



# DISPOSITIF NATIONAL DE NUTRIVIGILANCE

Bilan de l'année 2018

## MOTS CLÉS

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

# SOMMAIRE

Sigles et abréviations.....	4	Compléments alimentaires contenant de la mélatonine.....	15
Liste des figures .....	4	Compléments alimentaires contenant de la glucosamine et/ou de la chondroïtine sulfate .	15
<b>Introduction</b> .....	<b>5</b>	Avis méthodologique .....	16
<b>Bilan des signalements de nutrivi- gillance reçus par l'Anses en 2018</b> .....	<b>6</b>	Actualisation de la méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivi- gillance .....	16
Nombre de signalements reçus .....	6	Cas sévères d'imputabilité élevée .....	16
Recevabilité et analysabilité des cas.....	7	Allergies à des compléments alimentaires contenant des pollens ou des produits de la ruche .....	17
Cas recevables et non recevables .....	7	Allergie à un complément alimentaire contenant du lin.....	17
Cas analysables .....	7	Hypokaliémie suite au mésusage d'un complément alimentaire contenant de la réglisse et de la rhubarbe .....	17
Cas non analysables.....	7	<b>Bilan des actions d'information et de communication</b> .....	<b>18</b>
Identité des déclarants.....	8	Echanges européens .....	18
Produits déclarés .....	10	Actions de formation.....	18
Types de compléments alimentaires déclarés.....	10	Autres interventions.....	18
Types d'effets indésirables .....	11	<b>Conclusions</b> .....	<b>19</b>
Imputabilité intrinsèque.....	12		
Sévérité des cas.....	13		
Cas ayant fait l'objet d'une alerte.....	14		
<b>Bilan des avis publiés par l'Anses</b> .....	<b>15</b>		
Avis d'évaluation des risques.....	15		

# LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Évolution du nombre de signalements entre 2009 et 2018.....	6
Figure 2 : Évolution de la proportion de cas analysables, non analysables et non recevables entre 2009 et 2018.....	7
Figure 3 : Cas analysables, non analysables et non recevables et motifs de non recevabilité en 2018.....	8
Figure 4 : Identité des déclarants (tous signalements confondus).....	8
Figure 5 : Identité des déclarants (cas analysables).....	9
Figure 6 : Cas analysables (%) par déclarant.....	9
Figure 7 : Types de produits déclarés en nutrivigilance (cas analysables).....	10
Figure 8 : Distribution des types de compléments alimentaires impliqués dans des déclarations de nutrivigilance en 2017 et 2018 (cas analysables).....	11
Figure 9 : Distribution des effets indésirables déclarés en 2017 et 2018 (cas analysables).....	11
Figure 10 : Imputabilité des cas reçus en 2017 et 2018 (cas analysables).....	12
Figure 11 : Imputabilité en fonction du type d'effet (cas analysables).....	12
Figure 12 : Sévérité des effets indésirables déclarés (cas analysables).....	13
Figure 13 : Imputabilité en fonction de la sévérité (cas analysables).....	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 alimentaires<sup>1</sup> ;
- d'aliments ou de boissons enrichis en substances à but nutritionnel ou physiologique<sup>2</sup> (vitamines, minéraux, acides aminés, extraits de plantes...) comme les boissons énergisantes ;
- de nouveaux aliments et nouveaux ingrédients<sup>3</sup> (phytostérols, gomme de guar, jus de noni...) ;
- de produits destinés à l'alimentation de populations particulières<sup>4</sup> (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 2018, l'Agence a reçu 4312 signalements d'effets indésirables. L'objet de ce rapport est de présenter le bilan d'activité de la nutrivigilance pour l'année 2018.

---

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<sup>4</sup> Article L. 1451-1 du code de la santé publique

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 2018

## NOMBRE DE SIGNALEMENTS REÇUS

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

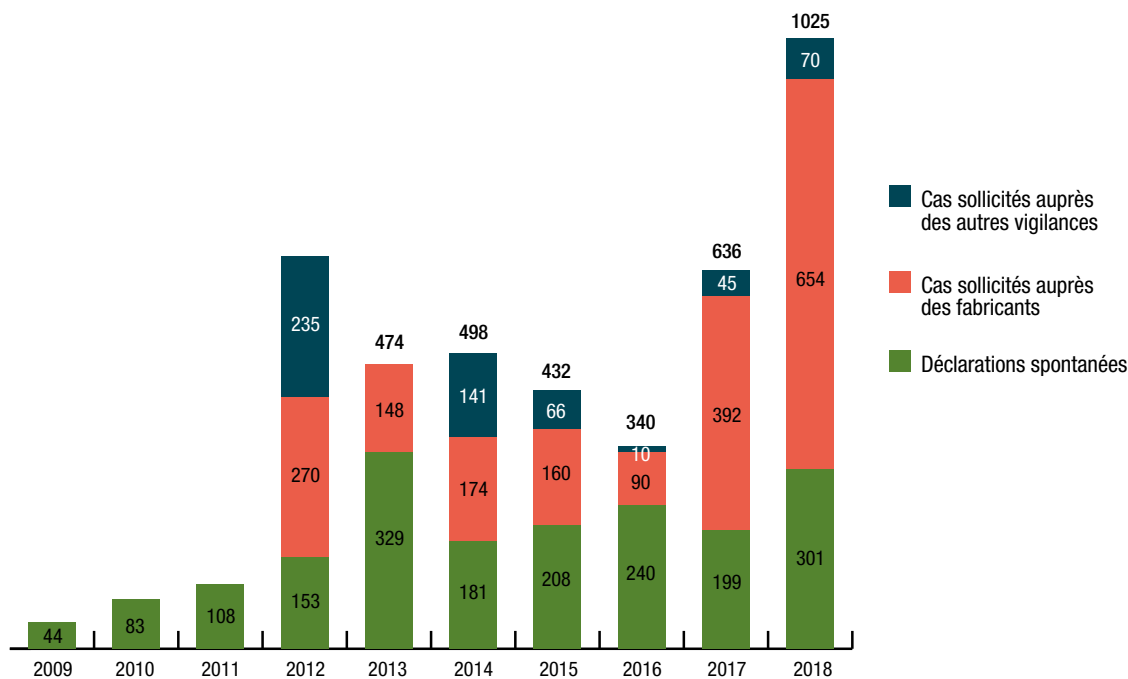


Figure 1 : Évolution du nombre de signalements entre 2009 et 2018

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.

L'augmentation du nombre de déclarations spontanées entre 2017 et 2018 est notamment due à la mise en place, à partir de mars 2018, d'un transfert systématique des cas de nutrivigilance reçus par les centres antipoison. Par ailleurs, les cas transmis par les fabricants suite à la sollicitation de l'Agence ont fortement augmenté (+67%) d'où une hausse du nombre de déclarations totales de 61% par rapport à 2017.

## RECEVABILITÉ ET ANALYSABILITÉ DES CAS

### Cas recevables et non recevables

Un cas recevable est une déclaration qui correspond au champ d'application de la nutrivigilance 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 2018, 14% des cas reçus en nutrivigilance 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), des cas survenus à l'étranger, des denrées non couvertes par le périmètre de la nutrivigilance, ou encore des problèmes de galénique... 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 2018, 86% des cas sont donc jugés recevables. Ces cas recevables peuvent être analysables ou non analysables.

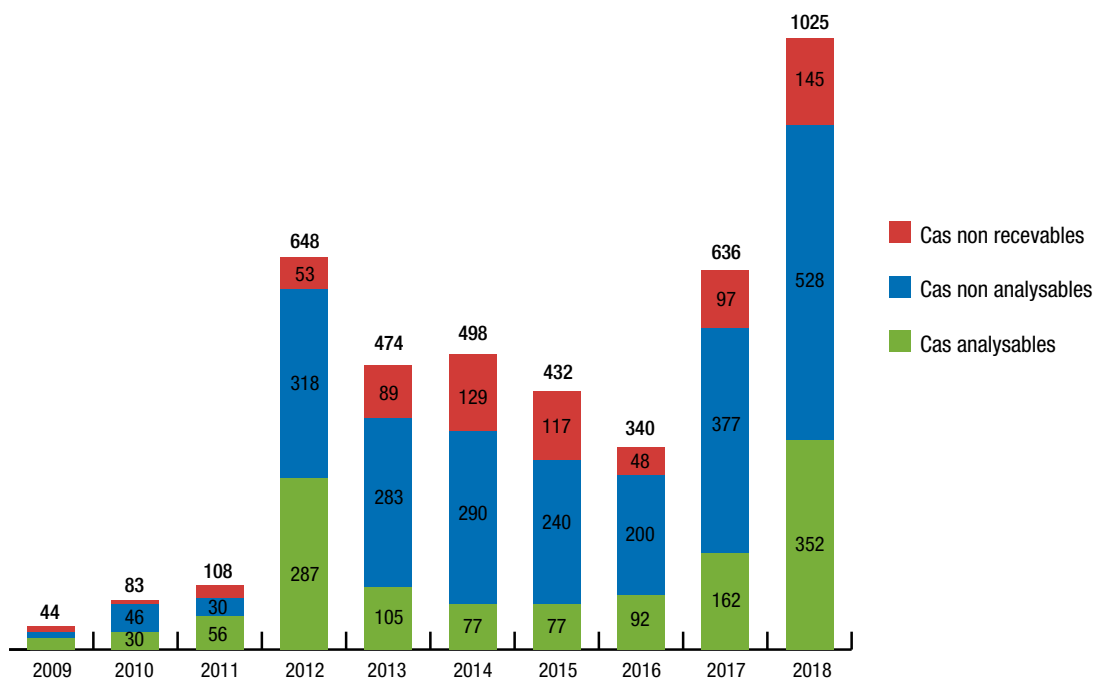


Figure 2 : Évolution de la proportion de cas analysables, non analysables et non recevables entre 2009 et 2018

### Cas analysables

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

La proportion de cas analysables en 2018 (34%) a fortement augmenté par rapport à celle de 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 2018, environ la moitié des cas déclarés (52 %) est non analysable (Figure 3) en raison de l'insuffisance des informations transmises, comme une date de consommation inconnue par exemple.

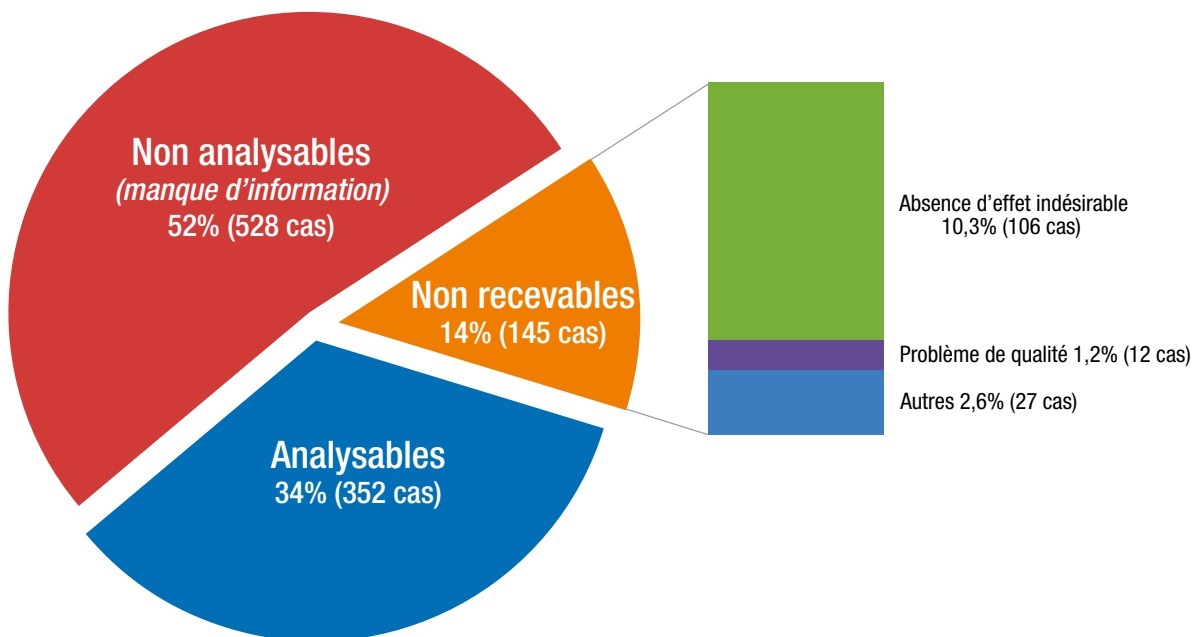


Figure 3 : Cas analysables, non analysables et non recevables et motifs de non recevabilité en 2018

## IDENTITÉ DES DÉCLARANTS

Avec plus de 66% des signalements transmis, les industriels sont les principaux déclarants en nutrivigilance en 2018. Les centres antipoison (CAP) déclarent 15% des cas, les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) 8%, les pharmacies 4% et

les hôpitaux 3%. Les médecins libéraux, les particuliers et les autres déclarants tels que les infirmiers et les prestataires de santé à domicile déclarent chacun moins de 2% des cas (Figure 4).

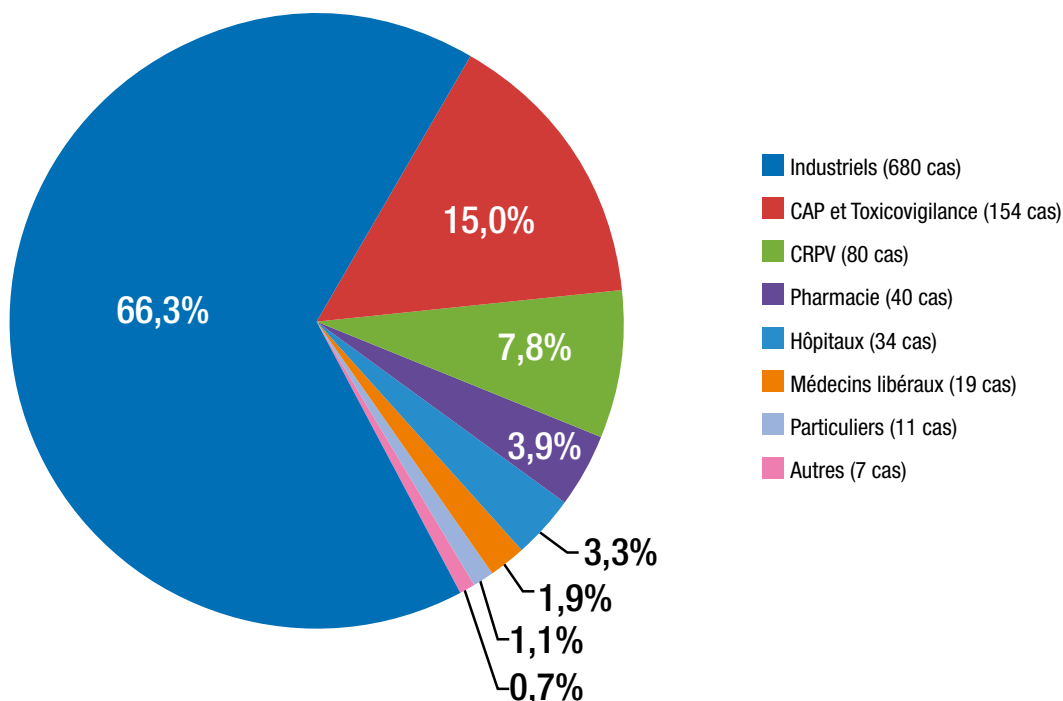


Figure 4 : Identité des déclarants (tous signalements confondus)



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).

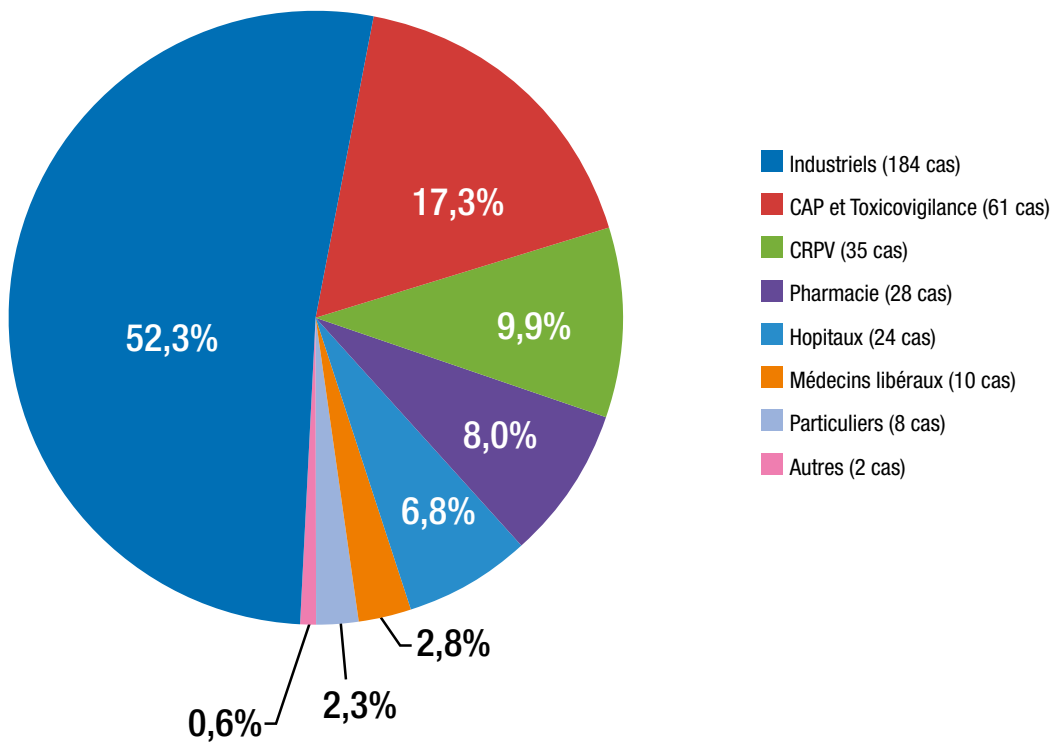


Figure 5 : Identité des déclarants (cas analysables)

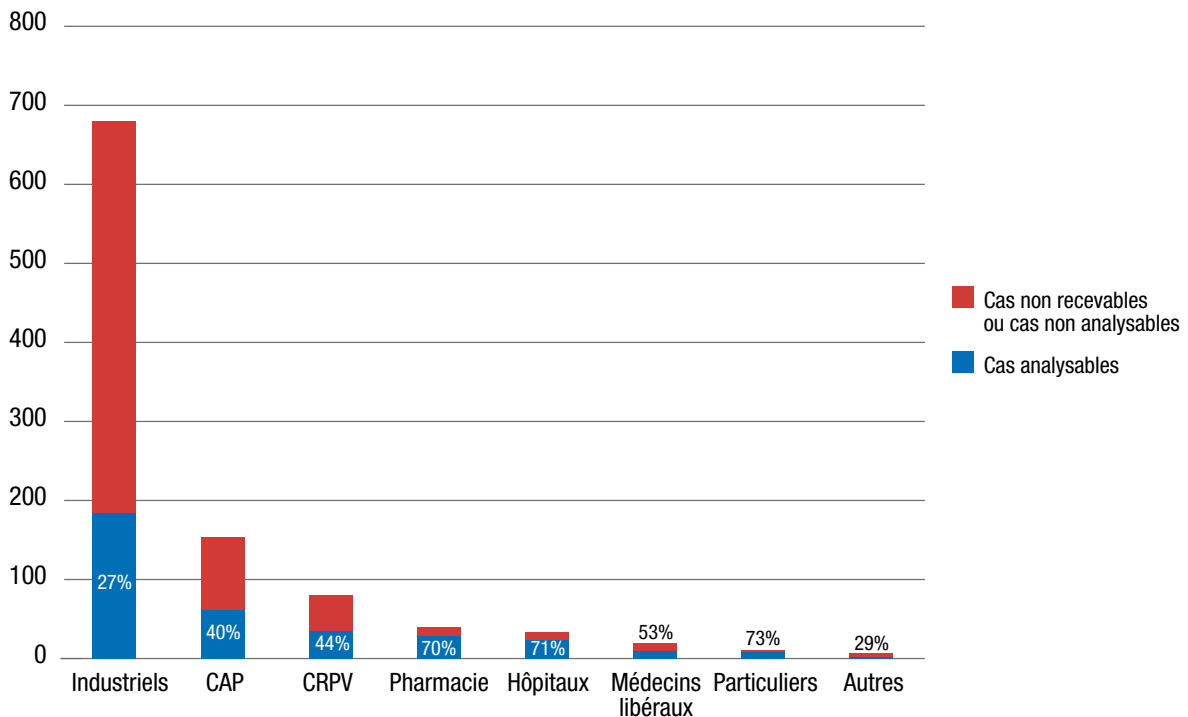


Figure 6 : Cas analysables (%) par déclarant

**La suite du bilan ne concerne que les cas analysables**, c'est-à-dire les déclarations recevables qui entrent dans le champ de la nutrivigilance et qui sont suffisamment documentées pour mener une analyse complète.

Par ailleurs, il convient de souligner que les variations observées d'une année sur l'autre ne doivent pas faire l'objet d'interprétation en raison du faible effectif des cas rapportés.

## PRODUITS DÉCLARÉS

Même si la nutrivigilance concerne les quatre catégories de produits alimentaires que sont les compléments alimentaires (CA), les aliments destinés à des alimentations particulières (ADAP), 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 94,3 % des cas jugés analysables.

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

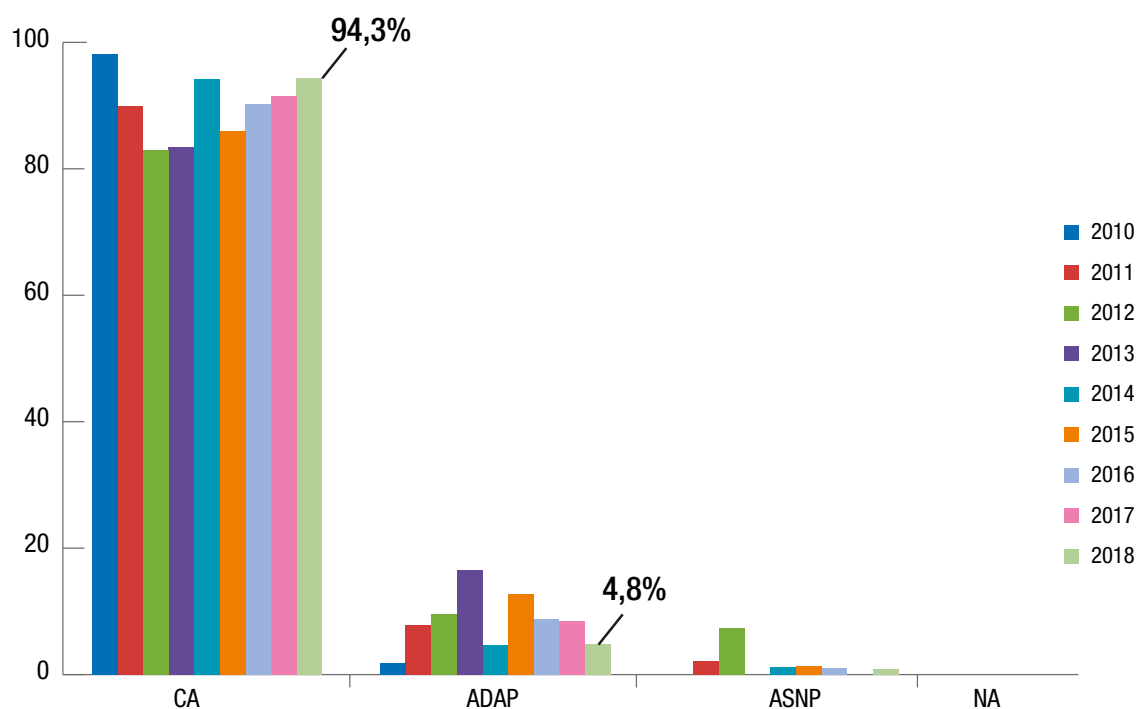


Figure 7 : Types de produits déclarés en nutrivigilance (cas analysables)

## TYPES DE COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES DÉCLARÉS

Parmi les 352 cas analysables en 2018, 333 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 sont 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 2018 (Figure 8) sont les compléments à visée « sommeil » (147 cas), loin devant les compléments « vitalité » (35 cas) et « solaire » (27 cas). En revanche, en 2017, les compléments à visée « défenses naturelles » arrivaient en tête.

**Cette distribution ne reflète donc pas le marché du complément alimentaire et ne hiérarchise pas les compléments alimentaires en fonction du risque qu'ils représentent pour la santé.**

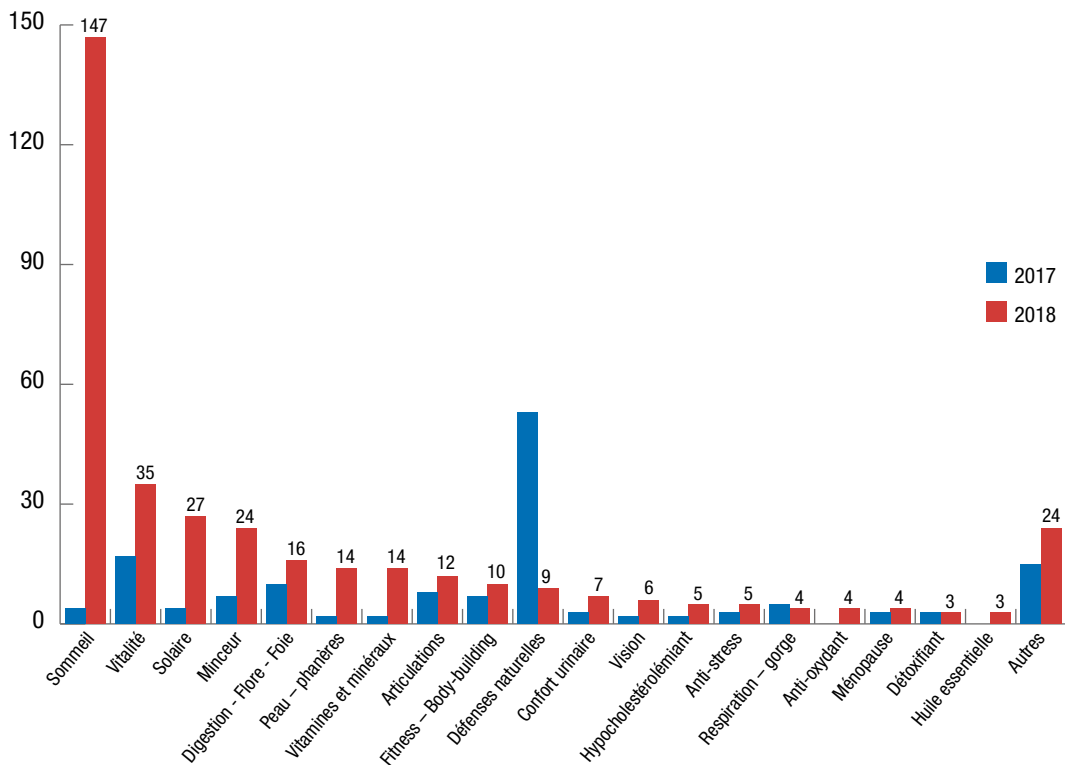


Figure 8 : Distribution des types de compléments alimentaires impliqués dans des déclarations de nutrigenotoxicité en 2017 et 2018 (cas analysables)

## TYPES D'EFFETS INDÉSIRABLES

Les principaux types d'effets indésirables déclarés en 2018 sont d'ordre gastro-entérologique (132 cas), général, c'est-à-dire des

effets aspécifiques tels que des céphalées, des nausées, une asthénie... (111 cas) et cardio-vasculaires (39 cas) (Figure 9).

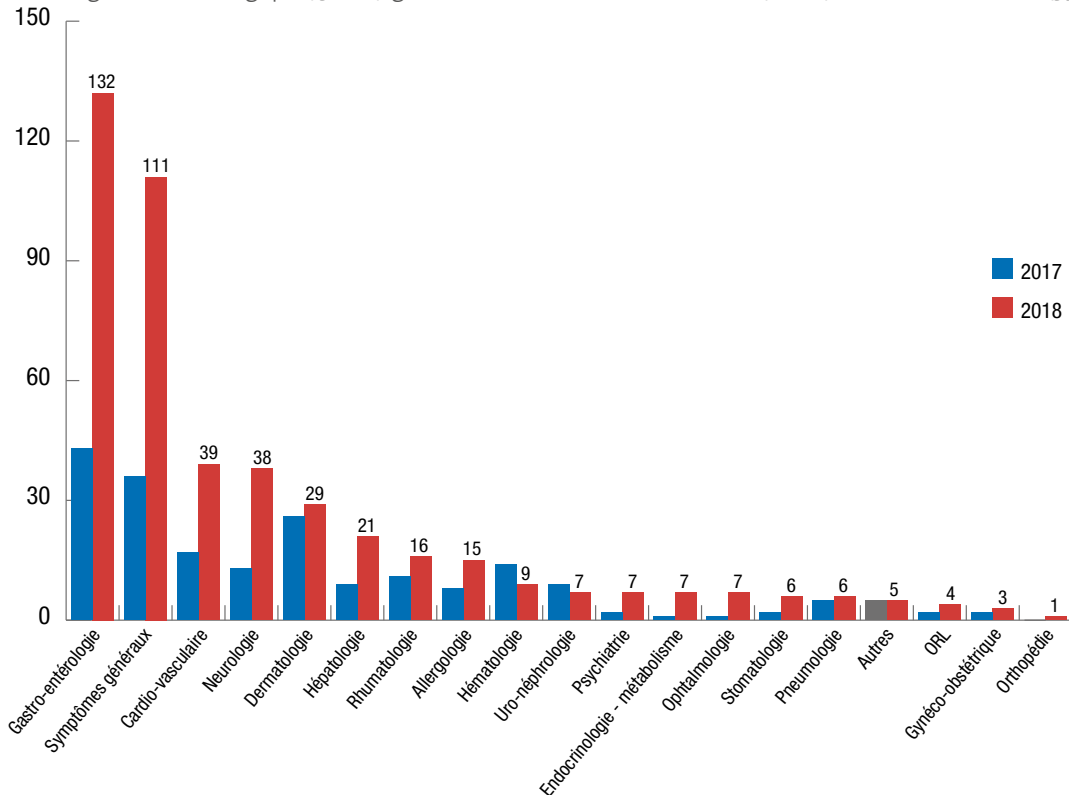


Figure 9 : Distribution des effets indésirables déclarés en 2017 et 2018 (cas analysables)

## 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 définie dans l'avis de l'Anses n°2010-SA-0195 du 11 mai 2011 relatif à la construction d'une 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 352 cas analysables en 2018, 13 cas (4%) sont d'imputabilité exclue (I0), 43 cas (12%) sont d'imputabilité douteuse (I1), 147 cas (42%) sont d'imputabilité possible (I2), 138 cas (39%) sont d'imputabilité vraisemblable (I3) et 11 cas (3%) sont d'imputabilité très vraisemblable. Cette distribution présente une proportion plus élevée de cas d'imputabilité possible que l'année précédente (Figure 10).

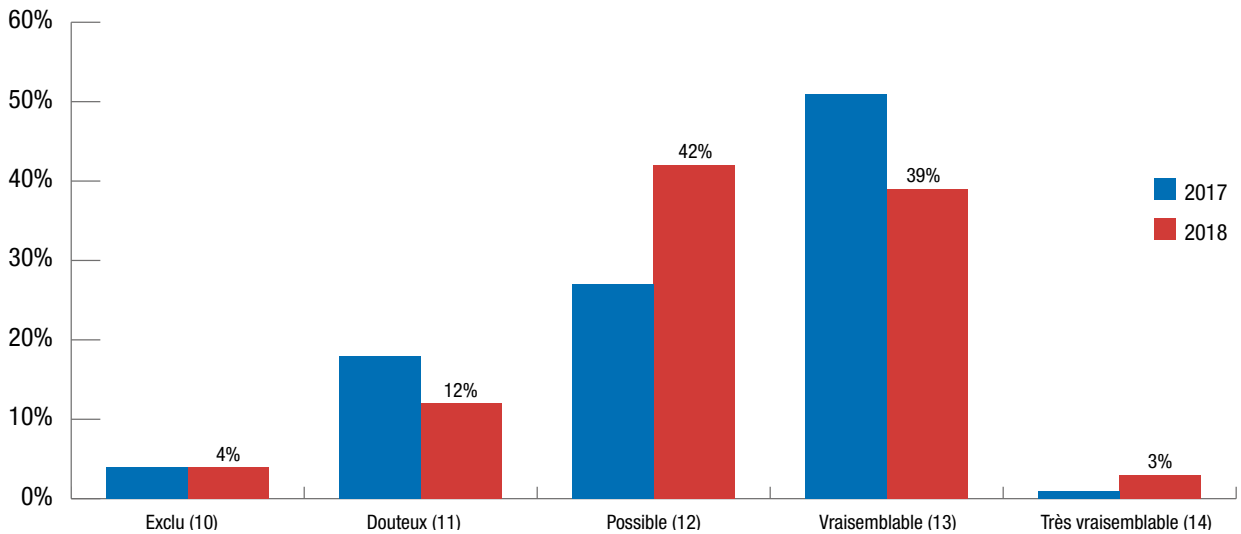


Figure 10 : Imputabilité des cas reçus en 2017 et 2018 (cas analysables)

La Figure 11 présente l'imputabilité par type d'effet. La somme des cas présentés dans ce diagramme est supérieure au nombre de cas recevables (352) car pour

un même cas plusieurs types d'effets indésirables peuvent être rapportés.

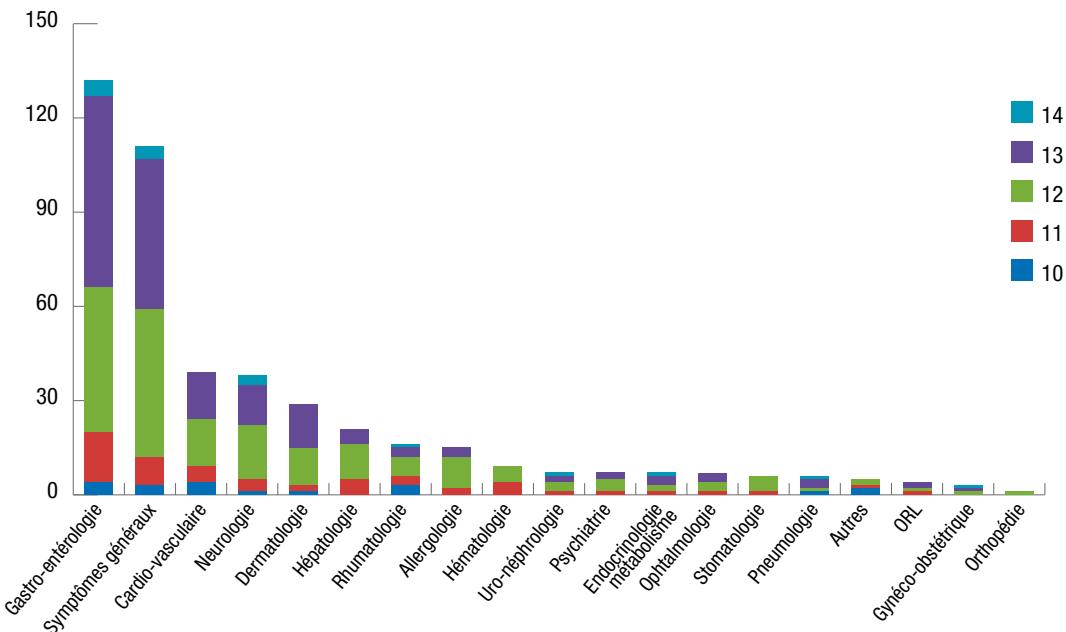


Figure 11 : Imputabilité en fonction du type d'effet (cas analysables)

## 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 2018, si les effets analysables sont très majoritairement de sévérité 1

(76%), 6% des cas sont de sévérité élevée (niveau 3, 3 avec menace du pronostic vital, ou 4) (Figure 12).

La Figure 13 montre la répartition de l'imputabilité des cas en fonction de la sévérité.

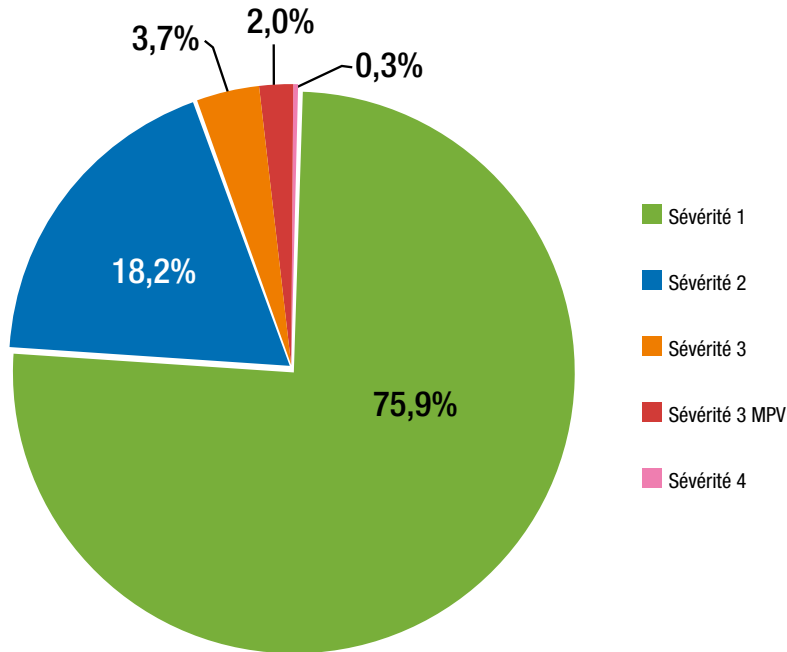


Figure 12 : Sévérité des effets indésirables déclarés (cas analysables)

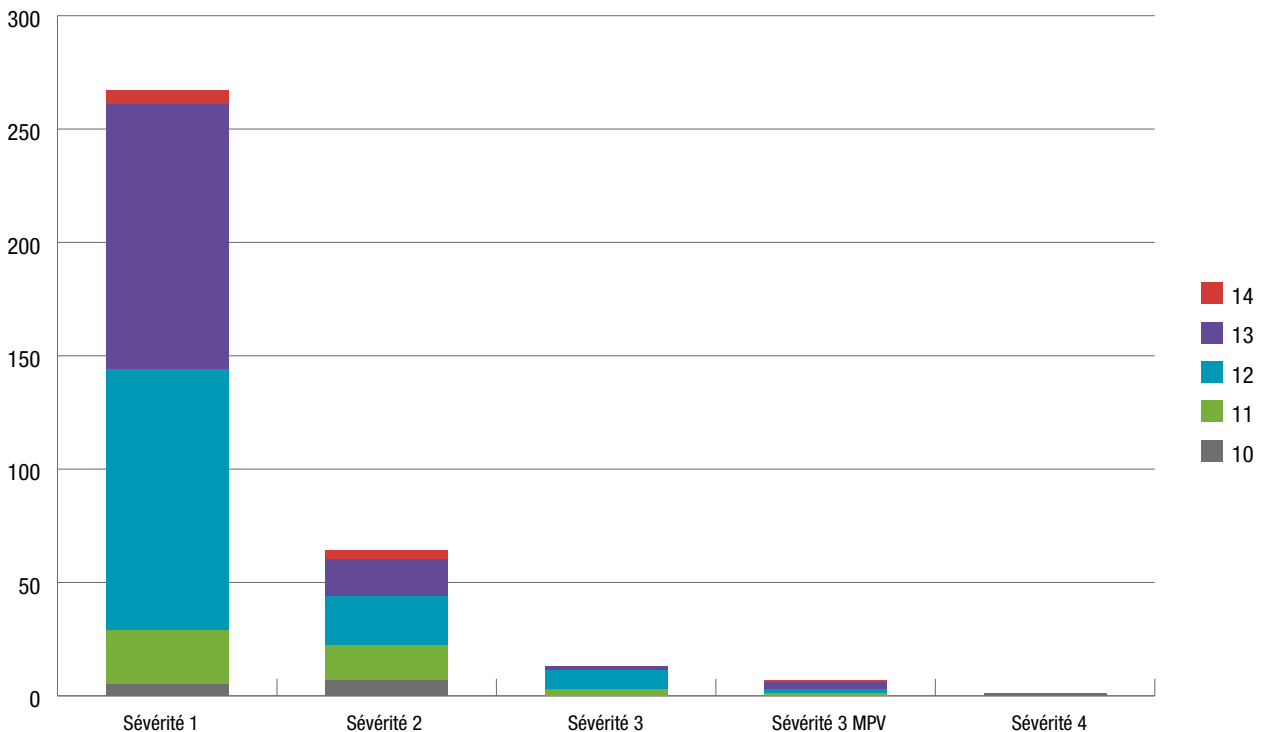


Figure 13 : Imputabilité en fonction de la sévérité (cas analysables)

## CAS AYANT FAIT L'OBJET D'UNE ALERTE

En cas de sévérité de niveau 4 ou de niveau 3 avec menace du pronostic vital et d'imputabilité au moins possible (12) 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). Cette procédure ne s'applique pas en cas d'allergie à un ingrédient connu pour son allergénicité. En 2018, sept cas correspondaient à ces critères.

Le cas 2018-448 concerne une femme 56 ans ayant présenté une **hypokaliémie sévère** suite à la consommation du complément alimentaire Rhubarbe (Juvamine), dans un cadre de mésusage. L'imputabilité a été jugée très vraisemblable. Ce cas a été publié sous forme d'avis (voir paragraphe 2.3).

Le cas 2018-112 concerne un homme de 62 ans, traité par Brilique (antiagrégant plaquettaire), ayant présenté un **syndrome coronarien aigu** suite à la consommation d'XtraSlim 700 (Forté pharma). L'imputabilité a été jugée vraisemblable.

Le cas 2018-208 concerne un homme de 28 ans ayant présenté une **thrombose veineuse cérébrale** suite à la consommation de Multi PRZ (Prozis) associé à d'autres compléments alimentaires non identifiés. L'imputabilité a été jugée vraisemblable. Le cas

2018-056 concerne un retard de croissance intra utérin et une hypothyroïdie néonatale chez un nouveau-né dont la mère a consommé pendant toute sa grossesse le complément alimentaire Plasma marin (Quinton). L'imputabilité a été jugée vraisemblable.

Le cas 2018-074 concerne une femme de 62 ans ayant présenté un **syndrome de vasoconstriction** cérébrale réversible suite à la consommation de trois compléments alimentaires de la marque Modere : Green Qi, Mineral solutions et Protozymes. L'imputabilité a été jugée possible.

Le cas 2018-022 concerne une femme de 63 ans ayant présenté un **DRESS syndrome** suite à la consommation du complément alimentaire Liporedux (Forté Pharma). L'imputabilité a été jugée vraisemblable.

Le cas 2018-017 concerne une femme de 79 ans ayant présenté un **purpura thrombopénique sévère** suite à la consommation du complément alimentaire Extra Artichaut (Milical). L'imputabilité a été jugée possible.

# BILAN DES AVIS PUBLIÉS PAR L'ANSES

---

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.

Ainsi, l'Anses a publié depuis 2009 une dizaine d'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, 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

### Compléments alimentaires contenant de la mélatonine

L'Anses a rendu le 23 février 2018 un avis relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine. L'Agence a procédé à une analyse des 90 déclarations d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la prise de compléments alimentaires contenant de la mélatonine reçues depuis la création du dispositif de nutrivigilance en 2009 et jusqu'en mai 2017. Cette analyse a été complétée par l'étude des données bibliographiques, permettant à l'Anses d'identifier les risques associés à leur utilisation.

L'expertise a mis en évidence l'existence de populations et de situations à risque. Il s'agit en particulier des enfants allaités dont la mère consommerait des compléments alimentaires contenant de la mélatonine, des enfants et des adolescents, des personnes souffrant de maladies inflammatoires ou auto-immunes, des personnes devant réaliser une activité nécessitant une vigilance soutenue où une somnolence pourrait poser

un problème de sécurité, des personnes épileptiques, asthmatiques ou souffrant de troubles de l'humeur, du comportement ou de la personnalité.

En raison des nombreuses interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques possibles entre la mélatonine et certains médicaments, l'Anses recommande, en cas de traitement médicamenteux, de ne pas utiliser de compléments alimentaires contenant de la mélatonine sans l'avis d'un médecin. L'Agence recommande de privilégier les formulations simples n'associant pas la mélatonine à d'autres ingrédients et d'éviter la prise concomitante de plusieurs compléments alimentaires, afin de limiter les risques d'interactions.

Enfin, l'Anses estime nécessaire qu'un cadre réglementaire harmonisé au niveau européen soit défini.

L'avis est consultable sous le lien suivant : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2o16SAo2o9.pdf>

### Compléments alimentaires contenant de la glucosamine et/ou de la chondroïtine sulfate

L'Anses a rendu le 4 janvier 2019 un avis relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la glucosamine et/ou de la chondroïtine sulfate. L'Agence a procédé à l'analyse des 74 déclarations d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la prise de tels compléments alimentaires reçues depuis la création du dispositif de nutrivigilance en 2009 et jusqu'en février 2018. Cette analyse a été complétée par l'étude des données bibliographiques permettant à l'Anses d'identifier les risques associés à leur utilisation.

L'expertise a mis en évidence l'existence de populations spécifiques pour lesquelles la consommation de compléments alimentaires contenant de la glucosamine ou de la chondroïtine sulfate présente un risque. Ainsi, chez les personnes diabétiques ou pré-diabétiques, asthmatiques, traitées par anti-vitamine K et les personnes présentant une allergie alimentaire aux crustacés ou aux insectes ou dont l'alimentation est contrôlée pour le sodium, le potassium ou le calcium, la consommation de ces compléments alimentaires est déconseillée. Par ailleurs, en l'absence

de données de sécurité suffisantes, l'Anses déconseille la consommation de ces compléments alimentaires aux femmes enceintes ou allaitantes et aux enfants. L'Agence considère que les fabricants doivent prendre les mesures qui s'imposent vis-à-vis des consommateurs à ce sujet.

Enfin, l'Anses estime nécessaire que les doses maximales journalières autorisées de glucosamine

et de chondroïtine sulfate dans les compléments alimentaires soient harmonisées au niveau européen sur la base de données de sécurité issues d'études d'innocuité robustes - aujourd'hui manquantes - pour la glucosamine et la chondroïtine sulfate.

L'avis est consultable sous le lien suivant : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2015SA0069.pdf>

## AVIS MÉTHODOLOGIQUE

### Actualisation de la méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivi-gilance

L'analyse de la relation de causalité entre un produit visé par le dispositif national de nutrivi-gilance et l'effet indésirable déclaré doit être réalisée avec une méthode d'analyse appropriée et objective. Cette méthode dite « méthode d'imputabilité de nutrivi-gilance » 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 nutrivi-gilance. 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 « Nutrivi-gilance ». 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 nutrivi-gilance. Cette actualisation prend en compte les évolutions proposées par le groupe de travail « Nutrivi-gilance » et les observations issues d'un test de concordance inter-évaluateurs.

Cette méthode actualisée a été publiée le 18 avril 2019. Elle permet une évaluation plus discriminante de la relation entre la consommation d'un produit, entrant dans le champ de la nutrivi-gilance 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 élevée (très vraisemblable notamment) et de sévérité élevée (3, 3

avec menace du pronostic vital, ou 4).

Trois avis ont été publiés dans ce cadre.

### Allergies à des compléments alimentaires contenant des pollens ou des produits de la ruche

L'Anses a rendu le 23 mai 2018 un avis relatif à trois cas d'allergie de sévérité de niveau 3 à des compléments alimentaires contenant des pollens ou des produits de la ruche. L'imputabilité de ces compléments alimentaires dans la survenue de l'effet indésirable est jugée vraisemblable ou très vraisemblable. L'Agence rappelle que l'allergie aux pollens constitue un facteur

de risque d'allergie aux produits de la ruche (gelée royale, propolis, miel) et 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/NUT2017SA0215.pdf>



## **Allergie à un complément alimentaire contenant du lin**

L'Anses a rendu le 23 mai 2018 un avis relatif à un cas d'allergie de sévérité de niveau 3 au complément alimentaire Nutrilin. L'imputabilité de ce complément alimentaire dans la survenue de l'effet indésirable est jugée très vraisemblable. L'Agence rappelle que les compléments alimentaires, à l'instar des aliments courants, peuvent contenir des allergènes sous forme

d'ingrédient ou de contaminant. Les personnes présentant une allergie connue à un ingrédient doivent être très vigilantes à la composition des compléments alimentaires susceptibles de le contenir.

L'avis est consultable sous le lien suivant : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2018SA0013.pdf>

## **Hypokaliémie suite au mésusage d'un complément alimentaire contenant de la réglisse et de la rhubarbe**

L'Anses a rendu le 16 janvier 2019 un avis relatif à un cas d'hypokaliémie présentant une sévérité de niveau 3 avec menace du pronostic vital et impliquant un surdosage manifeste par mésusage du complément alimentaire Rhubarbe®, qui contient notamment de la réglisse et de la rhubarbe. L'imputabilité de ce complément alimentaire dans la survenue de l'effet indésirable est jugée vraisemblable. Des hypokaliémies ont été rapportées dans la littérature suite à la consommation

de réglisse. La rhubarbe, par ses propriétés laxatives, peut également entraîner de façon indirecte une hypokaliémie. La sévérité de l'effet indésirable observé dans ce signalement peut être attribuée à l'association de ces deux plantes, consommées en excès.

L'avis est consultable sous le lien suivant : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2018SA0209.pdf>

# BILAN DES ACTIONS D'INFORMATION ET DE COMMUNICATION

---

## ECHANGES 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 l'Italie, la République tchèque, la Slovénie, l'Irlande et la Suède.

Pour fédérer ces dispositifs et sensibiliser d'autres Etats membres, l'Anses a organisé le 12 juin 2014 à Maisons-Alfort la réunion de lancement d'un réseau d'échange d'informations de nutrivigilance avec 13 Etats 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, République tchèque, Serbie, Slovaquie, Slovénie, Suède, Suisse 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 2018 ses actions de formation auprès des étudiants en pharmacie (3ème, 4ème années, masters et DU), médecine (3ème année et masters) et sciences du

sport (masters et DU) de différentes facultés de France. Des interventions ont également été réalisées auprès d'autres publics dans le cadre de masters ou DU spécialisés en Nutrition.

## AUTRES INTERVENTIONS

Le dispositif de nutrivigilance a été présenté lors des Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive (JFHOD), du salon Pharmagora Plus destiné aux pharmaciens d'officine et aux adhérents du Synadiet (Syndicat National des Compléments Alimentaires).

Enfin, la nutrivigilance a été présentée sous forme de

poster dans le cadre des Journées Francophones de Nutrition (JFN 2018).

## CONCLUSION

---

Depuis la mise en place de son dispositif de nutrivigilance et jusqu'au 31 décembre 2018, l'Agence a reçu 4312 signalements d'effets indésirables. En 2018, le nombre de cas déclarés a fortement augmenté par rapport à 2017 (+61%), principalement du fait de la transmission de nombreux cas par les industriels sur sollicitation de l'Agence. La qualité des déclarations s'est également améliorée puisque le taux de cas analysables est passé de 26% en 2017 à 34% en 2018. Sept des cas reçus en 2018 ont conduit à une alerte pour permettre, si nécessaire, la mise en place rapide, par les autorités sanitaires compétentes, de mesures de sécurité sanitaire.

L'analyse des signalements permet en outre à l'Anses d'identifier, en lien avec ses experts, les sujets qui nécessitent une expertise spécifique d'évaluation des risques. Ces expertises conduisent l'Anses à formuler des recommandations afin de garantir 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 2018, l'Anses a produit deux avis d'évaluation des risques, l'un concernant les compléments alimentaires contenant de la mélatonine et l'autre concernant les compléments alimentaires contenant de la glucosamine et/ou de la chondroïtine sulfate.

Par ailleurs l'Agence fait évoluer l'analyse des signalements en publiant une actualisation de sa méthode d'imputabilité. Cette actualisation détaille chaque composant afin d'en améliorer la répétabilité.

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 supplémentaires en vitamines, minéraux et autres nutriments par le biais de compléments alimentaires peuvent présenter un intérêt mais sur conseil médical. 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 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](http://www.anses.fr)  
[@Anses\\_fr](https://twitter.com/Anses_fr)