro-entérologique (181 cas), général, c'est-à-dire des effets aspécifiques tels que

des céphalées, des nausées, une asthénie... (110 cas) et dermatologiques (53 cas) (Figure 9).

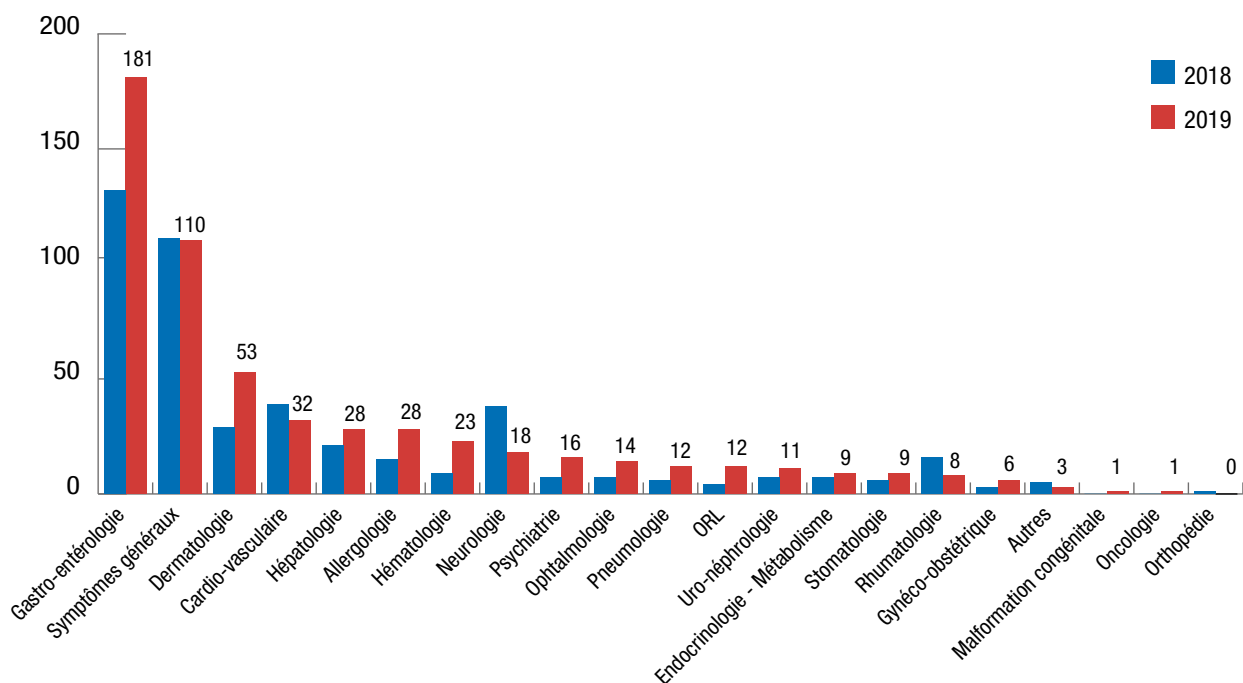


FIGURE 9 : Distribution des types d'effets indésirables déclarés en 2018 et 2019 (parmi les cas analysables)

IMPUTABILITÉ INTRINSÈQUE

Pour chaque déclaration suffisamment documentée reçue par le dispositif de nutrivigilance, l'imputabilité, c'est-à-dire la probabilité que l'effet indésirable déclaré soit en lien avec la consommation d'un produit, est déterminée. La méthode d'évaluation a été mise à jour en 2019 dans l'avis de l'Anses n°2018-SA-0026 du 10 juillet 2019 relatif à l'actualisation de la méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivigilance. Cet avis est consultable sur le

site de l'Anses. L'imputabilité peut être : exclue (I0), douteuse (I1), possible (I2), vraisemblable (I3) ou très vraisemblable (I4).

Sur les 454 cas analysables en 2019, 41 cas (9 %) sont d'imputabilité exclue (I0), 65 cas (14 %) sont d'imputabilité douteuse (I1), 146 cas (32 %) sont d'imputabilité possible (I2), 186 cas (41 %) sont d'imputabilité vraisemblable (I3) et 16 cas (4 %) sont d'imputabilité très vraisemblable (I4).

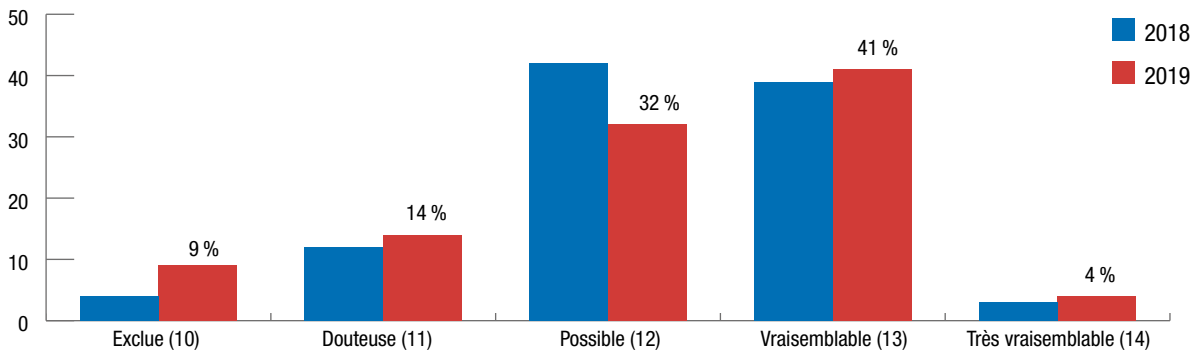


FIGURE 10 : Imputabilité des cas reçus en 2018 et 2019 (parmi les cas analysables)

SÉVÉRITÉ DES CAS

L'échelle de sévérité de nutrivigilance s'échelonne du niveau 1 (sévérité faible) au niveau 4 (décès). Au sein du niveau 3, une catégorie spécifique concerne les cas avec menace du pronostic vital (MPV). En 2019, si les effets analysables sont très majoritairement de

sévérité 1 (77,5 %), près de 9 % des cas sont de sévérité élevée (niveau 3, 3 avec menace du pronostic vital, ou 4) (Figure 11).

La Figure 12 montre la répartition de l'imputabilité des cas en fonction de la sévérité.

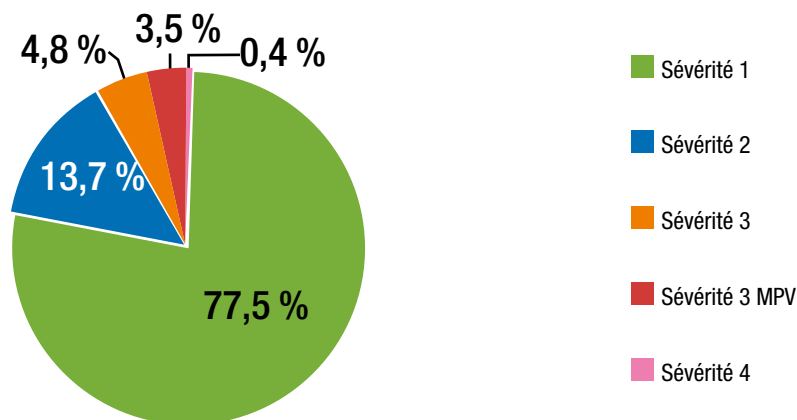


FIGURE 11 : Sévérité des effets indésirables déclarés (parmi les cas analysables)

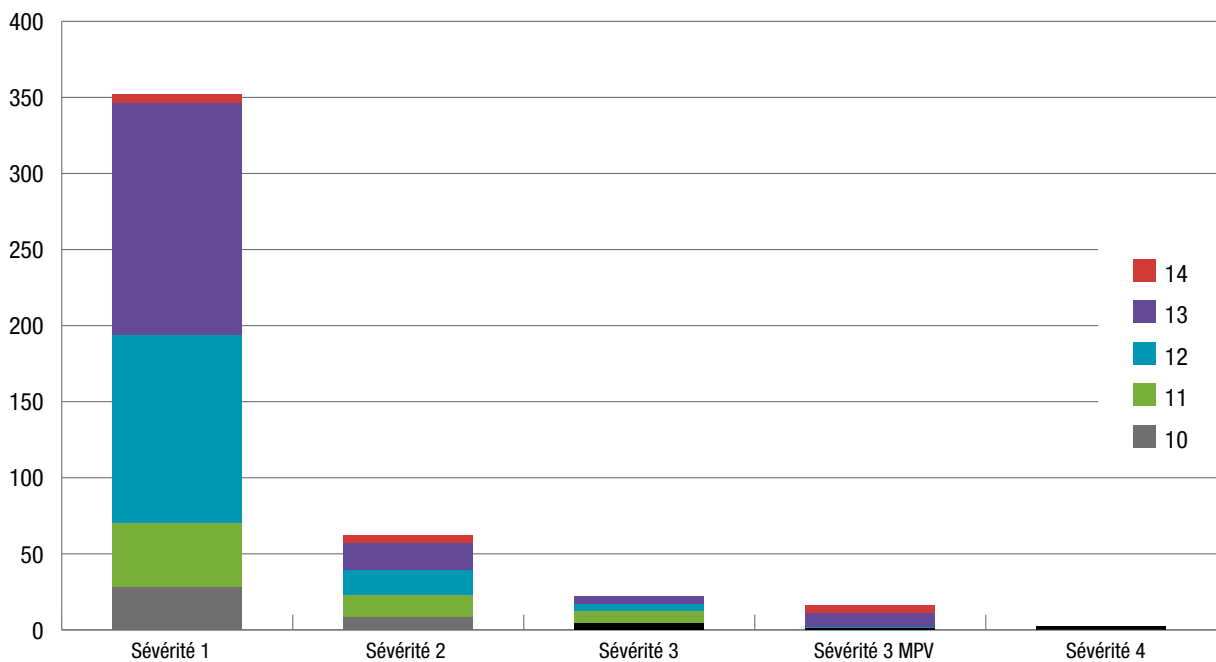


FIGURE 12 : Imputabilité en fonction de la sévérité (parmi les cas analysables)

CAS AYANT FAIT L'OBJET D'UNE ALERTE

En cas de sévérité de niveau 4 ou de niveau 3 et d'imputabilité au moins possible (I2) le signalement est transmis aux bureaux d'alerte de la DGS (direction générale de la Santé) et de la DGCCRF (direction générale de la Concurrence, de la Consommation

et de la Répression des Fraudes) qui sont chargés, si nécessaire, de mettre en place les mesures de gestion adéquates. En 2019, vingt-et-un cas correspondaient à ces critères (Tableau 1).

TABLEAU 1 : Cas reçus en 2019 ayant fait l'objet d'une alerte

N° cas	Produit (fabricant)	Consommateur sexe - âge	Effet indésirable	Sévérité	Imputabilité
2019-075 *	Imgalt (Jaldes) Ergyphilus Plus (Nutergia)	F – 66 ans	Endocardite	3 MPV	Très vraisemblable
2019-077	Gynéfam Plus (Effik)	F – 26 ans	Avortement spontané	3	Possible
2019-080 *	Fortimel Juicy (Nutricia)	H – 10 ans	Hypokaliémie	3	Vraisemblable
2019-153	CBiane (Pileje)	F – 26 ans	Migraines (EVA 8)	3	Vraisemblable
2019-155	Sérélys SPM Confort (Sérélys Pharma)	F – 39 ans	Choc anaphylactique	3	Vraisemblable
2019-214 *	Slim metabol (Zuccari)	F – 71 ans	Hépatite fulminante mortelle	4	Vraisemblable
2019-245 *	Passiflore Nat&Form (Atlantic Nature)	F – 66 ans	Choc anaphylactique	3 MPV	Très vraisemblable

N° cas	Produit (fabricant)	Consommateur sexe - âge	Effet indésirable	Sévérité	Imputabilité
2019-270	BCAA Xplode Powder (Olimp) Creatine Xplode Powder (Olimp) Glutamine Xplode Powder (Olimp) Big Shot pre workout (Prozis) Omega 3 (Myprotein)	H – 38 ans	Anasarque	3	Possible
2019-273	Spray nomade d'urgence spécial gorge (Ballot Flurin)	F – 23 ans	Choc anaphylactique	4	Vraisemblable
2019-274	L-arginin (Vegavero) Volume 500 (Volume 500)	H – 27 ans	Accident vasculaire cérébral hémorragique	3 MPV	Vraisemblable
2019-350	Max Robust Xtreme (Spring Life)	H – 64 ans	Pancréatite aiguë	3	Vraisemblable
2019-351	Colonrenove (LPK)	F – 87 ans	Œdème pulmonaire	3 MPV	Vraisemblable
2019-372	Prostamol (NHS)	H – 76 ans	Rétention urinaire	3	Possible
2019-384	Minceur Plus (BB Naturas)	H – 33 ans	Insuffisance rénale aiguë	3 MPV	Vraisemblable
2019-461	NO Xplode (BSN)	H – 42 ans	Déficit moteur	3	Vraisemblable
2019-475 *	Chewable Hair Vitamins (HairBurst)	F – 29 ans	Hépatite aiguë sévère	3 MPV	Très vraisemblable
2019-480 *	Chewable Hair Vitamins (HairBurst)	F – 36 ans	Hépatite aiguë sévère	3 MPV	Très vraisemblable
2019-479 *	Kanchanara (Sri Sri)	F – 59 ans	Hépatite aiguë sévère	3 MPV	Très vraisemblable
2019-483	Essential Omega 3 (Myvitamins)	H – 46 ans	Hémorragie cérébelleuse	3 MPV	Vraisemblable
2019-502	CircActifs (Synactifs) Lactoferrinat (Bionops)	F – 86 ans	Pancytopenie	3 MPV	Vraisemblable
2019-508	Nutrison Energy (Nutricia)	H – 71 ans	Choc anaphylactique	3 MPV	Vraisemblable

MPV : menace du pronostic vital

* Cas publiés sous forme d'avis (voir page 16).

BILAN DES AVIS PUBLIÉS PAR L'ANSES

AVIS D'ÉVALUATION DES RISQUES

L'analyse des signalements reçus par son dispositif de nutrivigilance permet à l'Anses d'établir, en lien avec des experts, ses priorités en matière d'évaluation des risques. La nutrivigilance peut également être sollicitée afin de participer aux travaux d'autres groupes de travail (GT), notamment le GT « Plantes » créé par l'Anses en mai 2016, suite à l'entrée en vigueur de l'arrêté du 24 juin 2014, établissant la liste de plantes autorisées dans les compléments alimentaires et leurs conditions d'emploi. Il a pour mission d'identifier les plantes pouvant présenter un risque pour la santé humaine lorsque consommées, en particulier sous forme de compléments alimentaires. Le GT « Plantes » a également pour mission d'instruire les évaluations de risques des plantes les plus préoccupantes et d'émettre

des recommandations pour protéger les populations les plus vulnérables, dans le cadre d'autosaisines de l'Anses ou de saisines des tutelles.

L'Anses a publié depuis 2009, seize avis concernant une large gamme de produits suivis par la nutrivigilance, notamment sur les risques liés à la consommation de certaines substances présentes dans des compléments alimentaires (spiruline, lutéine, zéaxanthine, synéphrine, levure de riz rouge, glucosamine et chondroïtine, mélatonine etc.), de compléments alimentaires destinés aux sportifs, de compléments alimentaires destinés aux femmes enceintes, de boissons dites « énergisantes » ou encore de boissons autres que le lait maternel et ses substituts dans l'alimentation des nourrissons de moins d'un an.

Avis d'évaluation des risques du GT « Plantes » : compléments alimentaires contenant de la berbérine

L'Anses a rendu le 1^{er} août 2019 un avis relatif à la sécurité d'utilisation de plantes contenant de la berbérine dans la composition des compléments alimentaires suite à une saisine de la DGCCRF.

Les plantes à berbérine sont utilisées dans les compléments alimentaires principalement pour réguler la glycémie et la cholestérolémie, bien qu'aucune allégation de santé ne soit autorisée au niveau européen. Suite à son expertise, l'Agence confirme l'existence d'effets pharmacologiques avérés à partir de 400 mg/jour chez l'adulte, mais n'exclut pas que de tels effets puissent intervenir également à des doses inférieures. Aussi, l'Agence recommande des études complémentaires afin d'identifier la dose minimale associée à des effets pharmacologiques permettant de définir la réglementation applicable aux produits à base

de berbérine. Cependant, compte tenu des données toxicologiques disponibles et des concentrations observées dans les compléments recensés, la sécurité d'emploi de ces compléments alimentaires ne peut être à ce jour garantie. Ainsi, l'Anses recommande à certaines populations d'éviter toute consommation de compléments alimentaires à base de berbérine : les enfants et adolescents, les femmes enceintes et allaitantes et certaines populations à risque. L'Agence appelle également l'attention des professionnels de santé sur la capacité de la berbérine à interagir avec de nombreux médicaments, ce qui peut compromettre l'efficacité de certains traitements.

L'avis est consultable sous le lien suivant : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2018SA0095.pdf>

AVIS MÉTHODOLOGIQUE

Actualisation de la méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivigilance

L'analyse de la relation de causalité entre un produit visé par le dispositif national de nutrivigilance et l'effet

indésirable déclaré doit être réalisée avec une méthode d'analyse appropriée et objective. Cette méthode dite

« méthode d'imputabilité de nutrivigilance » s'applique de manière standardisée ce qui permet d'éliminer les divergences d'opinion pouvant exister entre plusieurs observateurs.

En raison de différences notables avec les médicaments (absence de bénéfice démontré et d'étude d'innocuité), l'Anses s'était autosaisie le 25 août 2010 pour construire une méthode d'imputabilité spécifique aux signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de produits concernés par le dispositif national de nutrivigilance. Cette première méthode d'imputabilité a été publiée le 11 mai 2011 (<https://www.anses.fr/en/system/files/NUT2010sa0195.pdf>).

Depuis 2011, la méthode a été complétée et précisée au fur et à mesure de son application par le groupe de travail « Nutrivigilance ». Ces précisions ont été enregistrées dans un « manuel de décisions » non publié.

En 2018, l'Anses s'est autosaisie afin d'actualiser la méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivigilance. Cette actualisation prend en compte les évolutions proposées par le groupe de travail « Nutrivigilance » et les observations issues d'un test de concordance inter-évaluateurs.

Cette méthode actualisée a été publiée le 10 juillet 2019. Elle permet une évaluation plus discriminante de la relation entre la consommation d'un produit, entrant dans le champ de la nutrivigilance et la survenue d'un effet indésirable. Elle détaille chaque composant de la méthode afin d'en améliorer la répétabilité. Elle souligne enfin la nécessité de prendre en compte les risques d'interactions avec les autres substances consommées, en particulier les médicaments.

L'avis est consultable sous le lien suivant : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2018SA0026.pdf>

CAS SÉVÈRES D'IMPUTABILITÉ ÉLEVÉE

Outre les avis d'évaluation des risques, l'Anses rend publics les cas jugés d'imputabilité très vraisemblable (et exceptionnellement des cas d'imputabilité vraisemblable) et de sévérité élevée (3, 3 avec menace

du pronostic vital, ou 4).

Six avis concernant des cas reçus en 2019 ont été publiés dans ce cadre.

Endocardite infectieuse liée à la consommation de probiotiques

L'Anses a rendu le 16 octobre 2019 un avis relatif à un cas d'endocardite infectieuse de sévérité de niveau 3 avec menace du pronostic vital impliquant la consommation chronique, par une femme dénutrie, atteinte d'une valvulopathie et d'un trouble fonctionnel de l'intestin, de deux compléments alimentaires contenant des probiotiques. L'imputabilité de ces compléments alimentaires dans la survenue de l'effet indésirable est jugée très vraisemblable.

D'autres signalements d'endocardite impliquant la consommation de probiotiques contenant des Lactobacilles (sous forme de compléments alimentaires ou de produits laitiers) sont décrits dans la littérature chez des populations à risques (par exemple

présentant une valvulopathie, une dénutrition, une immunosuppression...). Chez ces sujets, la consommation de ces produits doit donc être encadrée.

Pour les cas d'endocardite, ou d'autres complications infectieuses, pour lesquels une consommation de probiotiques est mise en évidence, l'Agence recommande qu'une caractérisation moléculaire poussée des souches suspectées d'être responsables de l'infection soit effectuée afin de la comparer avec celles présentes dans les probiotiques consommés et de déterminer la source de l'infection.

L'avis est consultable sous le lien suivant : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2019SA0092.pdf>

Hypokaliémie sévère suite au mésusage d'un complément nutritionnel oral

L'Anses a rendu le 16 octobre 2019 un avis relatif à un cas d'hypokaliémie présentant une sévérité de niveau 3 impliquant le mésusage d'un complément nutritionnel oral (CNO), utilisé en alimentation quasi exclusive chez un enfant. L'imputabilité de ce mésusage dans la survenue de l'effet indésirable est jugée vraisemblable. L'Agence rappelle que les CNO sont des préparations nutritives destinées à pallier une alimentation

insuffisante ou incomplète pour couvrir les besoins journaliers en énergie et protéines. Ils ne peuvent pas constituer un apport exclusif. Par ailleurs, l'utilisation de CNO avec une composition adaptée aux besoins de l'enfant, selon son âge, doit être privilégiée.

L'avis est consultable sous le lien suivant : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2019SAO091.pdf>

Hépatite fulminante mortelle associée à la consommation du complément alimentaire Slim Metabol®

L'Anses a rendu le 1^{er} avril 2020 un avis relatif à un cas d'hépatite fulminante mortelle (sévérité de niveau 4) impliquant la consommation du complément alimentaire Slim Metabol®. L'imputabilité de ce complément alimentaire dans la survenue de ce décès est jugée vraisemblable.

Ce complément alimentaire est composé de nombreux ingrédients dont *Garcinia cambogia*, et de la levure de riz rouge. Le lien de ces deux ingrédients avec des effets hépatiques est bien documenté dans la littérature scientifique.

Par ailleurs, l'Anses constate que *Garcinia cambogia* fait l'objet d'une décision d'interdiction de l'ANSM pour l'importation, la préparation, la prescription et la délivrance de préparations magistrales, officinales et

hospitalières, ainsi que la prescription, la délivrance ou l'administration à l'Homme de cette même plante. En revanche elle apparaît sous le nom *Garcinia gummi-gutta* (L.) Roxb dans la liste des plantes pouvant être employées dans les compléments alimentaires publiée par la DGCCRF⁵, sans recommandation ou restriction sanitaire.

L'Anses recommande donc fortement de ne pas consommer le complément alimentaire Slim Metabol® et s'autosaisit pour déterminer si des conditions de sécurité d'emploi de compléments alimentaires contenant *Garcinia cambogia* peuvent être identifiées. L'avis est consultable sous le lien suivant : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2019SAO136.pdf>

Anaphylaxie associée à la consommation d'un complément alimentaire contenant de la passiflore

L'Anses a rendu le 24 décembre 2019 un avis relatif à un cas d'anaphylaxie présentant une sévérité de niveau 3 avec menace du pronostic vital et impliquant la consommation d'un complément alimentaire contenant de la passiflore. L'imputabilité de ce complément alimentaire dans la survenue de l'effet indésirable est jugée très vraisemblable. Aucun signalement d'anaphylaxie ou de réaction allergique

impliquant la consommation de passiflore n'a été décrit dans la littérature. Toutefois, un cas d'allergie à la passiflore par voie respiratoire a été rapporté.

L'Agence souligne que les compléments alimentaires, à l'instar des aliments courants, peuvent contenir des allergènes sous forme d'ingrédient ou de contaminant. L'avis est consultable sous le lien suivant : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2019SAO156.pdf>

Hépatites aiguës sévères avec menace du pronostic vital associées à la consommation du complément alimentaire Chewable Hair Vitamins®

L'Anses a rendu le 19 juin 2020 un avis relatif à deux signalements d'hépatites aiguës de sévérité de niveau 3 avec menace du pronostic vital impliquant la consommation du complément alimentaire Chewable

Hair Vitamins®. L'imputabilité de ce complément alimentaire dans la survenue de ces effets indésirables est jugée très vraisemblable

L'Anses souligne qu'un effet complexe de la combinaison

5. https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/securete/produits_alimentaires/Complement_alimentaire/CA_Liste_PlantesAutres_janvier2019.pdf

des nombreux ingrédients du produit, qu'une interaction avec d'autres substances, notamment contraceptifs oraux, ou encore qu'une éventuelle contamination ou adultération sont possibles. Par ailleurs l'Anses souligne les différences entre les teneurs étiquetées, les teneurs mesurées et les teneurs déclarées à la DGCCRF pour certains ingrédients.

Au vu de l'ensemble des éléments disponibles, l'Anses recommande aux femmes sous contraception orale de ne pas consommer le complément alimentaire *Chewable Hair Vitamins*®.

L'avis est consultable sous le lien suivant : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2019SAO212.pdf>

Hépatite aiguë sévère associée à la consommation du complément alimentaire SriSri Kanchanara®

L'Anses a rendu le 14 septembre 2020 un avis relatif à un cas d'hépatite aiguë de sévérité de niveau 3 avec menace du pronostic vital impliquant la consommation du complément alimentaire SriSri Kanchanara®. L'imputabilité de ce complément alimentaire dans la survenue de l'effet indésirable est jugée très vraisemblable.

Les données actuelles sont insuffisantes pour conclure

formellement sur le caractère hépatotoxique du kanchanara. Cependant, au regard des différents signaux identifiés et de l'attrait croissant de la population pour ces produits, une attention particulière doit être portée aux effets indésirables susceptibles de survenir suite à la consommation de cette plante.

L'avis est consultable sous le lien suivant : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2019SAO218.pdf>

POINT D'INFORMATION PUBLIÉ

En 2017, plusieurs cas de confusion entre le médicament Lytos (Riemser Pharma GmbH) et le complément alimentaire Lithos (Biohealth Italia) avaient été rapportés, le médicament ayant été délivré à la place du complément alimentaire (les cas étaient asymptomatiques). Un point d'information commun avec l'ANSM avait été publié. Un nouveau cas, asymptomatique également, ayant été rapporté en

2019, le point d'information a été mis à jour et rediffusé afin de rappeler les recommandations à l'attention des professionnels (grossistes, professionnels de santé) et des patients.

(<https://www.anses.fr/fr/content/attention-aux-confusions-entre-le-m%C3%A9dicament-lytos-clodronate-de-sodium-t%C3%A9trahydrat%C3%A9-et-le>).

PROJETS EN COURS ET ACTIONS DE FORMATION

ÉVOLUTIONS TECHNIQUES

Une refonte du site de télédéclaration et de la base de données de nutrivigilance a été initiée en novembre 2019. La création d'un site de télédéclaration plus ergonomique permettra de faciliter la déclaration pour que le déclarant puisse apporter en un temps réduit le maximum de précisions sur le cas. La nouvelle base de

données à traitement interne permettra, quant à elle, de réduire le temps de traitement de ces déclarations et d'optimiser l'exploitation des informations en identifiant plus facilement des ingrédients, produits ou situations à risques. Ces deux outils seront disponibles fin 2020.

ÉCHANGES EUROPÉENS

Malgré l'existence de la directive européenne 2002/46/CE qui définit les compléments alimentaires, la réglementation de ces produits varie considérablement d'un pays à l'autre. Ainsi, en ce qui concerne leur mise sur le marché, certains pays n'imposent aucune obligation avant la commercialisation, conformément à la directive européenne, alors que d'autres pays ont mis en place un système de notification ou d'autorisation. Selon les pays, la composition des compléments alimentaires peut également être très différente. Un ingrédient autorisé dans un pays européen peut être interdit dans un autre. Malgré cela, ces produits peuvent être disponibles dans toute l'Europe en raison de la libre circulation des marchandises. Concernant la surveillance des effets indésirables, la même disparité existe puisque peu de pays européens ont développé un système de vigilance dédié. Néanmoins, outre l'initiative de la France en matière de nutrivigilance, plusieurs pays s'interrogent ou ont d'ores et déjà initié la création d'un dispositif comparable, comme la Croatie, l'Italie,

l'Irlande, la République tchèque, la Slovénie et la Suède. Pour fédérer ces dispositifs et sensibiliser d'autres États membres, l'Anses avait organisé le 12 juin 2014 à Maisons-Alfort la réunion de lancement d'un réseau d'échange d'informations de nutrivigilance avec 13 États membres.

Depuis, le réseau initial s'est élargi et implique à présent 28 pays : Autriche, Allemagne, Belgique, Brésil, Chypre, Croatie, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Lettonie, Luxembourg, Malte, Norvège, Pays-Bas, Portugal, Serbie, Slovaquie, Slovénie, Suède, Suisse, République tchèque et Royaume-Uni.

Ce réseau permet une mise en commun des informations sur les cas, de la bibliographie et des préoccupations des États membres. Dans le cadre de la libre circulation des marchandises, cette mutualisation des connaissances sur la composition des produits et les cas déclarés dans les autres pays d'Europe est fondamentale.

ACTIONS DE FORMATION

Dans le cadre de la promotion de la nutrivigilance auprès des professionnels de santé, l'Anses a poursuivi en 2019 ses actions de formation auprès des étudiants en pharmacie (3^{ème}, 4^{ème} années, masters et DU), médecine (3^{ème} année et masters) et sciences du sport (masters et DU) de différentes universités de France.

Le dispositif a également été présenté à l'école des hautes études en santé publique (EHESP) dans le cadre du stage statutaire des pharmaciens inspecteurs de santé publique. Des interventions ont été réalisées auprès d'autres publics dans le cadre de masters ou DU spécialisés en nutrition.

CONCLUSION

Depuis la mise en place de son dispositif de nutrivigilance et jusqu'au 31 décembre 2019, l'Agence a reçu 5 355 signalements d'effets indésirables. En 2019, une nette augmentation des déclarations spontanées est observée (+42 % par rapport à 2018) alors que les cas sollicités auprès des fabricants et des autres vigilances ont régressé, conduisant à un nombre total de déclarations relativement stable par rapport à 2018. La qualité des déclarations s'est en revanche fortement améliorée puisque le taux de cas analysables est passé de 26 % en 2017 à 34 % en 2018 et 43 % en 2019. Cependant, bien que les déclarants soient systématiquement recontactés pour obtenir des informations complémentaires, plus de la moitié des cas restent non analysables en raison de l'insuffisance de données. Une meilleure documentation des cas (avec des dates précises et des produits correctement identifiés notamment) permettrait d'améliorer la puissance du dispositif en augmentant la proportion de cas analysables. Par ailleurs, l'expertise des cas analysables est d'autant plus pertinente que les informations disponibles sont précises (antécédents du consommateur, autres produits consommés, détail des examens réalisés notamment).

En 2019, vingt-et-un cas ont conduit à une alerte pour permettre, le cas échéant, la mise en place rapide par les autorités sanitaires compétentes de mesures de sécurité sanitaire.

L'analyse des signalements permet à l'Anses d'identifier, en lien avec ses experts, les sujets qui nécessitent une expertise spécifique d'évaluation des risques. Elle permet également de renforcer les évaluations des risques menées par l'Anses notamment dans le périmètre du groupe de travail « Plantes ». Ces expertises conduisent l'Anses à formuler des recommandations de nature à renforcer la sécurité des produits mis sur le marché en identifiant notamment des populations sensibles, des situations à risques et des interactions. Ces recommandations sont destinées aux professionnels de santé, aux consommateurs, aux industriels et aux pouvoirs publics. Elles permettent aux autorités en charge de la gestion des risques de prendre les mesures permettant d'assurer la sécurité sanitaire de ces produits. En 2019, l'Anses a produit un avis d'évaluation des risques

concernant les compléments alimentaires contenant de la berbérine. Par ailleurs l'Anses a publié 6 avis concernant des déclarations reçues en 2019 et jugées d'imputabilité et de sévérité élevées.

Pour assurer la performance de ce dispositif, l'Agence souhaite rappeler aux professionnels de santé et aux metteurs sur le marché l'importance de leur implication en tant que déclarants. Signaler à l'Anses tous cas d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires est nécessaire. L'Anses invite les professionnels de santé à interroger leurs patients lors des consultations sur leur consommation de compléments alimentaires et d'aliments spécifiques comme les boissons enrichies et à déclarer au dispositif de nutrivigilance les effets indésirables qui leur sont signalés.

De manière générale, l'Anses rappelle que les déficits et les carences en nutriments sont très rares au sein de la population générale et concernent majoritairement quelques substances spécifiques comme la vitamine D ou des groupes particuliers de la population : femmes enceintes, personnes âgées, populations en situation de grande précarité, etc. Dans ces groupes de population spécifiques, des apports complémentaires en vitamines, minéraux et autres nutriments par le biais de compléments alimentaires peuvent présenter un intérêt nutritionnel dès lors qu'il est identifié par un professionnel de santé. Pour la grande majorité de la population, une alimentation équilibrée permet d'apporter l'essentiel des nutriments nécessaires pour couvrir les besoins nutritionnels. L'Anses souligne que les compléments alimentaires ne sont pas anodins et présentent une activité pharmacologique parfois notable. Leur consommation ne doit pas se substituer à une alimentation diversifiée et devrait être assortie d'un conseil personnalisé auprès d'un professionnel de santé. Les femmes enceintes et allaitantes, les enfants et les personnes sous traitement médicamenteux devraient notamment, avant de consommer des compléments alimentaires, prendre systématiquement conseil auprès de leur médecin traitant.

Enfin, l'Agence conseille systématiquement aux consommateurs :

- de respecter les conditions d'emploi fixées par le fabricant ;
- de signaler à un professionnel de santé tout effet indésirable survenant suite à la consommation d'un complément alimentaire ;
- d'éviter des prises prolongées, répétées ou multiples au cours de l'année de compléments alimentaires sans s'entourer des conseils d'un professionnel de santé ;
- d'être très vigilants vis-à-vis des produits vantant des propriétés « miracles » ou vendus en-dehors des circuits traditionnels, notamment par internet.



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
F94701 Maisons-Alfort cedex
Téléphone : + 33 (0)1 49 77 13 50
Télécopie : + 33 (0)1 49 77 26 26
www.anses.fr
[@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)