

Avis de l'Anses relatif à l'actualisation de la méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivi-gilance

Pascal Crenn, Catherine Atlan, Alain Boissonnas, Patricia Boltz, Nicolas Danel Buhl, Michel Gerson, Raymond Jian, Pascal Plan, Jean-Marie Renaudin, Philippe Scherer, et al.

► **To cite this version:**

Pascal Crenn, Catherine Atlan, Alain Boissonnas, Patricia Boltz, Nicolas Danel Buhl, et al.. Avis de l'Anses relatif à l'actualisation de la méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivi-gilance. [Autre] Saisine n°2018-SA-0026, ANSES. 2019, 15 p. anses-02149825

HAL Id: anses-02149825

<https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/anses-02149825>

Submitted on 6 Jun 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 18 avril 2019

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

relatif à « l'actualisation de la méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivigilance »

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses s'est autosaisie le 12 février 2018 afin d'actualiser la méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivigilance.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

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 ».

L'objectif de ce 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 nutrivigilance repose sur les professionnels de santé (notamment les médecins et les pharmaciens), les fabricants ou distributeurs et les particuliers qui déclarent à l'Anses¹ les effets indésirables² potentiellement en rapport avec la consommation de compléments alimentaires ou, plus largement, des autres aliments visés par la loi.

¹ Directement sur le site de l'Anses (www.anses.fr) ou par l'intermédiaire du portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé (<https://signalement.social-sante.gouv.fr>)

² Conformément à l'article R1323-3 du code de la santé publique, « on entend par effet indésirable une réaction nocive se produisant dans les conditions normales d'emploi d'une denrée alimentaire chez l'homme ou résultant d'une utilisation

Les nouveaux aliments sont définis dans le règlement européen (CE) n°2015/2283. Il s'agit d'aliments ou d'ingrédients dont la consommation était négligeable dans les pays de l'Union européenne avant le 15 mai 1997 et présentant notamment une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : une structure moléculaire primaire nouvelle ou délibérément modifiée ; être composés de microorganismes, de champignons, d'algues, de végétaux, d'animaux, de matériaux d'origine minérale ou être isolés à partir de ceux-ci ; 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 nouveaux aliments font l'objet, avant autorisation de mise sur le marché, d'une évaluation des risques par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA).

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 ».

La composition et la mise sur le marché des compléments alimentaires sont encadrées par le décret n°2006/352. Des listes positives d'ingrédients pouvant rentrer dans la composition des compléments alimentaires ont ainsi été établies pour les vitamines et minéraux (arrêté du 9 mai 2006), les substances à but nutritionnel ou physiologique (arrêté du 26 septembre 2016) et les plantes et les préparations de plantes (arrêté du 24 juin 2014). Dépendant du code de la consommation, la commercialisation des compléments alimentaires ne nécessite pas d'autorisation individuelle préalable à leur mise sur le marché mais fait 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 produits mis sur le marché avec les normes en vigueur, de la sécurité et de la non-tromperie du consommateur.

Les aliments faisant 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) n°1925/2006.

Les denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière sont couvertes par le règlement européen (UE) n°609/2013. Elles concernent les préparations 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 le contrôle du poids.

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 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 » estime le degré de causalité, d'un ou de 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 médicaments (Arimone *et al.* 2011, Bégaud *et al.* 1985, Montastruc *et al.* 2005), les produits cosmétiques (Afssaps 2009) ou les xénobiotiques en cas d'intoxication (CCTv 2015)

En raison de différences notables avec les médicaments (absence de bénéfice démontré et d'étude d'innocuité), l'Anses s'était auto-saisie le 25 août 2010 pour construire une méthode

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 ».

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 méthode d'imputabilité a été publiée le 11 mai 2011 (Anses 2011).

Depuis 2011, cette 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.

Dans ce contexte, l'Anses s'est auto-saisie le 12 février 2018 afin d'actualiser la méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivigilance en prenant en compte les évolutions proposées par le groupe de travail depuis 2011.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine ». L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail « Nutrivigilance ». Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Ils ont été adoptés par le CES « Nutrition humaine » réuni le 10 janvier 2019.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

Un test de concordance inter-évaluateurs a été effectué sur une première version de la méthode d'imputabilité actualisée. Ce test a impliqué 10 évaluateurs (6 médecins maîtrisant la méthode d'imputabilité et 4 médecins novices en matière d'imputabilité) qui ont analysé chacun les 30 mêmes dossiers. Certains dossiers impliquant plusieurs produits, le nombre d'imputabilités analysées était de 37 par évaluateur. Ces dossiers ont été sélectionnés afin de couvrir un nombre important de spécialités et de situations particulières susceptibles d'être rencontrées en nutrivigilance. La concordance a été mesurée par le Kappa de Fleiss (Fleiss 1971). Les résultats de ce test ont permis d'affiner et de clarifier la méthode d'imputabilité en analysant les points de discordance identifiés.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT ET DU CES

La méthode d'imputabilité de nutrivigilance doit permettre d'évaluer de manière objective et reproductible la relation de causalité entre un produit visé par le dispositif national de nutrivigilance et l'effet indésirable porté à la connaissance de l'Anses.

Elle est destinée à être appliquée par la mission 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.

La méthode d'imputabilité de nutrivigilance permet de déterminer un score d'imputabilité intrinsèque et un score d'imputabilité extrinsèque.

Le **score d'imputabilité intrinsèque** repose sur la combinaison de deux scores, l'un chronologique et l'autre étiologique. Le score d'imputabilité intrinsèque comprend cinq niveaux de relation causale : exclu, douteux, possible, vraisemblable et très vraisemblable.

Le **score d'imputabilité extrinsèque** se base sur les connaissances disponibles dans la littérature scientifique relatives aux effets indésirables de chaque ingrédient des produits analysés. Le score d'imputabilité extrinsèque comprend trois niveaux selon la qualité de la démonstration scientifique de la relation de cause à effet entre un ingrédient et un effet indésirable (non documenté, peu documenté, bien documenté).

Le score d'imputabilité intrinsèque et le score d'imputabilité extrinsèque d'effet indésirable sont indépendants l'un de l'autre.

La mise en œuvre de cette méthode :

- n'est possible que si le déclarant fournit les informations indispensables concernant le consommateur (c.-à-d. sexe, âge), le ou les produits (c.-à-d. nom, dates de consommation) et le ou les effets indésirables déclarés (c.-à-d. description, date ou délai de survenue) ;
- est d'autant plus pertinente que les informations concernant le cas sont détaillées : quantité et fréquence de consommation, antécédents du consommateur, traitements en cours, description objective et quantifiée des effets indésirables, bilan médical ou biologique, évolution des effets indésirables et leurs traitements (par automédication ou sur prescription médicale) ;
- requiert une expertise médicale spécialisée.

3.1 Le score d'imputabilité intrinsèque

Le score d'imputabilité intrinsèque :

- doit être établi indépendamment pour chaque produit consommé visé par le dispositif de nutrivigilance ;
- doit être établi séparément pour chaque symptôme ou syndrome si un produit est suspecté d'avoir induit plusieurs effets.

La composition du produit ne doit pas être prise en compte dans la détermination du score d'imputabilité intrinsèque. En effet :

- des incertitudes sont possibles sur la composition réelle des compléments alimentaires ;
- les études disponibles sur la cinétique, les mécanismes d'action de nombreux ingrédients et leurs interactions mutuelles ou avec d'autres denrées alimentaires ou médicaments sont insuffisantes ;
- la présence d'ingrédients possédant des effets indésirables notoires peut conduire à sous-estimer la responsabilité d'autres ingrédients.

Le score d'imputabilité intrinsèque repose sur la combinaison d'un **score chronologique** et d'un **score étiologique**.

3.1.1 Le score chronologique

Le score chronologique concerne le délai d'apparition de l'effet indésirable, son évolution et sa réapparition lors de la réintroduction du produit.

3.1.1.1 Délai d'apparition

S'il n'y a pas d'information sur le délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à la période de consommation du produit (délai inconnu), le score chronologique et, par conséquent, le score intrinsèque ne peuvent être estimés.

Le délai d'apparition de l'effet indésirable déclaré peut-être :

- **Incompatible**, lorsque l'effet indésirable survient soit avant la prise du produit alimentaire, soit en-dehors du délai attendu (c-à-d. que le délai est trop court ou trop long entre la première prise du produit et l'apparition de l'effet indésirable). Lorsque le délai est incompatible, les autres critères chronologiques et étiologiques ne sont pas évalués et le score d'imputabilité intrinsèque est fixé à I0 (exclu).
- Si le délai n'est **pas incompatible**, il peut être :
 - **Compatible**, lorsque l'effet indésirable survient dans un délai attendu pour l'apparition d'un tel effet suite à l'ingestion ou à l'augmentation de la dose ingérée d'un agent causal ;
 - **Potentiellement compatible**, lorsque l'effet indésirable survient dans un délai atypique mais néanmoins possible pour l'effet considéré.

Cas particuliers des dosages biologiques :

Dans le cas où des perturbations biologiques sont constatées lors d'un bilan réalisé dans un délai connu après le début de la consommation du produit mais sans qu'un bilan antérieur au début de la consommation ne soit disponible :

- si la perturbation biologique est susceptible d'être liée aux symptômes motivant le bilan, le délai est considéré compatible ;
- si la perturbation biologique est découverte fortuitement chez un sujet asymptomatique : le délai, étant incertain, est considéré peu compatible.

3.1.1.2 Evolution de l'effet

L'évolution de l'effet indésirable peut être :

- **Suggestive**, lorsque l'effet indésirable régresse ou évolue de façon typique après l'arrêt ou la diminution de la dose du produit, sans traitement³ symptomatique réputé efficace.
 - **Cas particulier des effets indésirables potentiellement létaux** (ex. choc anaphylactique, fibrillation ventriculaire, troubles de conduction auriculo-ventriculaire...) : le fait qu'un traitement d'urgence ait été administré ne doit pas

³ Par traitement, on entend toute décision conduisant soit à une prise médicamenteuse, soit à un traitement non médicamenteux (incluant le jeûne).

conduire à diminuer le score d'imputabilité du cas considéré. L'évolution est alors qualifiée par défaut de suggestive.

- **Cas particulier des effets indésirables irréversibles** (dont le **décès** quand il est la conséquence directe de l'effet indésirable déclaré) : la réversibilité de l'effet ne peut pas être évaluée. L'évolution est qualifiée de suggestive afin de laisser possible l'obtention d'un score intrinsèque très vraisemblable (I4).
- **Non suggestive**, lorsque :
 - l'effet indésirable ne régresse pas ou régresse hors du délai attendu après l'arrêt du produit, avec ou sans traitement symptomatique réputé efficace, alors qu'il s'agit de symptômes généralement réversibles ;
 - l'effet indésirable régresse significativement, sans arrêt du produit et sans traitement symptomatique réputé efficace.
- **Non interprétable** pour toutes les autres situations incluant celles où :
 - l'effet indésirable régresse après l'arrêt du produit et avec un traitement réputé efficace ;
 - 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.

3.1.1.3 Réintroduction du produit

Une réintroduction est la reprise du produit suspecté⁴ par la même voie (orale ou entérale)⁵, alors que l'effet indésirable susceptible d'être lié à la précédente prise a disparu. Si l'effet indésirable est transitoire et régresse en quelques heures avant la prise suivante du produit, cette dernière constitue une réintroduction, même si elle correspond au schéma de consommation recommandé.

La réintroduction d'un produit est qualifiée de :

- **R(+)** : **positive**, si le même effet indésirable réapparaît avec la réintroduction du produit quelle que soit la dose (exception faite des cas d'anaphylaxie qui sont considérés comme une réintroduction positive même si le tableau clinique varie d'une exposition à l'autre) ;
- **R(-)** : **négative**, si l'effet indésirable ne réapparaît pas avec la réintroduction du produit à une dose identique ou supérieure ;
- **R(0)** : **absente** si le produit n'a pas été re-consommé ;
ou non concluante, s'il n'y a pas eu de récurrence de l'effet après reprise de la consommation à une dose plus faible ou s'il n'y a pas d'information concernant la réapparition de l'effet suite à la réintroduction du produit

Cas particulier des effets congénitaux :

Lorsqu'une femme enceinte consomme un produit pendant une première grossesse et que ce produit est suspecté d'exercer des effets indésirables sur le fœtus, la reprise de ce produit lors d'une grossesse suivante sera considérée comme une réintroduction.

⁴ Même fabricant, même composition étiquetée.

⁵ Les tests allergologiques tels que le prick-test ou le patch-test ne sont pas considérés comme des réintroductions, même s'ils sont pratiqués avec le produit suspecté d'avoir déclenché l'effet indésirable par voie orale.

3.1.1.4 Détermination du score chronologique

Les informations concernant le délai d'apparition, l'évolution de l'effet et la réintroduction sont combinées pour établir le score chronologique, s'échelonnant de C0 (nul) à C4 (élevé), comme décrit dans le tableau 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.

L'occurrence de l'effet indésirable lors d'une réintroduction du produit est un élément fort dans l'inférence causale et il constitue donc un critère prépondérant. Ainsi, une réintroduction positive (R+) du produit permet d'augmenter d'un niveau le score chronologique ; à l'inverse, une réintroduction négative (R-) 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 (R0), le score obtenu en fonction du délai et de l'évolution est conservé.

Tableau 1 : détermination du score chronologique

		DELAI D'APPARITION DE L'EFFET INDESIRABLE						
		Incompatible			Non incompatible			
		Compatible			Potentiellement compatible			
EVOLUTION DE L'EFFET	C0	REINTRODUCTION						
		R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
		Suggestive	C4	C3	C2	C3	C2	C1
		Non interprétable	C3	C2	C1	C2	C1	C1
		Non suggestive	C2	C1	C1	C2	C1	C0

3.1.2 Le score étiologique

Le score étiologique est uniquement dépendant des informations disponibles sur les autres causes potentiellement responsables de la survenue de l'effet indésirable. Le score étiologique est déterminé selon le tableau 2 et s'échelonne de E0 (faible) à E3 (élevé).

Trois éléments sont pris en compte :

- l'enquête **étiologique**⁶ réalisée ;
- l'existence de **facteur(s) de risque ou de comorbidité(s)**⁷, en considérant qu'un produit a plus de probabilité de causer un effet indésirable chez un sujet présentant un facteur de risque ou une comorbidité. Cet élément conduit à un score étiologique E2 au lieu de

⁶ Sont exclus les examens à visée de diagnostic positif

⁷ Exemple : une hypercholestérolémie et un tabagisme sont des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral ; une maladie de Crohn est un facteur de risque de douleurs abdominales ; une activité physique intense est un facteur de risque de rhabdomyolyse ; etc.

E1 lorsqu'aucune enquête étiologique n'a été pratiquée; dans tous les autres cas, l'existence d'un facteur de risque n'a pas d'influence sur le score étiologique ;

- **une possibilité d'interaction** avec :

- une **substance** (médicament, alcool, drogue...) **connue pour induire l'effet indésirable et dont la prise a été débutée avant** celle du produit évalué sans causer l'effet indésirable⁸ ;
- un **médicament pris pour traiter une pathologie en relation avec l'effet indésirable** et dont l'efficacité a pu être diminuée par le produit évalué entraînant la réapparition de symptômes⁹.

Comme pour les facteurs de risques ou les comorbidités, la suspicion d'une interaction conduit à un score étiologique E2 au lieu de E1 lorsqu'aucune autre cause n'a été recherchée ; dans tous les autres cas, la possibilité d'interaction n'a pas d'influence sur le score étiologique.

Tableau 2 : Score étiologique

RESULTAT DE L'ENQUETE ETIOLOGIQUE	
Une autre cause a été identifiée ¹⁰	E0
Enquête étiologique non réalisée ¹¹	E1 (ou E2) ¹²
Enquête étiologique incomplète avec des causes fréquentes non explorées ¹³	E2
Enquête étiologique complète : Toutes les causes fréquentes ont été écartées Ou le produit évalué a été formellement incriminé ¹⁴	E3

Remarque : les circonstances qui conduisent à un score étiologique E0 (exemple : hépatite virale confirmée biologiquement) ne permettent pas néanmoins d'exclure formellement la co-responsabilité du produit évalué (par une hépatotoxicité propre par exemple). La part de responsabilité éventuelle du produit évalué est prise en compte dans le score d'imputabilité final par la composante chronologique.

⁸ Exemple : personne utilisant régulièrement, sans effet indésirable, du paracétamol et chez qui l'introduction d'un complément alimentaire conduit à une hépatotoxicité

⁹ Exemple : personne sous traitement antiépileptique bien équilibré, présentant une crise d'épilepsie suite à la consommation d'un complément alimentaire

¹⁰ Exemple : maladie infectieuse confirmée, substance autre que le produit évalué (médicament, alcool, drogue...) connu pour induire l'effet indésirable (de façon aléatoire ou dont la prise est débutée dans un délai compatible avec l'apparition de l'effet indésirable)

¹¹ Incluant les cas pour lesquels aucune recherche étiologique n'est justifiée (notamment des symptômes subjectifs ou fugaces) et les effets indésirables réputés de cause inconnue

¹² Dans le cas où l'enquête étiologique est non réalisée (E1) mais qu'un ou plusieurs facteurs de risque ou comorbidité susceptibles d'avoir favorisé l'apparition de l'effet indésirable sont identifiés, ou qu'une interaction avec une substance est suspectée, le score étiologique est fixé à E2

¹³ Ou pour lesquelles le détail des résultats d'examens n'est pas rapporté

¹⁴ Exemple : test allergologique adapté positif avec le produit évalué

3.1.3 Détermination du score d'imputabilité intrinsèque

Le score d'imputabilité intrinsèque résulte de la combinaison du score chronologique et du score étiologique. Il est déterminé selon le tableau 3 et permet de déterminer les cinq niveaux d'imputabilité intrinsèque :

- I0 : Exclue
- I1 : Douteuse
- I2 : Possible
- I3 : Vraisemblable
- I4 : Très vraisemblable

Tableau 3 : détermination du score d'imputabilité intrinsèque

SCORE INTRINSEQUE	Score étiologique			
Score chronologique	E0	E1	E2	E3
C0	I0			
C1	I1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I2	I3
C3	I2	I3	I3	I4
C4	I3	I3	I4	I4

3.2 Le score d'imputabilité extrinsèque

Le score d'imputabilité extrinsèque évalue la qualité de la démonstration scientifique de la relation de cause à effet entre un ingrédient et un effet indésirable. Il est établi selon les données de la littérature, à une date donnée. Il est déterminé selon le tableau 4.

Tableau 4 : Tableau de détermination du score d'imputabilité extrinsèque d'effet indésirable

<p>Bien documenté : Etude(s) clinique(s) ou épidémiologique(s) (interventionnelle ou observationnelle) Cas clinique(s) isolé(s) étayé(s) par des données physiopathologiques</p>	B2
<p>Peu documenté : Cas clinique(s) isolé(s) non étayé(s) par des données physiopathologiques Etude expérimentale chez l'animal</p>	B1
<p>Non documenté : Ni cas clinique, ni étude clinique ou animale¹⁵</p>	B0

¹⁵ études *in vitro* non prises en compte

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte la méthode d'imputabilité de nutrivigilance proposée par le groupe de travail « Nutrivigilance » et validée par le comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine ».

Cette actualisation de la méthode publiée en 2011 prend en compte les évolutions proposées par le groupe de travail « Nutrivigilance » au fur et à mesure de son application et les observations issues d'un test de concordance inter-évaluateurs. Cette actualisation se traduit notamment par :

- l'ajout de précisions sur les conditions de mise en œuvre de la méthode, mettant notamment en évidence les informations minimales nécessaires pour pouvoir appliquer la méthode et la nécessité d'une expertise médicale spécialisée ;
- une définition plus discriminante des composants du score d'imputabilité intrinsèque avec des exemples illustrant les différentes situations (enquête étiologique, facteurs de risques, interactions) et une description détaillée des cas particuliers (dosages biologiques, effets indésirables irréversibles ou potentiellement létaux, effets congénitaux);
- une nouvelle définition des niveaux du score d'imputabilité extrinsèque prenant notamment en compte l'existence, ou non, de données physiopathologiques.

La méthode d'imputabilité présentée dans cet avis 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 précise chaque composant de la méthode afin d'en améliorer la répétabilité. Elle souligne par ailleurs la nécessité de prendre en compte les risques d'interactions avec les autres substances consommées, en particulier les médicaments.

Cette méthode d'imputabilité est systématiquement appliquée à l'analyse des déclarations d'effets indésirables suffisamment documentées reçues par l'Anses dans le cadre du dispositif de nutrivigilance. Pour chacune de ces déclarations, une expertise collective est réalisée et validée par le groupe de travail « Nutrivigilance ».

A l'issue de cette expertise, l'Anses informe les autorités publiques et les fabricants des résultats de l'analyse des signalements ; pour les scores d'imputabilité les plus élevés, elle diffuse largement l'information. Enfin, au vu des déclarations et de l'ensemble des résultats, elle fixe ses priorités en termes d'expertise en évaluation des risques sanitaires liés à la consommation des produits ou ingrédients impliqués dans ces déclarations.

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

Effet indésirable, imputabilité, nutrivigilance, complément alimentaire.

Adverse effect, causality assessment, nutrivigilance, food supplement.

BIBLIOGRAPHIE

Afssaps. 2009. "Imputabilité des effets indésirables liés aux produits cosmétiques." :9 pp.

Anses. 2011. "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 nutrivigilance. (saisine 2010-SA-0195)." Maisons-Alfort, Fr: Anses, 8 p.

Arimone, Y., I. Bidault, J. P. Dutertre, M. Gérardin, C. Guy, F. Haramburu, D. Hillaire-Buys, C. Meglio, C. Penfornis, H. Théophile, et M. B. Valnet-Rabier. 2011. "Update of the french drug reaction assessment method." *Thérapie* 66 (6):517-525. doi: 10.2515/therapie/2011073.

Bégaud, B., J. C. Evreux, J. Jouglard, et G. Lagier. 1985. "Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France." *Thérapie* 40 (2):111-118.

CCTv. 2015. "Comité de coordination de la toxicovigilance. Méthode d'imputabilité en toxicovigilance - version 7.6 - https://tv.toxalert.fr/v7.6/Notice_methode_imputabilite_v7.6.pdf."

Fleiss, J. L. 1971. "Measuring nominal scale agreement among many raters." *Psychological Bulletin* 76 (5):378-382. doi: 10.1037/h0031619.

Montastruc, J. L., H. Bagheri, I. Lacroix, P. Olivier, G. Durrieu, C. Damase-Michel, M. Lapeyre-Mestre, J. P. Giroud, P. Delaveau, L. Douste-Blazy, R. Nordmann, M. Bourel, D. Sraer, J. F. Bach, M. Huguier, J. L. Imbs, et P. Queneau. 2005. "New methods for studying drug associated risk: Experience of the Toulouse Regional Pharmacovigilance Center." *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 189 (3):493-505.

ANNEXE 1

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GRUPE DE TRAVAIL « NUTRIVIGILANCE »

- GT « Nutrivigilance » 2015-2018

Président

M. Alexandre MACIUK – MCU (Université Paris-Sud) – Spécialité : pharmacognosie

Membres

Mme Catherine ATLAN – MCU-PH (Centre hospitalier de Luxembourg) – Spécialités : maladies métaboliques, nutrition et endocrinologie

M. Alain BOISSONNAS – PU-PH retraité (Hôpital Universitaire Paris Sud) – Spécialité : médecine générale

Mme Sabrina BOUTEFNOUCHET – MCU (Université Paris-Descartes) – Spécialité : pharmacognosie

M. Pierre CHAMPY – PU (Université Paris-Sud) – Spécialité : pharmacognosie

M. Pascal CRENN – PU-PH (Hôpital Raymond Poincaré) – Spécialité : hépato-gastro-entérologie

M. Thierry HENNEBELLE – PU (Université de Lille II) – Spécialité : pharmacognosie

Mme Raphaële LE GARREC – MCU (Université de Bretagne occidentale) – Spécialité : toxicologie

M. Jean-Marie RENAUDIN – PH (Centre hospitalier Emile Durkheim) – Spécialité : allergologie

Mme Dominique Angèle VUITTON – PU-PH retraitée (Université de Franche Comté) – Spécialités : allergologie, hépato-gastro-entérologie

M. Bernard WENIGER – MCU retraité (Université de Strasbourg) – Spécialité : pharmacognosie

M. Jean-Fabien ZAZZO – PH retraité (Hôpital Antoine Béchère) – Spécialités : médecine générale, anesthésie-réanimation, nutrition

- GT « Nutrivigilance » 2018-2021

Président

M. Pascal CRENN – PU-PH (Hôpital Raymond Poincaré) – Spécialité : hépato-gastro-entérologie

Membres

Mme Catherine ATLAN – MCU-PH (Centre hospitalier de Luxembourg) – Spécialités : maladies métaboliques, nutrition et endocrinologie

M. Alain BOISSONNAS – Retraité, PU-PH (Hôpital Universitaire Paris Sud) – Spécialité : médecine générale

Mme Patricia BOLTZ – PH (Centre antipoison et de toxicovigilance du CHRU de Nancy) – Spécialité : toxicologie clinique, toxicovigilance

M. Nicolas DANEL BUHL – Médecin nutritionniste (GHT de l'Artois) – Spécialité : nutrition

M. Michel GERSON – Praticien attaché – Spécialité : endocrinologie, nutrition

M. Raymond JIAN – Retraité, PUPH (Hôpital Européen Georges Pompidou) – Spécialité : hépato-gastroentérologie

M. Pascal PLAN – Médecin remplaçant – Spécialité : médecine générale, gériatrie, soins palliatifs

M. Jean-Marie RENAUDIN – PH (Centre hospitalier Emile Durkheim) – Spécialité : allergologie

M. Philippe SCHERER – Retraité – Spécialité : allergologie, médecine du travail

M. Claude SICHEL – Retraité, Médecin généraliste – Spécialité : médecine générale

M. Jean-Fabien ZAZZO – Retraité, PH (Hôpital Antoine Béclère – AP-HP) – Spécialités : anesthésie-réanimation, nutrition

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Nutrition humaine » – 2018-2021

Président

M. François MARIOTTI – PR (AgroParisTech) – Spécialités : métabolisme des protéines, acides aminés, besoins et recommandations nutritionnels, métabolisme postprandial, risque cardio-métabolique.

Membres

M. Frédérick BARREAU – CR (Inserm / UMR 1220 / Institut de Recherche en Santé Digestive, Hôpital Toulouse Purpan) – Spécialités : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, muqueuse intestinale

Mme Charlotte BEAUDART – Chercheur post-doctorat (Université de Liège) – Spécialités : sarcopénie, épidémiologie

Mme Catherine BENNETAU-PELISSERO – PR (Bordeaux Sciences Agro) – Spécialités : phytoestrogènes, isoflavones, perturbateurs endocriniens, santé osseuse

Mme Clara BENZI-SCHMID – Collaboratrice scientifique (Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires, Suisse) – Spécialités : bases légales des denrées alimentaires, allégation de santé, compléments alimentaires

Mme Marie-Christine BOUTRON-RUAULT – DR (CESP Inserm) – Spécialités : épidémiologie nutritionnelle et des cancers, appareil digestif

Mme Blandine DE LAUZON-GUILLAIN – DR (Inra, CRESS, Sorbonne Paris Cité) – Spécialités : épidémiologie, nutrition infantile, nutrition des femmes enceintes et allaitantes, santé publique

Mme Amandine DIVARET-CHAUVEAU – PHU (CHRU de Nancy) – Spécialités : Nutrition infantile, allaitement maternel, diversification alimentaire, allergie, épidémiologie

Mme Christine FEILLET-COUDRAY – CR (Inra Montpellier) – Spécialités : Métabolisme des minéraux, désordres métaboliques et obésité, polyphénols

Mme Amandine GAUTIER-STEIN – CR (Inra / Inserm U1213, Lyon Est – Spécialités : Métabolisme glucidique, prise alimentaire, dépense énergétique, nutrition et cognition, pathologies métaboliques du foie

M. Jacques GROBER – MCU (Inserm U1231 / Université de Bourgogne / Agrosup Dijon) – Spécialités : Nutrition, lipides, protéines de transfert des lipides, métabolisme des lipoprotéines

M. Jean-François HUNEAU – PR (Inra / AgroParisTech) – Spécialité : nutrition humaine

Mme Emmanuelle KESSE-GUYOT – DR (Inra, UMR Inserm U1153 / Inra U1125 / Cnam / Université Paris 13) – Spécialités : épidémiologie, nutrition et pathologies, nutrition et santé publique

Mme Corinne MALPUECH-BRUGERE – PR (Université d'Auvergne) – Spécialités : nutrition des pathologies, métabolisme des macro- et micronutriments

Mme Christine MORAND – DR (Inra Clermont-Ferrand) – Spécialités : bioactifs végétaux, dysfonctionnements vasculaires

Mme Béatrice MORIO-LIONDORE – DR (Inra Lyon) – Spécialités : nutrition humaine, métabolisme énergétique, obésité, activité physique

Mme Anne-Sophie ROUSSEAU – MCU (Université Nice Sophia Antipolis) – Spécialités : nutrition et activité physique, biodisponibilité, stress oxydant

M. Stéphane WALRAND – DR (Inra de Clermont-Ferrand/Theix) – Spécialités : physiopathologie, métabolisme protéique et acides aminés

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Gwenn VO VAN-REGNAULT – Chargée de mission Nutrivigilance – Direction de l'évaluation des risques

Contribution scientifique

Mme Irène MARGARITIS – Chef de l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – PU détachée (Université Nice Sophia Antipolis) – Direction de l'évaluation des risques

M. Christoph ROTH – Chef de l'unité méthodologie et études – Direction de l'évaluation des risques

Mme Véronique SIROT – Chef de projet – Unité méthodologie et études – Direction de l'évaluation des risques

Secrétariat administratif

Mme Isabelle PIERI – DER

AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

Mme Malak ABOU TAAM – Pôle sécurisation – Direction de la surveillance

Centres antipoison et de toxicovigilance

M. Gaël LE ROUX – Centre antipoison et de toxicovigilance d'Angers

M. Jacques MANEL – Centre antipoison et de toxicovigilance de Nancy

M. Jean Marc SAPORI – Centre antipoison et de toxicovigilance de Lyon