

COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE

Président : Dr Robert GARNIER (CAPTV Paris)
Dr Jacques MANEL (CAPTV Nancy), Dr Jean-Christophe GALLART (CAPTV Toulouse),
Dr Magali LABADIE (CAPTV Bordeaux), Dr Corine PULCE (CAPTV Lyon)
Secrétariat scientifique : Dr Sandra SINNO-TELLIER (InVS)
CAPTV Angers, CAPTV Bordeaux, CAPTV Lille, CAPTV Lyon, CAPTV Marseille, CAPTV Nancy, CAPTV Paris, CAPTV
Strasbourg, CAPTV Toulouse
ANSM, Anses, InVS, MSA, DGS

Note de synthèse

Exposition aux compléments alimentaires pendant la grossesse à partir des données des centres antipoison français entre 2009 et 2013.

Saisine de l'Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de
l'environnement et du travail

Auteurs :

M. Labadie (CAPTV de Bordeaux)
J. Langrand (CAPTV de Paris)
I. Blanc-Brisset (CAPTV de Paris)
S. Sinno-Tellier (Institut de veille sanitaire)

Groupe de travail « Accidents domestiques dus à des agents chimiques »

Coordination : Françoise Flesch (CAPTV de Strasbourg) / Sandra Sinno-Tellier (InVS)

Experts : Ingrid Blanc (CAPTV de Paris), David Boels (CAPTV d'Angers), Jérôme Langrand (CAPTV de Paris), Laurie Cordier (CAPTV de Toulouse), Jamel Daoudi (InVS), Françoise Flesch (CAPTV de Strasbourg), Magali Labadie (CAPTV de Bordeaux), Patrick Nisse (CAPTV de Lille), Anne-Marie Patat (CAPTV de Lyon), Fatoumata Rigaux-Barry (CAPTV de Nancy), Sandra Sinno-Tellier (InVS).

Contributions

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

L'extraction des cas de la Base nationale des cas d'intoxication (BNCI) a été effectuée par Ingrid Blanc-Brisset (CAPTV de Paris).

Validation

Ce rapport a été :

- validé par le groupe de travail « ADAC » le : 02/04/2015
- validé par le CCTV le : 24/04/2015

Diffusion

CAPTV, Anses, DGS, ANSM
Site des CAPTVs

Les membres du GT ADAC ont déclaré l'absence de conflit d'intérêt dans le cadre de ce travail.

Contexte

Les compléments alimentaires sont définis comme « des denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique ». Ces produits sont destinés à être pris par voie orale et sont conditionnés en doses sous forme de comprimés, gélules, pastilles, ampoules. Les emballages comportent, souvent, des allégations d'effets sur la santé : amélioration ou prévention de l'asthénie, des troubles du sommeil, du surpoids, de troubles des phanères...

Les compléments alimentaires sont régis par une réglementation européenne concernant leur fabrication et leur commercialisation. En France, le décret n°2006-352 du 20 mars 2006 transpose la directive européenne n°2002/46/CE sur les compléments alimentaires commercialisés dans les pays de l'Union Européenne.

Les indications obligatoires sur l'étiquetage des compléments alimentaires sont les suivantes :

- le nom des catégories de nutriments ou substances caractérisant le produit ou une indication relative à la nature de ces nutriments ou substances
- la portion journalière de produit dont la consommation est recommandée
- un avertissement contre le dépassement de la dose journalière indiquée
- une déclaration visant à éviter que les compléments alimentaires ne soient utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié
- un avertissement indiquant que les produits doivent être tenus hors de la portée des enfants.

La plupart de ces compléments alimentaires sont consommés dans le cadre d'une automédication, mais parfois aussi sur les conseils d'un professionnel de santé, médecin ou pharmacien.

Le 29/01/2014, suite au constat d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires au cours de la grossesse, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a saisi l'Institut de veille sanitaire (InVS) afin de disposer d'un bilan des cas déclarés aux Centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) (annexe 1). En effet, des cas d'hypercalcémie néonatale auraient été rapportés, suite à la consommation de certains compléments alimentaires. L'ANSES souhaite avoir un bilan des cas déclarés dans les CAPTV.

Ce travail a été effectué par le groupe de travail Accidents domestiques dus à des agents chimiques du Comité de coordination de toxicovigilance (CCTV). Il visait à décrire les cas d'exposition de femmes enceintes à des compléments alimentaires enregistrés par les CAPTV entre 2009 et 2013.

Matériel et méthodes

Il existe un très grand nombre de compléments alimentaires disponibles sur le marché avec des dénominations commerciales très nombreuses également. De nombreux produits sont, en outre, achetés sur internet ; il est donc très difficile d'obtenir la dénomination exacte du complément alimentaire en cause, ce d'autant que très souvent les emballages ont été jetés par le patient. Le nombre des agents précis créés en BNPC est certainement très inférieur à celui de ceux qui circulent réellement, malgré l'application des CAPTV à implémenter chaque cas avec la précision de l'agent. C'est pourquoi dans un souci d'exhaustivité d'identification des cas d'exposition à des complémentaires alimentaires, il a été décidé de ne faire aucune sélection d'agents a priori. L'ensemble des cas d'exposition de grossesses enregistrés par les 10 CAPTV et 1 CTV français entre 2009 et 2013 a donc été extrait de la base nationale des cas d'intoxication (BNCI). Une lecture systématique de chaque cas d'exposition de femmes enceintes, symptomatiques ou non, a permis de sélectionner les cas impliquant au moins un complément alimentaire parmi les agents associés à l'exposition, toutes imputabilités confondues.

Les cas d'exposition des femmes non enceintes n'ont pas été sélectionnés sur l'extraction initiale.

Ont donc été exclus les cas d'exposition des femmes enceintes exposées à des agents autres que compléments alimentaires, ainsi que les erreurs de codage (cas codé « grossesse » mais concernant un homme).

Les cas inclus ont été décrits de façon détaillée.

L'imputabilité du symptôme par rapport à l'agent a été déterminée avec la méthode de toxicovigilance (version 7.6) mise en annexe 2. Cette classification permet de classer les dossiers en imputabilité non applicable (Ii), imputabilité nulle (I0), imputabilité non exclue (I1), imputabilité possible (I2), imputabilité probable (I3) et imputabilité très probable (I4).

Résultats

Sur la période étudiée, 1 052 cas de grossesse ont été enregistrés dans la BNCI.

Ces cas comportaient entre 1 et 10 agents d'exposition.

Après relecture de chacun des 1 052 cas, un cas concernait un homme, 1 044 cas concernaient des femmes enceintes qui avaient été exposées à d'autres produits que des compléments alimentaires, et 7 cas concernaient des femmes enceintes exposées à au moins un complément alimentaire.

Au total, 7 cas ont été inclus dans l'étude (tableau 1) ; les 1 045 autres cas n'ont pas été retenus.

Tableau 1 : Femmes enceintes exposées à un « complément alimentaire » entre 2009 et 2013, extrait de la BNCI

Dossier (Région)	Âge	Grossesse	SA	Agent	Circonstance	Symptomatologie	Risque (Imputabilité)	Évolution	Commentaires
1 (Nord)	24	NP	14	Sommeil Phyt®	Volontaire autre : automédication	Aucune	Faible E2S1C1L1D1B1 I1 douteux	Guérison	1 comprimé par jour depuis une semaine. Issue de la grossesse inconnue.
2 (Midi-Pyr.)	28	G3/P ?	23	Lero natalience® grossesse allaitement	Péremption	Douleur digestive	Faible E2S1C1L1D1B1 I1 douteux	Guérison	Prescription par gynécologue (posologie non précisée). Le produit est périmé. Consommation depuis 1,5 mois. Les douleurs abdominales sont intermittentes. Issue de la grossesse inconnue.
3 (Ile de F.)	39	G1/P0	36	Nature marine	Effet indésirable	Diarrhée	Faible E2S1C1L1D1B1 I1 douteux	Guérison	4 gélules par jour depuis 10 jours. Le pharmacien a proposé le remplacement du Magne B6® par ce produit. Accouchement eutocique, bébé va bien.
4 (Ile de F.)	37	G1/P0	26	Gynefam XL®	Accidentelle autre	Aucune	Nul E2S1C1L1D1B1 I1 douteux	Guérison	Gélule ouverte mise en bouche (mauvais goût). Patiente a recraché immédiatement. Ingestion faible. Issue de la grossesse inconnue.
Dossier (Région)	Âge	Grossesse	SA	Agent	Circonstance	Symptomatologie	Risque (Imputabilité)	Évolution	Commentaires
5 (Ile de F.)	38	G4/P1	8	Gynefam XL® / Solgar gentle iron fer doux®	Erreur thérapeutique	Asthénie	Faible E1S1C1L1D1B1 I1 douteux	Inconnue	2 fausses couches dans les antécédents, avant la grossesse actuelle. Doute sur une double prise la

									veille. S'interroge car se sent fatiguée. Issue de la grossesse inconnue.
6 (Ile de F.)	35	G2/P1	38	Gestarelle G3 grossesse®	Surdosage	Aucune	Nul E2S1C1L1D1B1 I1 douteux	Inconnue	Double dose de compléments depuis le début de la grossesse. Issue de la grossesse inconnue.
7 (Lorraine)	?	NP	32	Suveal grossesse® fer	Effet indésirable	Diarrhée/vomissement	Modéré E2S1C1L1D1B1 I1 douteux	Inconnue	Médicament pris depuis le début de la grossesse et au changement de boîte (la nouvelle boîte se périmait en fin de mois), début des symptômes. Issue de la grossesse inconnue.

G : gestité, P : parité ; NP : absence d'information ; SA : Semaine d'aménorrhée

Discussion

Les seuls éléments observés par cette analyse sont les suivants : trois cas n'ont eu aucun symptôme. Une patiente a présenté des troubles digestifs qui peuvent être expliqués par un traitement concomitant par le fer. Quand les symptômes existaient, ils étaient bénins et se limitaient à des signes digestifs mineurs. La gravité était toujours faible ou nulle, et l'évolution était toujours favorable quand elle était connue.

Les circonstances d'exposition correspondaient majoritairement à des suspicions d'effets indésirables en l'absence de surdosage ou à des surdosages minimes. Une exposition concernait un produit périmé à dose thérapeutique.

Les doses étaient dans la plupart des cas très peu élevées. Le risque pour la santé était jugé faible ou nul dans les 7 cas.

Le suivi des bébés issus de ces grossesses n'était pas mentionné dans les dossiers. Au vu de ces expositions mineures, un suivi systématique à l'issue de la grossesse n'avait vraisemblablement pas été jugé nécessaire.

Enfin l'imputabilité des symptômes est établie à partir de l'exposition, de la chronologie des symptômes, des éléments objectifs de caractérisation causale, des diagnostics différentiels (qui ne sont jamais recherchés dans ces dossiers pauci-symptomatiques) et des données de la bibliographie (assez pauvre sur ce sujet). De ce fait, les dossiers imputés étaient tous d'imputabilité douteuse/non exclue.



Conclusion

Le faible nombre de cas identifiés dans cette étude ne permet pas de conclure sur les éventuels effets indésirables des compléments alimentaires consommés au cours de la grossesse. Il n'est pas possible, dans le cadre de ce travail, d'émettre un avis sur un éventuel risque, en cas d'exposition des femmes enceintes à des compléments alimentaires.

Il est vraisemblable que les compléments alimentaires soient un motif peu fréquent d'inquiétude pour les femmes enceintes, qui n'appellent donc pas le CAPTV à ce sujet. Il est aussi probable que la notification de ce type de cas aux CAPTV soit sous-effectuée par les services qui les prennent en charge. Seule une incitation à une notification plus systématique des cas d'exposition par des compléments alimentaires, quelle qu'en soit l'imputabilité a priori, est susceptible de mieux identifier et décrire les effets indésirables associés aux compléments alimentaires consommés au cours de la grossesse.

Annexes

ANNEXE 1 : saisine de l'Anses à l'InVS

 <p>anses alimentation, environnement, travail</p> <p>Le Directeur Général</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">Institut de Veille Sanitaire / 3 FEV. 2014 Arrivée D.G.</div>	<p>Madame Françoise WEBER Directrice générale Institut de veille sanitaire 12, rue du Val d'Osne 94415 Saint-Maurice cedex</p>
<p>Direction de l'évaluation des risques</p> <p>Unité d'évaluation des risques liés à la nutrition</p> <p>Mission Nutrivigilance</p>	<p>Objet : Transmission de signalements d'effets indésirables suspectés d'être liés à la consommation de compléments alimentaires au cours de la grossesse</p>	<p>Maisons-Alfort, le 29 JAN. 2014</p>
<p>Dossier suivi par : Gwenn Vo Van-Regnault</p> <p>Ligne directe : 01 49 77 11 76</p> <p>E-mail : gwenn.vovanregnault@anses.fr</p> <p>N. Réf. : 2014-NV-027</p>	<p>Madame la directrice générale,</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">InVS - DGE - 4 FEV. 2014 012-FW-AB-JMT Arrivée</div>
	<p>Dans le cadre du dispositif de nutrivigilance dont l'Agence a la responsabilité, notre attention a été attirée par l'émergence d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires au cours de la grossesse. Conformément à l'article R1323-1 du Code de la santé publique, ces denrées entrent dans le champ de la nutrivigilance.</p>	
	<p>Ce constat d'effets indésirables a conduit l'Agence à s'auto-saisir le 17 décembre 2013 sur les risques relatifs à l'apport, au cours de la grossesse, de vitamines et minéraux présents dans des compléments alimentaires impliqués dans des cas de nutrivigilance.</p>	
	<p>Afin de mener à bien l'expertise et d'être sûr de disposer de l'ensemble des cas remontés dans le cadre des divers dispositifs de vigilance, je vous remercie de bien vouloir m'adresser comme convenu lors du Comité de pilotage de Nutrivigilance du 12 septembre 2013, un bilan des cas déclarés au niveau des centres anti-poisons. Parmi ceux-ci, je vous saurais gré de bien vouloir vous assurer que les cas jugés pertinents ont bien fait l'objet d'une transmission à la nutrivigilance.</p>	
	<p>Afin d'optimiser l'extraction de ces cas, j'ai demandé à la DGCCRF de bien vouloir nous transmettre la liste des produits enregistrés dans sa base de déclarations et susceptibles d'être concernés par cette auto-saisine. Mes équipes ne manqueront pas de vous communiquer cette liste dès qu'elle sera établie.</p>	
	<p>L'Anses envisageant de rendre un avis en octobre 2014, je vous serais obligé de me transmettre ces informations dans les meilleurs délais possibles.</p>	
	<p>En vous remerciant par avance, je vous prie d'agréer, Madame la directrice générale, l'expression de mes sincères salutations.</p>	
	 <p>Marc MORTUREUX</p>	
<p>Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, 27-31 av. du Général Leclerc, F94701 Maisons-Alfort Cedex - Téléphone : + 33 (0)1 49 77 13 50 - Télécopie : + 33 (0)1 49 77 26 26 - www.anses.fr</p>		

Méthode d'imputabilité en toxicovigilance

– Version 7.6 –

L'imputabilité en toxicovigilance est un indicateur probabiliste scalaire de la force du lien existant entre une exposition à un xénobiotique et l'apparition d'un symptôme, d'un syndrome ou d'une maladie. L'indicateur a 6 modalités et 5 niveaux ; on distingue :

- Imputabilité très probable [I₄]
- Imputabilité probable [I₃]
- Imputabilité possible [I₂]
- Imputabilité non exclue [I₁]
- Imputabilité nulle [I₀]
- Imputabilité non applicable [I_i]

Cette évaluation n'est réalisée qu'une fois l'évolution stabilisée et tous les éléments concourant à la qualification des différents facteurs connus.

Les déterminants (ou critères) qui concourent à l'imputabilité sont au nombre de 6

- **L'exposition :** Elle doit être possible [E₁] ou très probable [E₂] c'est-à-dire constatée éventuellement sans certitude métrologique ou analytique. L'imputabilité est nulle si elle n'existe pas [E₀].
- **La symptomatologie :** Elle doit être présente [S₁] et spécifiée. Si ce n'est pas le cas [S₀], l'imputabilité est non applicable. Elle concerne tant des effets cliniques que paracliniques.
- **La chronologie :** La chronologie de l'apparition des symptômes par rapport à l'exposition est déterminée sur une échelle à 3 niveaux. Elle peut être évocatrice [C₂], possible [C₁] ou incompatible [C₀].
- **La présence d'éléments objectifs de caractérisation causale :** Le lien causal est renforcé par des éléments objectifs : tests fiables, dosages du xénobiotique concordant avec le tableau observé.... Elle est évaluée sur une échelle à 3 niveaux : présence d'éléments probants [L₂], absence d'éléments probants [L₁] ou présence d'éléments contraires [L₀].
- **L'existence d'autres hypothèses diagnostiques (diagnostics différentiels) :** L'existence ou non d'une autre hypothèse diagnostique conduisant au tableau considéré doit être prise en compte et influe sur la force du lien causal... Elle est évaluée sur une échelle à 3 niveaux : Aucune autre

hypothèse ne peut être retenue [**D**₂], absence d'éléments probants d'une autre hypothèse diagnostique ou hypothèses autres non formulées [**D**₁] ou une autre hypothèse diagnostique est confirmée [**D**₀].

• **Le lien extrinsèque :**

Il est estimé en fonction des données de la littérature (bibliographie). Ce lien est évalué sur une échelle à 3 niveaux : lien probable [**B**₂], lien possible [**B**₁], jamais décrit [**B**₀].

Définitions détaillées des modalités des déterminants :

• Exposition [E]

Très probable	[E ₂]	Exposition constatée, le cas échéant sans certitude analytique / métrologique.
Possible	[E ₁]	L'exposition est possible mais aucun élément ne l'atteste formellement
Exclue	[E ₀]	Présence d'éléments objectifs permettant d'exclure toute possibilité d'exposition (comprimé in fine retrouvé, etc...)

• Symptomatologie [S]

Présente	[S ₁]	Symptôme/syndrome clinique ou paraclinique observé ou allégué.
Absente	[S ₀]	Aucune symptomatologie n'est observée ou alléguée. L'imputabilité d'une absence de symptôme (probabilité de ne rien observer) n'est pas considérée dans cette version de la méthode.

• Chronologie [C]

Evocatrice	[C ₂]	<p><i>Relation chronologique directe Exposition - Symptômes... C'est à dire :</i></p> <p>Reproduction des effets après une réexposition</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Atteinte survenant durant l'exposition ou dans un délai au plus égal à celui du pic plasmatique attendu</p>
Compatible	[C ₁]	<p>Survenue des symptômes après l'arrêt de l'exposition mais à distance de façon compatible avec la nature des effets</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Persistance des symptômes sans modulation malgré la rythmicité de l'exposition</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Persistance des symptômes après la fin de l'exposition</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Chronologie non précisée</p>
Incompatible	[C ₀]	<p>Survenue des symptômes avant le début de l'exposition</p> <p style="text-align: center;">OU</p>

		Survenue des symptômes trop précocement ou trop tardivement compte tenu de la nature des effets et de leur mécanisme lorsque celui-ci est connu
--	--	---

• **Éléments objectifs de caractérisation causale [L]**

Présence d'éléments probants	[L ₂]	<p>Test diagnostique spécifique ou test thérapeutique spécifique positif : par exemple, test de transformation lymphoblastique positif en cas de suspicion de béryllose</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Concentrations du toxique ou de ses métabolites dans des liquides biologiques ou des tissus à des niveaux pour lesquels des effets semblables à ceux observés sont rapportés</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Donnée métrologique environnementale (atmosphérique ou de surface par exemple) probante associée à l'exposition</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Situation probante par référence à une matrice emploi-exposition disponible</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>En cas d'effet local, topologie évocatrice</p>
Absence d'éléments probants	[L ₁]	<p>Pas de test diagnostique spécifique</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Test diagnostique spécifique non fait</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Concentrations du toxique ou de ses métabolites dans des liquides biologiques ou des tissus non mesurées ou ininterprétables (pas de valeur de référence)</p>
Présence d'éléments contraires	[L ₀]	<p>Test diagnostique spécifique sensible NEGATIF</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Concentrations du toxique ou de ses métabolites dans des liquides biologiques ou des tissus à des niveaux incompatibles avec les effets observés</p>

• **Hypothèses diagnostiques autres (diagnostics différentiels) [D]**

Exclusion	[D ₂]	Les hypothèses diagnostiques tierces ont été étudiées et rejetées
Absence	[D ₁]	Absence de confirmation formelle d'une autre hypothèse diagnostique OU Hypothèses tierces non évoquées
Confirmation	[D ₀]	Une hypothèse diagnostique tierce est retenue

• **Liaison extrinsèque [B]**

Lien probable	[B ₂]	Preuves cliniques ou épidémiologiques suffisantes chez l'homme OU (Preuves suffisantes chez l'animal ET preuve limitée clinique ou épidémiologique chez l'homme)
Lien possible	[B ₁]	Preuves suffisantes chez l'animal
Jamais décrit	[B ₀]	Tableau non encore mentionné publié

Calcul de l'imputabilité : arbre décisionnel v7.6

