

## **AVIS**

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

#### **relatif à la construction d'une méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivi-gilance**

#### **1. RAPPEL DE LA SAISINE**

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail s'est auto-saisie le 25 août 2010 d'une demande d'avis relatif à la construction d'une méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivi-gilance.

#### **2. CONTEXTE**

La loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires (2009-879) du 21 juillet 2009 a confié à l'Anses « la mise en œuvre du système de vigilance sur les nouveaux aliments, les compléments alimentaires, les aliments qui font l'objet d'adjonction de substances à but nutritionnel ou physiologique ainsi que sur les produits destinés à une alimentation particulière ».

La mise en place de la nutrivi-gilance est motivée par la mise sur le marché de plus en plus importante de nouveaux aliments ou nouveaux ingrédients non traditionnels en Europe, la mondialisation des échanges et l'apparition de nouveaux modes de consommation avec une augmentation de la prise de compléments alimentaires ou d'aliments et de boissons enrichis.

L'objectif de ce nouveau dispositif de vigilance sanitaire, intégré dans le dispositif de sécurité sanitaire français, est d'améliorer la sécurité du consommateur en identifiant rapidement les effets indésirables aigus liés à la consommation de ces denrées alimentaires, afin de recommander la mise en place de mesures correctives ou préventives par les décisionnaires.

Le dispositif national de nutrivi-gilance repose sur les professionnels de santé qui déclarent à l'Anses les effets indésirables identifiés au cours de leurs interrogatoires et examens, potentiellement en rapport avec la consommation de compléments alimentaires ou, plus largement, des autres aliments visés par la loi.

Les compléments alimentaires sont définis au niveau communautaire par la directive européenne n°2002/46/CE transposée en droit français par le décret 2006/352 du 20 mars 2006, comme des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité.

Actuellement, la composition et la mise sur le marché des compléments alimentaires sont encadrées par le décret n°2006-352. La réglementation prévoit une liste progressivement établie

des ingrédients pouvant entrer dans la composition des compléments alimentaires. Cette liste est actuellement ciblée sur les vitamines et minéraux au niveau européen et transposée en droit français par l'arrêté du 9 mai 2006 qui reprend la liste positive des vitamines et minéraux pouvant être utilisés dans la fabrication des compléments alimentaires avec leurs doses maximales de consommation.

Dépendants du code de la consommation, la commercialisation des compléments alimentaires ne nécessite pas d'autorisation individuelle préalable à leur mise sur le marché fondée sur l'évaluation d'un dossier industriel par une instance d'expertise. Les compléments alimentaires font l'objet d'une déclaration de mise sur le marché auprès de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour préciser notamment leur composition. L'industriel est responsable de la conformité des mises sur le marché avec les normes en vigueur, de la sécurité et de la non-tromperie du consommateur.

Les nouveaux aliments aussi appelés « novel food » sont définis dans le règlement européen CE n°258/97 actuellement en cours de révision et non applicable aux additifs alimentaires, aux arômes et aux solvants d'extraction. Il s'agit d'aliments ou d'ingrédients dont la consommation était inexistante dans les pays de l'Union européenne avant le 15 mai 1997 et présentant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : une structure moléculaire primaire nouvelle ou délibérément modifiée ; être composés de microorganismes, de champignons ou d'algues ou être isolés à partir de ceux-ci ; être composés de végétaux ou être isolés à partir de végétaux ou d'animaux (à l'exception des pratiques de multiplication ou de reproduction traditionnelles et dont les antécédents sont sûrs) ; résulter d'un procédé de production qui n'est pas couramment utilisé (lorsque ce procédé entraîne des modifications significatives de leur valeur nutritive, de leur métabolisme ou de leur teneur en substances indésirables).

Les « novel food » font l'objet, avant autorisation de mise sur le marché, d'une évaluation des risques par les autorités sanitaires des États membres de l'Union Européenne et d'un arbitrage éventuel au niveau communautaire, après avis de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA).

Les aliments qui font l'objet d'adjonction de substances à but nutritionnel ou physiologique (vitamines, minéraux et autres substances comme des acides aminés ou des extraits de plantes) sont soumis au Règlement européen (CE) 1925/2006.

Les aliments destinés à une alimentation particulière, au sens de l'article 1<sup>er</sup> du décret n° 91-827, sont destinés à l'alimentation des populations ayant des besoins particuliers (nourrissons, personnes présentant une intolérance au gluten, personnes âgées, ...) et doivent ainsi répondre à des critères de composition spécifiques.

A l'instar des autres systèmes de vigilance français et compte tenu de l'importance des conséquences en matière de santé et des décisions industrielles qui en découlent, l'analyse du lien de causalité entre un complément alimentaire ou tout autre aliment concerné par la nutrivigilance et l'effet indésirable déclaré doit être réalisée avec une méthode d'analyse spécifique et objective. Cette méthode dite « méthode d'imputabilité » estime le degré de causalité, d'un ou plusieurs produits dans la survenue de l'effet indésirable déclaré, de manière standardisée, permettant d'éliminer les divergences d'opinion pouvant exister entre plusieurs observateurs.

De telles méthodes sont couramment mises en œuvre en France pour les produits de santé (Bégaud *et al.*, 1985) et pour les produits cosmétiques (Afssaps, 2009).

La méthode d'imputabilité repose sur des critères chronologiques, sémiologiques, et bibliographiques ; le score est établi indépendamment pour chacun des produits auxquels le patient est exposé et tient compte de l'existence d'autres étiologies pouvant expliquer l'effet indésirable observé.

En raison de différences notables avec les produits de santé (absence de bénéfice démontré et d'étude d'innocuité), il est nécessaire de 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.

L'Anses s'est ainsi autosaisie pour construire une méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivigilance.

### 3. METHODE D'EXPERTISE

La construction de la méthode d'imputabilité de nutrivigilance a été effectuée par l'expertise collective du groupe de travail « imputabilité des effets indésirables de nutrivigilance : validation de la méthode », groupe qui s'est réuni à 5 reprises entre le 2 septembre 2010 et le 09 mars 2011. L'avis a été adopté par le CES « Nutrition humaine » réuni le 31 mars 2011.

Après analyse des différentes méthodes d'imputabilité disponibles, celle de pharmacovigilance (Bégaud et al., 1985) a été utilisée comme méthode de référence pour la construction de la méthode d'imputabilité de nutrivigilance selon les arguments suivants :

- les effets indésirables déclarés en nutrivigilance, comme en pharmacovigilance, peuvent être systémiques.
- la construction d'un « score intrinsèque » propre au signalement (chronologie et sémiologie) et indépendant de toute connaissance bibliographique relative au produit potentiellement impliqué dans la survenue d'un effet indésirable, rend la méthode robuste.
- la constitution d'un « score bibliographique d'effet indésirable » pour une substance active, indépendant du « score intrinsèque » du signalement, rend compte à un moment donné, des connaissances bibliographiques sur les données toxicologiques des différents ingrédients et des produits concernés par le dispositif national de nutrivigilance. Bien que l'on dispose de peu de données bibliographiques sur les effets indésirables de ces produits, il existe dans certains cas des revues sur la toxicité des ingrédients (minéraux, plantes, vitamines) entrant dans la composition du produit. Sa séparation du score intrinsèque évite de sous-estimer l'imputabilité du produit dans la survenue d'un effet indésirable en cas d'absence de données bibliographiques sur sa toxicité.

La méthode a été construite par examen de la pertinence des critères et de leur pondération, puis son applicabilité à l'analyse des signalements issus de la base de nutrivigilance par les experts du Groupe de Travail a été étudiée; enfin la concordance inter-juge a été testée en soumettant les mêmes signalements à une analyse indépendante de plusieurs experts.

### 4. ARGUMENTAIRE

La méthode d'imputabilité de nutrivigilance doit permettre d'analyser de manière objective et reproductible le lien de causalité entre un produit visé par le dispositif national de nutrivigilance et l'effet indésirable porté à la connaissance de l'Anses, puis de le classer en cinq niveaux d'imputabilité.

Elle est destinée à être appliquée par la cellule de nutrivigilance de l'Anses et les experts mandatés par l'Agence pour l'analyse des déclarations d'effets indésirables de nutrivigilance. Elle est également portée à la connaissance des autorités compétentes, des professionnels de santé, des industriels et rendue publique.

Comme pour toutes les méthodes d'imputabilité (Bégaud *et al.*, 1985; Danan, 2003; Benahmed *et al.*, 2005; Montastruc *et al.*, 2005; Afssaps, 2009), sa mise en œuvre pour une observation :

- n'est possible qu'après l'obtention auprès du déclarant d'un minimum d'informations concernant notamment l'état de santé du patient, le produit et l'effet indésirable déclaré ;
- doit être établie indépendamment pour chaque produit alimentaire et autre(s) produit(s) potentiellement toxique(s) au(x)quel(s) la personne a été exposée (dont les médicaments) avant la survenue de l'effet indésirable ;

- peut requérir une expertise médicale spécialisée, toujours conseillée devant une observation complexe, ou en cas de conséquences jugées comme graves pour la santé de l'utilisateur.

La méthode d'imputabilité de nutrivigilance repose sur la combinaison de 2 scores, l'un chronologique et l'autre sémiologique, permettant d'établir au final un score intrinsèque d'imputabilité qui comprend 5 niveaux de relation causale : exclu, douteux, possible, vraisemblable et très vraisemblable.

Pour chaque produit ainsi examiné, il est établi un « score bibliographique d'effet indésirable » dépendant de la composition du produit. Il est fondé sur les connaissances scientifiques ou médicales préalables, relatives aux effets indésirables du produit suspecté et de ses composés. Le score intrinsèque et le score bibliographique d'effet indésirable sont indépendants l'un de l'autre.

#### 4.1. Le score intrinsèque :

##### 4.1.1. Le score chronologique

Le score chronologique concerne le délai d'apparition de l'effet indésirable, l'évolution de l'effet indésirable et sa réapparition lors de la réintroduction du produit. **C'est le seul critère de la méthode qui peut conduire à exclure la responsabilité d'un produit dans la survenue de l'effet indésirable déclaré**, lorsque le délai d'apparition de l'effet est incompatible avec la prise du produit.

**Le délai d'apparition** de l'effet indésirable déclaré par rapport à la consommation du produit peut être classé selon trois niveaux :

- **Compatible**, lorsque l'effet indésirable déclaré survient dans un délai d'apparition compatible avec les critères chronologiques d'apparition d'un tel effet rapportés dans la littérature ;
- **Inconnu ou peu compatible**, lorsque l'effet indésirable déclaré survient dans un délai inconnu ou après le délai d'apparition considéré comme compatible dans la littérature pour un tel effet et avant le doublement de ce délai ;
- **Incompatible**, lorsque l'effet indésirable déclaré survient avant la prise du produit alimentaire ou hors délai admissible, en fonction des connaissances sur le mode d'installation de la symptomatologie : que la survenue de l'effet indésirable soit trop rapproché de la première prise du produit ou après un délai deux fois supérieur au délai d'apparition classiquement admis par les spécialistes.

**L'évolution** de l'effet indésirable peut être classée selon trois niveaux :

- **Evolution suggestive**, lorsque l'effet indésirable régresse ou évolue de façon typique après l'arrêt du produit et sans traitement symptomatique réputé efficace.
- **Evolution non suggestive**, lorsque :
  - l'effet indésirable ne régresse pas avec l'arrêt du produit, avec ou sans traitement symptomatique réputé efficace, alors qu'il s'agit de symptômes classiquement réversibles ;
  - ou, l'effet indésirable régresse significativement, sans arrêt du produit et sans traitement symptomatique réputé efficace.
- **Evolution non interprétable ou non concluante** pour toutes les autres situations ou lorsqu'il n'y a pas d'information disponible sur l'évolution de l'effet indésirable et/ou sur l'arrêt de la consommation du produit.

L'apparition de l'effet indésirable lors **d'une réintroduction** fortuite du produit est une information importante ; la réintroduction d'un produit est qualifiée de :

- **Positive**, si l'effet indésirable réapparaît avec la réintroduction du produit ;
- **Négative** si l'effet indésirable ne réapparaît pas avec la réintroduction du produit.

Les informations concernant le délai d'apparition, l'évolution de l'effet et la réintroduction sont combinées pour établir le score chronologique comme décrit en Figure 1.

L'incompatibilité du délai d'apparition est le seul critère de la méthode d'imputabilité qui permet d'exclure la responsabilité d'un produit dans la survenue de l'effet indésirable.

Dans le cadre des déclarations de nutrivigilance, l'information concernant les dates de première prise du produit et de fin de consommation peut ne pas être fiable. Au contraire, l'occurrence de l'effet indésirable déclaré lors d'une réintroduction du produit est un élément objectif fiable et est donc un critère de poids. Ainsi, une réintroduction positive du produit permet d'augmenter d'un niveau le score chronologique ; à l'inverse, une réintroduction négative diminue d'un niveau le score chronologique, sans toutefois conduire à exclure la responsabilité d'un produit dans la survenue de l'effet indésirable déclaré. En cas d'absence de réintroduction du produit, le score obtenu à l'issue des étapes 1 et 2 est conservé.

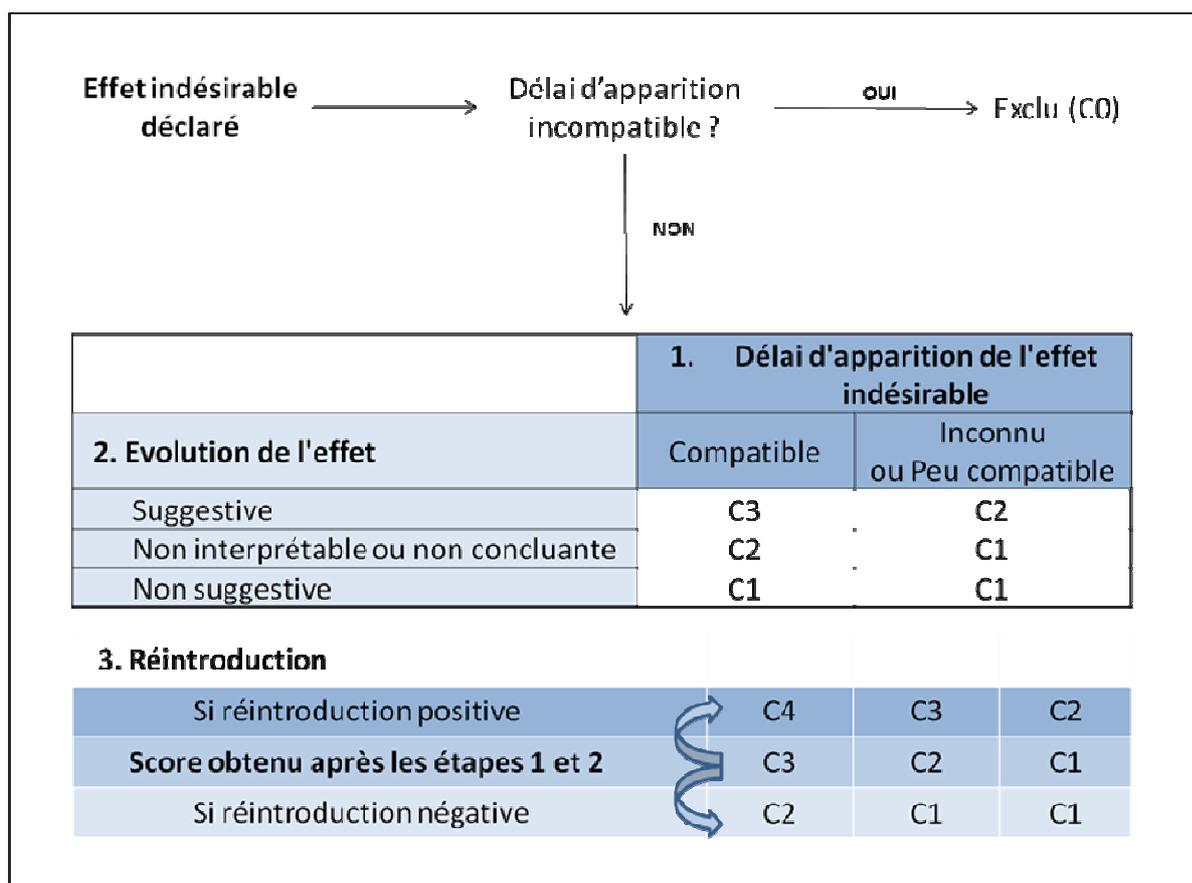


Figure 1 : Méthode de détermination du score chronologique

#### 4.1.2. Le score sémiologique

Le score sémiologique est établi après avoir fait le diagnostic différentiel de l'effet observé et indépendamment de toute connaissance bibliographique sur l'effet du produit ou ses ingrédients. Il est dépendant de la présence d'autres causes potentiellement responsables de la survenue de l'effet indésirable (médicamenteuse ou non médicamenteuse) et des examens paracliniques mis en œuvre pour caractériser la nature de l'effet indésirable déclaré.

Le score sémiologique sera déterminé selon le tableau I.

Tableau I : Tableau de détermination du score sémiologique

Score sémiologique	
Autre étiologie démontrée / très probable	S0
Autre étiologie possible ou probable	S1
Autre étiologie hypothétique	S2
Absence d'autre étiologie	S3

#### 4.1.3. Détermination du score intrinsèque

Le score intrinsèque résulte de la combinaison du score chronologique et du score sémiologique. Il est déterminé selon le tableau II et permet de déterminer les cinq niveaux d'imputabilité intrinsèque :

- I0 : Exclu
- I1 : Douteux
- I2 : Possible
- I3 : Vraisemblable
- I4 : Très vraisemblable

Tableau II : Tableau de détermination du score intrinsèque

Score intrinsèque	Score sémiologique			
	S0	S1	S2	S3
Score chronologique				
C0	I0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I2	I3
C3	I2	I3	I3	I4
C4	I3	I3	I4	I4

#### 4.2. Le score bibliographique d'effet indésirable

Le « score bibliographique d'effet indésirable » est variable dans le temps et rend compte à un instant donné des connaissances scientifiques (dont celles qui permettent de juger de la plausibilité mécanistique) ou médicales sur les effets indésirables rapportés pour un produit et/ou ses composants. Le « score bibliographique d'effet indésirable » est propre à chaque substance ou ingrédient que contient le produit alimentaire concerné par le dispositif national de nutrivigilance. Il est déterminé selon le tableau III.

Tableau III : Tableau de détermination du « score bibliographique d'effet indésirable »

Score bibliographique d'effet indésirable	
Effet jamais rapporté	B0
Effet rapporté : - dans de rares publications scientifiques (cas clinique, étude ou essais présentant des biais) - ou par des informations émanant d'agences sanitaires compétentes	B1
Effet rapporté : - dans la littérature scientifique par des études bien conduites - ou dans des rapports émanant d'agences sanitaires compétentes	B2
Effet notoire (résultats méthodologiquement robustes, méta-analyse)	B3

#### 5. CONCLUSION

En conclusion, la méthode d'imputabilité présentée dans cet avis sera appliquée à l'analyse de tout effet indésirable reçu par l'Anses dans le cadre du dispositif national de nutrivigilance. Les scores d'imputabilités, intrinsèque et bibliographique, sont des critères objectifs d'analyse de la responsabilité d'un produit concerné par le dispositif de nutrivigilance dans la survenue d'un effet indésirable chez un individu. Ces scores pourront être portés à la connaissance des industriels, ministères de tutelles, professionnels de santé et consommateurs lors de la publication d'avis concernant la toxicité potentielle d'un produit ou d'une substance.

**Le directeur général**

**Marc MORTUREUX**

#### MOTS-CLES

**Mots clés :** nutrivigilance, imputabilité, effet indésirable, compléments alimentaires

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Afssaps (2009) Imputabilité des effets indésirables liés aux produits cosmétiques. 9pp.
- Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J & Lagier G (1985) Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* **40**, 111-118.
- Benahmed S, Picot MC, Dumas F & Demoly P (2005) Accuracy of a pharmacovigilance algorithm in diagnosing drug hypersensitivity reactions. *Archives of internal medicine* **165**, 1500.
- Danan G (2003) Atteintes hépatiques aiguës médicamenteuses. *Gastroenterol Clin Biol* **27**, B21-B25.
- Montastruc J, Bagheri H, Lacroix I, Olivier P, Durrieu G, Damase-Michel C & Lapeyre-Mestre M (2005) New methods for studying drug associated risk: experience of the Toulouse Regional Pharmacovigilance Center. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine* **189**, 493.