

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 16 octobre 2019

AVIS

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

relatif à un cas d'hypokaliémie sévère suite au mésusage d'un complément nutritionnel oral

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.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Les compléments nutritionnels oraux (CNO) font partie des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) et sont des préparations nutritives destinées à pallier une alimentation insuffisante ou incomplète pour couvrir les besoins journaliers en énergie et protéines.

Dans le cadre de son dispositif de nutrivigilance créé en 2009, l'Anses a reçu un signalement d'effet indésirable sévère (sévérité de niveau 3)¹ susceptible d'être lié au mésusage (usage quasi exclusif) d'un CNO. Ce cas, enregistré dans la base de données de nutrivigilance sous le numéro 2019-080, a été jugé d'imputabilité vraisemblable.

Etant donné la sévérité de l'effet indésirable rapporté (hypokaliémie), l'Anses a estimé nécessaire de porter ce cas à la connaissance du grand public et des professionnels de santé, dans un but d'amélioration de la sécurité sanitaire du consommateur.

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'Anses a confié l'expertise à deux rapporteurs et au groupe de travail « Nutrivigilance ». Le présent avis a été adopté le 2 juillet 2019 par le groupe de travail « Nutrivigilance », puis présenté au CES « Nutrition humaine » le 6 septembre 2019, date à laquelle le document a été validé.

¹ L'échelle de sévérité de Nutrivigilance va du niveau 1 (sévérité faible) au niveau 4 (décès).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT ET DU CES

Dans le cadre de son dispositif de nutrivigilance, l'Anses a reçu un signalement d'hypokaliémie susceptible d'être liée au mésusage d'un CNO. Ce cas a été enregistré sous le numéro 2019-080.

3.1. Composition du produit consommé

Les apports nutritionnels du CNO sont pour 100 mL de 33,5 g de glucides, 3,9 g de protéines, 0,02 g de sel, 188 µg ER de vitamine A, 1,3 µg de vitamine D3, 2,3 mg Eα-T de vitamine E, 10 µg de vitamine K, 0,29 mg de vitamine B1, 0,32 mg de vitamine B2, 3,4 mg EN de vitamine B3, 1,0 mg de vitamine B5, 0,33 mg de vitamine B6, 50 µg de vitamine B9, 0,39 µg de vitamine B12, 7,5 µg de vitamine B8, 19 mg de vitamine C, 10 mg de sodium, 9 mg de potassium, 178 mg de chlore, 30 mg de calcium, 12 mg de phosphore, 2 mg de magnésium, 3 mg de fer, 2,3 mg de zinc, 0,34 mg de cuivre, 0,63 mg de manganèse, 0,19 mg de fluor, 19 µg de molybdène, 11 µg de sélénium, 13 µg de chrome, 25 µg d'iode et 69 mg de choline. L'apport énergétique du produit est de 150 kcal et l'osmolarité est de 750 mosmol/L.

3.2. Description du cas

Il s'agit d'un enfant de dix ans, mesurant 125 cm et pesant 21 kg, ayant un syndrome de Williams-Beuren avec troubles de l'oralité. Jusqu'à ses sept ans, il était sous nutrition entérale par gastrostomie.

Depuis 2015, il consomme quotidiennement quatre flacons de 200 mL d'un CNO hyperénergétique destiné aux adultes. Il mange très peu d'aliments solides ou liquides, en dehors du CNO, qui lui permet une autonomie nutritionnelle (il n'a plus de gastrostomie). Le CNO s'est quasi entièrement substitué au reste de son alimentation, en étant alors utilisé comme un aliment complet alors qu'il s'agit d'un aliment incomplet.

En mars 2019, une hypokaliémie à 2,7 mmol/L (norme : 3,50-5,10 mmol/L) est découverte fortuitement sur un bilan sanguin dans un contexte d'asthénie. La famille rapporte une polyurie avec cinq mictions dans la journée et cinq réveils nocturnes.

Il est hospitalisé du 14 au 18 mars 2019 pour le bilan de cette hypokaliémie.

A l'arrivée, il a une température à 36,5°C, une pression artérielle à 120/69 mmHg. L'auscultation cardiopulmonaire est normale. Il est conscient et orienté. L'abdomen est souple, dépressible et indolore. Il a une tendance à la constipation. Il ne présente pas de myalgies.

La glycémie est à 1,1 g/L, la kaliémie à 3 mmol/L, la natrémie à 139 mmol/L, la créatininémie à 39 µmol/L, l'urémie à 5,5 mmol/L. Les ASAT, ALAT, GGT et CPK sont normales. La kaliurie est à 7 mmol/L, l'osmolalité urinaire à 332 mosm/kg, la rénine à 182 mUI/L. Le pH sanguin est à 7,4. Le dosage de la calcémie est manquant.

L'écho-doppler rénal ne montre pas d'anomalie hémodynamique. L'ECG montre un allongement de l'intervalle QT mais pas d'aplatissement de l'onde T. Le rythme sinusal est régulier.

Un apport potassique complémentaire est instauré. La kaliémie se normalise avec, à la sortie, une kaliémie à 3,6 mmol/L. Les ionogrammes urinaires mettent en évidence une kaliurèse adaptée. Dans l'hypothèse d'autres carences alimentaires, une supplémentation en calcium et en vitamines est également instaurée.

3.3. Imputabilité

L'imputabilité du CNO dans la survenue de l'hypokaliémie a été analysée en appliquant la méthode définie dans l'avis de l'Anses du 18 avril 2018 relatif à l'actualisation de la méthode d'imputabilité

des signalements d'effets indésirables de nutrivigilance (Anses 2019). Elle a été fixée par le groupe de travail « Nutrivigilance ».

3.3.1. Score intrinsèque

Le score chronologique concerne le délai d'apparition de l'effet indésirable, son évolution et sa réapparition lors de la réintroduction éventuelle des produits. Dans le présent cas, le délai d'apparition de l'effet a été jugé « compatible ». L'effet régressant à la suite de l'administration d'un traitement réputé efficace (apport complémentaire en potassium), l'évolution est qualifiée de « non interprétable ». Il n'y a pas d'information concernant une éventuelle réintroduction du CNO. Au vu de ces éléments, le score chronologique est C2².

Le score étiologique est déterminé après avoir établi le diagnostic différentiel de l'effet observé. Dans ce cas, l'hypokaliémie est liée à une insuffisance d'apport alimentaire. En effet, la consommation alimentaire de cet enfant se réduit à la prise de quatre flacons du CNO qui contiennent 9 mg de potassium pour 100 mL et apportent donc au total 72 mg/j pour une référence nutritionnelle de 1800 mg/j. Par ailleurs, l'osmolarité du CNO est de 750 mosmol/L, ce qui peut entraîner une diarrhée aggravant les pertes potassiques (diarrhée non mentionnée dans la déclaration de ce cas). Par conséquent, le score étiologique est E3³.

Combinant le score chronologique et le score étiologique, le score intrinsèque s'établit à I3⁴. Le mésusage (usage quasi exclusif) du CNO est vraisemblablement à l'origine de l'hypokaliémie.

3.3.2. Score extrinsèque

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

Dans le cas présent, la recherche bibliographique n'a pas trouvé de publications sur le lien entre le mésusage des CNO et la survenue d'hypokaliémie.

Le score extrinsèque est donc B0⁵.

3.3.3. Autres cas enregistrés dans la base de données de nutrivigilance

À ce jour, aucun autre cas d'hypokaliémie susceptible d'être lié à la consommation de CNO, dans un contexte de mésusage ou non, n'a été rapporté en nutrivigilance.

3.4. Conclusion du GT et du CES

L'Anses a reçu un signalement d'hypokaliémie présentant une sévérité de niveau 3. Cet effet indésirable est vraisemblablement imputable au mésusage d'un CNO utilisé en alimentation quasi exclusive chez un enfant de 10 ans ayant un syndrome de Williams Beuren avec troubles de l'oralité.

Les CNO jouent un rôle important dans la prévention ou le traitement de la dénutrition lorsque l'alimentation orale s'avère insuffisante. Par contre, ils ne doivent pas remplacer l'alimentation

² Le score chronologique s'échelonne de C0 (nul) à C4 (élevé).

³ Le score étiologique s'échelonne de E0 (une autre cause a été identifiée) à E3 (toutes les causes fréquentes ont été écartées ou le produit évalué a été formellement incriminé).

⁴ Le score intrinsèque s'échelonne de I0 (exclu) à I4 (très vraisemblable).

⁵ Le score extrinsèque s'échelonne de B0 à B2. Un score B0 correspond à un effet non documenté.

habituelle du patient. Ils sont destinés à être consommés en complément et à distance des repas habituels (HAS 2006, SFNEP 2012). Ils peuvent, sous certaines conditions, être pris lors d'un repas.

Les CNO n'ont pas vocation à couvrir les besoins journaliers totaux en macronutriments, micronutriments, vitamines et minéraux.

Le GT et le CES rappellent que la prescription et l'utilisation des CNO doivent être ajustées aux besoins nutritionnels de chaque patient et qu'ils ne peuvent en aucun cas constituer un apport alimentaire exclusif.

4. CONCLUSION DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) adopte les conclusions du groupe de travail « Nutrivigilance » et du comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine ».

L'Agence a reçu un signalement d'hypokaliémie présentant une sévérité de niveau 3 impliquant le mésusage d'un complément nutritionnel oral (CNO), utilisé en alimentation quasi exclusive. L'imputabilité de ce mésusage dans la survenue de l'effet indésirable est jugée vraisemblable.

L'Agence rappelle que les CNO sont des préparations nutritives destinées à pallier une alimentation insuffisante ou incomplète pour couvrir les besoins journaliers en énergie et protéines. Ils ne peuvent pas constituer un apport exclusif.

Par ailleurs, des spécialités de CNO avec une composition spécifique aux besoins des enfants sont commercialisées. Cependant, elles sont déremboursées depuis l'arrêté du 2 décembre 2009⁶. Le déremboursement de ces produits a pu contribuer à une dérive des pratiques de prescription conduisant les enfants à recevoir des CNO destinés aux adultes⁷. Dans ce contexte, l'Agence rappelle que l'utilisation de CNO avec une composition adaptée aux besoins de l'enfant, selon son âge, doit être privilégiée.

De manière générale, l'Agence conseille aux consommateurs de signaler à un professionnel de santé tout effet indésirable survenant suite à la consommation d'un CNO ou autres DADFMS.

L'Agence rappelle aux professionnels de santé l'importance de leur implication en tant que déclarants pour transmettre des cas d'effets indésirables qu'ils suspecteraient d'être liés à la consommation de CNO ou autres DADFMS et les invite à les déclarer au dispositif de nutrivigilance.

Dr Roger Genet

⁶ Arrêté du 2 décembre 2009 relatif à la modification de la procédure d'inscription et des conditions de prise en charge des nutriments pour supplémentation orale.

⁷ Cette question a été abordée lors des débats sénatoriaux ayant trait à l'arrêté suscitée : Question écrite n° 14293 de M. Martial Bourquin (Doubs - SOC) publiée dans le JO Sénat du 08/07/2010 - page 1773.

MOTS-CLES

Complément nutritionnel oral, mésusage, hypokaliémie

Oral nutritional supplement, misuse, hypokaliemia

BIBLIOGRAPHIE

- Anses. 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 (saisine 2018-SA-0026)." Maisons-Alfort: Anses. 15 p.
- HAS. 2006. "Produits pour nutrition à domicile et prestations associées." : Commission d'évaluation des produits et prestations.
- SFNEP. 2012. "Guide pratique dénutrition. Compléments nutritionnels oraux, quel nouveau cadre de prescription ? ." : Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme ; .

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.

GROUPE DE TRAVAIL

- GT « Nutrivigilance » 2018-2021

Président

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

Membres

Mme Catherine ATLAN – Chef de service (Centre hospitalier de Luxembourg) – Spécialités : maladies métaboliques, nutrition et endocrinologie

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

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, médecine du travail

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. Frédéric BARREAU – CR (Inserm) – Spécialités : maladies inflammatoire chronique de l'intestin, microbiote, relation hôte-microbe, fonction de barrière de la muqueuse intestinale

Mme Charlotte BEAUDART – CR (Université de Liège) – Spécialités : épidémiologie, santé publique, méta-analyses, sarcopénie

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

Mme Clara BENZI-SCHMID – Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV) – Spécialités : Révision et actualisation des bases légales des denrées 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) – Spécialités : épidémiologie, nutrition infantile, nutrition des femmes enceintes et allaitantes, santé publique

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

Mme Christine FEILLET-COUDRAY – DR (Inra, Montpellier) – Spécialités : métabolisme des minéraux, stress oxydant

Mme Amandine GAUTIER-STEIN – CR Inra (Inserm Nutrition Diabète et Cerveau) – Spécialités : métabolisme énergétique, neuroendocrinologie, axe intestin-cerveau

M. Jacques GROBER – MCU (AgroSup Dijon) – Spécialités : nutrition, lipides, métabolisme des lipoprotéines

M. Jean-François HUNEAU – PR (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, durabilité alimentaire

Mme Corinne MALPUECH-BRUGERE – PU (Université Clermont Auvergne) – Spécialités : Nutrition humaine, métabolisme des macro- et micronutriments

Mme Christine MORAND – DR (Inra Clermont-Ferrand) – Spécialités : prévention des dysfonctionnements vasculaires et pathologies associées, micro-constituants végétaux

Mme Béatrice MORIO-LIONDORE – DR (Inra Lyon) – Spécialités : nutrition humaine, métabolisme lipidique et énergétique

Mme Anne-Sophie ROUSSEAU – MCU (Université Côte d'Azur, UMR/INSERM 1065) – Spécialités : nutrition et activité physique, stress oxydant, immunométabolisme

M. Stéphane WALRAND – PU-PH (Université Clermont Auvergne et CHU Gabriel Montpied de Clermont-Ferrand) – Spécialités : physiopathologie, métabolisme protéique, vitamine D, acides aminés

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Fanny HURET – Chargée de projets scientifiques en nutrivigilance – Direction de l'évaluation des risques

Contribution scientifique

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

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

Secrétariat administratif

Mme Isabelle PIERI – Direction de l'évaluation des risques