

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 6 novembre 2023

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

**relatif à des cas de bézoards associés à la consommation de produits de
nutrition entérale**

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

Dans le cadre de son dispositif de nutrivigilance créé en 2009, l'Anses a reçu 9 signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation des produits de nutrition entérale (NE) Fresubin 2kcal HP Fibre® ou de Fresubin 2 kcal HP® commercialisés en France par la société Fresenius Kabi. Parmi ceux-ci, 8 rapportaient des effets ayant une sévérité de niveau 3 (dont 2 avec menace du pronostic vital) et 1 rapportait un effet ayant une sévérité de niveau 4¹. Ces cas, enregistrés dans la base de données de nutrivigilance sous les numéros 2022-250, 2023-013, 2023-014, 2023-15, 2023-066, 2023-102, 2023-103 et 2023-105 ont été jugés d'imputabilité très vraisemblable et le cas 2023-104 a été jugé d'imputabilité vraisemblable.

Etant donné la sévérité des effets indésirables rapportés, l'Anses a estimé nécessaire de porter ces cas à la connaissance des professionnels de santé et du public, dans un but d'amélioration de la sécurité de leur utilisation et s'est autosaisie le 17 octobre 2022.

¹ L'échelle de sévérité s'échelonne de 1 (sévérité faible) à 4 (décès).

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 compétence du comité d'experts spécialisés (CES) « Nutrition humaine ». Le projet d'avis, validé par le groupe de travail « Nutrivigilance » le 6 juin 2023, a été transmis au CES le 9 juin 2023. Les conclusions ont été adoptées par le CES, réuni le 6 juillet 2023.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin de prévenir 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 : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ET DU GT

1.1. Composition des produits

Une poche de 500 mL de Fresubin 2 kcal HP Fibre[®] contient² : eau, sirop de glucose, huiles végétales (huile de colza, huile de tournesol), caséinate de calcium (issu du lait), protéines de lait, triglycérides à chaîne moyenne (TCM), inuline, maltodextrine, fibres de cellulose, dextrine de blé, citrate de potassium, huile de poisson, émulsifiants (E471, lécithines de soja), correcteur d'acidité (E 507), carbonate de potassium, chlorure de sodium, carbonate de sodium, vitamine C, oxyde de magnésium, sulfate ferreux, sulfate de zinc, niacine, chlorure de manganèse, acide pantothénique, sulfate de cuivre, fluorure de sodium, thiamine, riboflavine, vitamine B6, vitamine A, β -carotène, acide folique, chlorure de chrome, molybdate de sodium, sélénite de sodium, iodure de potassium, biotine, vitamine K, vitamine D et vitamine B12. Pour ce produit, on retrouve les informations nutritionnelles suivantes : 2000 kcal/L, lipides : 100 g/L, protéines : 100 g/L, glucides : 170 g/L fibres : 15 g/L, osmolarité 420 mosmol/L, teneur en eau : 680 mL/L.

Une poche de 500 mL de Fresubin 2 kcal HP[®] contient³ : eau, sirop de glucose, huiles végétales (huile de colza, huile de tournesol), caséinate de calcium (issu du lait), protéines de lait, triglycérides à chaîne moyenne (TCM), maltodextrine, citrate de potassium, huile de poisson, émulsifiants (E 471, lécithines de soja), correcteur d'acidité (E 507), carbonate de potassium, chlorure de sodium, carbonate de sodium, vitamine C, oxyde de magnésium, sulfate de fer, sulfate de zinc, niacine, chlorure de manganèse, acide pantothénique, sulfate de cuivre, fluorure de sodium, thiamine, riboflavine, vitamine B6, vitamine A, β -carotène, acide folique, chlorure de chrome, molybdate de sodium, sélénite de sodium, iodure de potassium, biotine, vitamine K, vitamine D et vitamine B12. Pour ce produit, on retrouve les informations nutritionnelles suivantes : 2000 kcal/L, lipides : 100 g/L, protéines : 100 g/L, glucides : 180 g/L, fibres : 0 g/L, osmolarité 420 mosmol/L, teneur en eau : 690 mL/L.

² Formulation de Fresubin 2 kcal HP Fibre en octobre 2022 (données internet). <https://www.fresubin.be/fr-be/produits/fresubin-2-kcal-hp-fibre/>

³ Formulation de Fresubin 2 kcal HP en mars 2023 (données internet). <https://www.fresubin.be/fr-be/produits/fresubin-2-kcal-hp/>

1.2. Description des cas

1.2.1. Cas 2022-250

Il s'agit d'une femme de 72 ans (IMC à 28,3 kg/m²) ayant pour antécédents une insuffisance rénale chronique terminale sur néphrite interstitielle, une hypothyroïdie et une gastroplastie avec pose d'anneau gastrique.

Début 2022, elle est hospitalisée en réanimation pour la prise en charge d'une méningite à *Listeria* compliquée d'un coma et d'un choc septique, imposant une ventilation artificielle par intubation orotrachéale.

A J2, une NE par Fresubin 2 kcal HP Fibre[®] (500 ml/24h) par sonde nasogastrique (SNG) est débutée. Elle est associée à du Transipeg[®] (2 à 6 sachets/24h), administré par la SNG, pour traiter une constipation. Le débit du Fresubin 2 kcal HP Fibre[®] est ensuite augmenté à 1000 mL /24h.

A J7, il est fait état d'un arrêt du transit avec distension abdominale et absence de bruit hydro-aérique. La tomodensitométrie abdominopelvienne (TDMAP) injectée montre un aspect d'occlusion haute en amont de l'anneau gastrique avec pneumatose pariétale du fundus et de l'œsophage distal, pneumomédiastin et distension hydroaérique de l'hémicôlon droit. La NE est interrompue et une laparotomie confirme le diagnostic de perforation œsophagienne sur bézoard alimentaire installé en amont de l'anneau. L'anneau gastrique est retiré, le bézoard est extrait et un drainage médiastinal est mis en place à travers le hiatus diaphragmatique. Une traitement anti-infectieux par Tazocilline[®], Vancomycine[®], Amiklin[®] et Cancidas[®] est débuté.

A J10, la TDMAP montre une régression du pneumomédiastin et de la distension œsophagienne mais aussi la persistance d'une quantité importante de résidus alimentaires dans l'œsophage, l'apparition d'une volumineuse collection sous-phrénique gauche et une pneumopathie basale bilatérale.

A J11, la patiente est réopérée pour mise en place d'une gastrostomie. Un aspect nécrotique de la jonction gastro-œsophagienne est constaté sans aucune possibilité de réparation.

Compte tenu de l'évolution défavorable, après plusieurs réunions éthiques pluridisciplinaires, un arrêt des thérapeutiques actives est décidé et la patiente décède à J21.

1.2.2. Cas 2023-013

Il s'agit d'un homme de 76 ans (IMC à 27,8 kg/m²) ayant pour antécédents une sinusite chronique maxillaire gauche, une appendicectomie, une hémithyroïdectomie, une méniscectomie bilatérale, une prothèse du genou gauche et une rupture de la coiffe des rotateurs de l'épaule droite. Il ne prend aucun traitement.

Il est hospitalisé en réanimation pour syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) sur SARS-CoV2 surinfecté traité par oxygénothérapie Optiflow[®], dexaméthasone, thromboprophylaxie et antibiothérapie (céfotaxime puis céfépime). A J3, il est intubé, ventilé avec curarisation et sédation associant propofol et rémifentanil puis, à partir de J7, midazolam et sufentanil.

De J3 à J10, il reçoit une NE par Fresubin 2 kcal HP Fibre[®] (1L/24h) par une SNG. La survenue de régurgitations, malgré le positionnement correct de la sonde, impose des arrêts répétés de la NE. Du Normacol[®] lavement est prescrit en raison d'une constipation.

A J8, une obstruction de la SNG par des résidus alimentaires solides est constatée. Plusieurs tentatives de repositionnement de la sonde et lavages sont pratiqués sans succès. Une

endoscopie œsogastroduodénale (EOGD) met en évidence, à partir de 23 cm, un bézoard constitué par un amalgame friable. L'extraction du bézoard œsophagien est réalisée, laissant en place un résidu similaire au niveau de l'estomac. Un traitement par érythromycine à visée prokinétique et un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) est administré conjointement à du Coca-Cola® pour favoriser la dissolution du bézoard résiduel.

L'évolution du syndrome de détresse respiratoire est progressivement défavorable malgré cette prise en charge et conduit au décès du patient à J15.

1.2.3.Cas 2023-014

Il s'agit d'un homme de 74 ans, ayant pour antécédent, une cardiopathie ischémique, traitée au long cours par Kardégic® et Zocor®.

Il est hospitalisé en réanimation pour détresse respiratoire sévère liée à une infection à SARS-CoV2. Il est traité par oxygénothérapie, corticoïdes, anticoagulant, tocilizumab et céfazoline. L'alimentation orale est poursuivie.

Du J5 au J11, le patient reçoit du Transipeg® en raison d'une constipation. A J11, il présente des douleurs abdominales avec arrêt du transit. Il reçoit à nouveau du Transipeg®. La TDMAP montre une sigmoïdite perforée motivant une intervention de Hartmann (résection du côlon, stomie d'amont et fermeture du rectum). En postopératoire, une NP par Olimel N7® (1000 mL/24 h) est entreprise. Par la suite, surviendront un état de choc et une insuffisance rénale aiguë (KDIGO 3) nécessitant une épuration extrarénale.

A J18, une NE par Fresubin 2 kcal HP Fibre® est débutée à 1500 mL puis à 1000 mL/24 h.

A J33, la NE est interrompue en raison d'un arrêt du transit évoluant depuis plusieurs jours et de la survenue d'une masse au flanc droit. Une cholestase ictérique et une cytolyse sont mises en évidence. La TDMAP montre un fécalome caecal non compliqué et un bézoard gastrique. Du polyéthylène glycol (PEG) est administré sans efficacité.

Par la suite, de multiples complications conduiront à l'arrêt des traitements actifs et au décès du patient dans un tableau de sepsis et de défaillance multiviscérale.

1.2.4.Cas 2023-015

Il s'agit d'un homme de 63 ans ayant pour antécédents une hypertension artérielle, une dyslipidémie et un infarctus du myocarde traités par périndopril, aténolol et Kardégic®.

Il est hospitalisé en réanimation au 10^e jour d'une infection à SARS-CoV2, pour une pneumopathie avec atteinte parenchymateuse sévère. Il est traité par corticoïdes (protocole CoDEX), tocilizumab, anticoagulants à dose prophylactique renforcée, oxygénothérapie et séances de décubitus ventral vigile. Le patient est ensuite sédaté, intubé, ventilé avec curarisation pendant 10 jours et administration de monoxyde d'azote pendant 8 jours.

Par la suite, plusieurs épisodes de pneumopathie nosocomiale acquise sous ventilation mécanique surviendront : pneumopathie à pneumocoque traitée par Tazocilline® et Amiklin® puis par amoxicilline, pneumopathie à *P. aeruginosa* traitée par Tazocilline® puis ceftazidime, identification d'aspergillus sur le lavage bronchoalvéolaire avec test β -D-glucane positif, traité par voriconazole arrêté au bout de 11 jours (toxicité hépatique et négativité des critères EORTC). Plusieurs tentatives d'extubation échoueront, imposant à J45 à une trachéotomie.

A J4, une NE par Fresubin 2 kcal HP Fibre® est débutée (500 mL puis 1000mL/24h) associée à J25 à l'administration d'un sachet (5,9 g) de macrogol pendant 48 h.

La survenue de régurgitations alimentaires imposera à J25 une EOGD et une TDMAP qui

retrouvent un bézoard gastrique non obstructif. Un traitement par fragmentation endoscopique et prokinétique est entrepris. La NE est interrompue temporairement.

Le malade reçoit par la suite (de J57 à J72), deux sachets/24h de macrogol pour une raison non explicitée. La NE est reprise à partir de J60 par Fresubin 2kcal HP Fibre®. A J64, une gastrostomie est mise en place. Par la suite, la NE est renforcée (Fresubin HP® et Nutrison Protein Plus Energy®) mais la mauvaise tolérance digestive de cette association conduit à une reprise de la NE initiale associée à un traitement prokinétique.

Le malade quitte l'unité de réanimation à J72 avec poursuite de la NE.

1.2.5.Cas 2023-066

Il s'agit d'un homme de 60 ans ayant pour antécédents une insuffisance rénale terminale dans le cadre d'une maladie de Berger, un cancer gastrique traité en 2016 par gastrectomie totale compliquée de fistule du moignon duodénal, une hypertension artérielle, une cardiomyopathie hypertrophique et un reflux gastro-œsophagien. Il est traité par ramipril, allopurinol, hydroxyzine, phosphore (en gouttes), Spasfon®, trimébutine, Mag 2® et Forlax®.

Il est hospitalisé pour arrêt cardiorespiratoire hypoxique lié à l'inhalation de liquide gastrique.

Il reçoit une NE par Fresubin 2 kcal HP®. Un mois plus tard, la survenue d'une hématomérose impose une EOGD qui retrouve des amas alimentaires dans l'œsophage sans possibilité d'extraction ou de franchissement. La nutrition est interrompue et le contrôle endoscopique montre l'élimination spontanée du bézoard. La NE est reprise une semaine plus tard par Sondalis Standard®.

Le patient décède 4 mois plus tard sans récurrence de bézoard.

1.2.6.Cas 2023-102

Il s'agit d'un homme de 59 ans ayant pour antécédents un infarctus du myocarde, une hypertension artérielle, une insuffisance cardiaque et un syndrome dépressif.

Il est admis en réanimation pour une hyperthermie maligne avec défaillance multiviscérale. Il est sédaté par propofol et sufentanil et reçoit une antibiothérapie par Fortum IV®, Bactrim IV®, de l'érythromycine à visée prokinétique, de l'acide folinique, du Kardégic® et du lansoprazole. Par la suite, une trachéotomie de sevrage est réalisée.

Une NE par Fresubin 2 kcal HP Fibre® (1000 mL/24h) est entreprise d'emblée au moyen d'une SNG.

A J41, la SNG est expulsée et impossible à remettre en place. L'EOGD montre un bézoard remontant jusqu'à la cavité orale. Un essai de fragmentation par Coca Cola® et sirop de papaine, administrés par sonde positionnée dans le tiers moyen de l'œsophage est entrepris et la NE est interrompue au profit d'une nutrition parentérale (NP).

A J50, la SNG est repositionnée et le bézoard semble s'être résorbé. La NE est reprise avec arrêt progressif de la NP. La survenue d'une hémorragie digestive à J56 impose une EOGD qui retrouve une ulcération de l'œsophage distal et une duodénite ulcérée sans saignement actif (Forrest III) traitées par IPP.

Plusieurs complications résolutives surviennent ensuite (insuffisance rénale aiguë, pneumopathies à *Pseudomonas aeruginosa* acquises sous ventilation mécanique). Le patient est sevré de l'assistance respiratoire au 3^e mois de la prise en charge.

1.2.7.Cas 2023-103

Il s'agit d'une femme de 58 ans (IMC 21,9 kg/m²) ayant pour antécédents, une myasthénie dans un contexte de thymome malin métastatique traité par chirurgie et radiothérapie successives, par Mestinon LP[®] 180mg et rituximab. Elle reçoit par ailleurs les médicaments suivants : Euthyrox[®], Innovair[®], Ventoline[®], Atrovent[®], Mopral[®], Orocal D3[®] et Buccobet[®].

Elle est hospitalisée en réanimation pour un choc septique secondaire à une pneumopathie d'inhalation et est en coma hypercapnique. La patiente est intubée, ventilée et sédaturée pendant quatre jours par propofol et sufentanil.

Une NE par SNG est entreprise avec administration de Fresubin 2 kcal HP Fibre[®]. Elle reçoit également du PEG, sans précision de la dose et de la voie d'administration, en raison d'un fécalome rectal.

Au J15 de la NE, la SNG est obstruée et la patiente présente des vomissements. L'EOGD montre un bézoard gastrique, constitué de résidus alimentaires, qui est évacué partiellement. Une sonde œsophagienne est posée avec tentative de dissolution du bézoard par du sirop de papaine.

A J30, le Fresubin 2 kcal HP Fibre[®], après une reprise dont la date n'est pas précisée, est à nouveau arrêté en raison de sa mauvaise tolérance et est remplacé par du Fresubin Megareal[®]. A J40, une gastrostomie percutanée est mise en place par voie endoscopique (motif non précisé) et suivie d'une reprise progressive de l'alimentation orale.

1.2.8.Cas 2023-104

Il s'agit d'une femme de 63 ans hospitalisée pour un SDRA avec complications liées à la réanimation (neuromyopathie de réanimation, pneumopathies acquises sous ventilation mécanique).

A J1, est mise en place d'une SNG et une NE par Fresubin[®] 2 kcal Fibre est débutée.

A J26, la SNG est obstruée et une tentative de pose d'une SNG pédiatrique échoue.

A J30, l'EOGD met en évidence une obstruction de l'œsophage sur toute sa longueur par un bézoard d'origine gastrique. Une tentative d'extraction entraîne des traumatismes de la muqueuse cardiaque. Une SNG est remise en place.

A J60, une gastroscopie de contrôle constate la disparition du bézoard. A J90, devant la mauvaise tolérance digestive de la SNG, une gastrostomie est réalisée pour poursuivre la NE.

1.2.9.Cas 2023-105

Il s'agit d'une femme de 71 ans ayant pour antécédents une hypertension artérielle traitée, une hypothyroïdie secondaire à une thyroïdectomie et une cataracte bilatérale.

Elle est admise en réanimation pour syndrome bulbaire avec atteinte neurologique des quatre membres sans altération des fonctions cognitives, associé à une détresse respiratoire nécessitant une intubation pour ventilation mécanique. Aucune cause n'a été formellement identifiée et un traitement par Prostigmine[®] IV est administré de J2 à J5 dans l'hypothèse d'une myasthénie aiguë.

Après échec de la pose d'une SNG, une NE par une sonde orogastrique (SOG) est débutée à J3 de l'hospitalisation, par Fresubin 2 kcal HP[®] (21 mL/h puis 42 mL/h).

La patiente n'a pas de selles depuis le début de sa prise en charge et se plaint de douleurs abdominales diffuses. Un traitement symptomatique par Normacol[®] lavement, Movicol[®] (3

sachets) est entrepris et le Fresubin 2 kcal HP® est remplacé par du Sondalis T Energy® (42 ml/L) à J7. A J8, la NE est arrêtée et de l'érythromycine à visée prokinétique est administrée par voie IV.

A J9, la patiente a des difficultés respiratoires (FiO₂ 40%, SAT 96%) et est placée en décubitus ventral. La symptomatologie digestive est inchangée et la remise en place d'une sonde gastrique s'avère impossible. Une EOGD met en évidence une obstruction alimentaire solide moulant l'intégralité de l'œsophage et rendant donc son franchissement impossible. Une SNG est positionnée dans l'œsophage pour effectuer une tentative de désobstruction par instillation de Coca-Cola® et de papaïne.

A J11, un pneumothorax droit complet non compressif est mis en évidence (consécutif à une effraction lors de l'EOGD ou par la sonde d'alimentation).

A J20, une nouvelle EOGD montre la persistance de l'obstruction alimentaire. Une extraction complète est réalisée laissant apparaître des ulcérations post-traumatiques œsophagiennes sans perforation ainsi que des ulcérations non hémorragiques du duodénum.

A J26 et après traitement par IPP, une nouvelle SOG est mise en place sous endoscopie qui, après repositionnement en intragastrique, permet la reprise de la NE à J27 par Fresubin Mégaréal Fibre®. La survenue de régurgitations impose, 10 jours plus tard, l'arrêt de la NE et la mise en route d'une NP par Olimel®.

A J48, après contrôle endoscopique, la NE est reprise par Fresubin Original® 1,5 kcal dilué et relayé par du Fresubin 2 kcal HP®. La mauvaise tolérance de la NE conduit à la mise en place d'une sonde nasojéjunale sous endoscopie qui permet la reprise de la NE par Fresubin 2 kcal HP Fibre®.

L'absence de régression des signes neurologiques sévères conduit à l'arrêt des traitements actifs et au décès de la patiente au 2^e mois de la prise en charge.

1.3. Sévérité

La sévérité d'un effet indésirable est définie comme l'intensité de ce dernier en ne s'appuyant que sur des considérations cliniques. Elle diffère en cela de la gravité qui intègre des notions de prise en charge médicale. La gradation des effets indésirables a été confiée à des médecins cliniciens selon leur spécialité et est validée par le groupe de travail « Nutrivigilance ». L'échelle de sévérité de Nutrivigilance varie du niveau 1 (sévérité faible) au niveau 4 (décès). La gradation de la sévérité considérée pour l'effet indésirable « Bézoard » est indiquée dans le tableau ci-dessous :

| Effets | Niveau 1 | Niveau 2 | Niveau 3 | Niveau 4 |
|---------|----------------|--|---|----------|
| Bézoard | Asymptomatique | Symptomatique mais non compliqué ou résolutif spontanément | Complicé (entrave à l'alimentation orale ou entérale) ou imposant une extraction (endoscopique ou autre). MPV⁴ : perforation, inhalation ou hémorragie,... | Décès |

⁴ MPV : menace du pronostic vital

Les cas cliniques décrits dans cet avis sont de niveaux 3 (sévère) ou 4 (décès).

1.4. Imputabilité

L'imputabilité des produits de NE dans la survenue d'un bézoard, a été analysée par le groupe de travail « Nutrivigilance » en appliquant la méthode définie dans l'avis révisé de l'Anses du 10 juillet 2019 relatif à l'actualisation de la méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivigilance (Anses 2019).

1.4.1. Score intrinsèque

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

Dans les cas rapportés, le délai d'apparition de l'effet a été jugé « compatible », la réintroduction du produit qualifiée d'absente ou non concluante et l'évolution a été qualifiée de « suggestive » car il y a eu nécessité d'un traitement d'urgence pour éviter un événement qui aurait été potentiellement létal en l'absence d'intervention (traitement à caractère vital). Au vu de ces éléments, le score chronologique est C3⁵ pour tous les cas rapportés.

Le score étiologique dépend des informations disponibles sur les autres causes potentiellement responsables de la survenue de l'effet indésirable observé. Dans tous les cas, le bézoard était composé des éléments constitutifs du produit de NE. Le produit est donc formellement incriminé et par conséquent, le score étiologique retenu pour tous les cas rapportés est E3⁶.

Il convient néanmoins de signaler que d'autres facteurs peuvent être impliqués dans la survenue de l'effet indésirable étudié (tableau 1). Ainsi, la pathologie ayant motivé la prise en charge des patients en réanimation et les traitements prescrits (morphiniques, anesthésiants...) peuvent être également impliqués dans l'apparition des bézoards. Dans au moins trois cas (Tableau 1), du PEG (macrogol) à visée laxative a été administré conjointement à la NE. Le CES estime qu'un potentiel effet coagulant des laxatifs sur ces solutions de NE mériterait d'être exploré.

Combinant le score chronologique et le score étiologique, le score intrinsèque s'établit à I3 ou I4, signifiant que la responsabilité du produit de nutrition entérale Fresubin 2 kcal HP Fibre ou du produit Fresubin 2 kcal HP dans la survenue d'un bézoard est vraisemblable ou très vraisemblable⁷ pour les cas analysés.

⁵ Le score chronologique s'échelonne de C0 (nul) à C4 (élevé).

⁶ 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).

⁷ Le score intrinsèque s'échelonne de I0 (exclu) à I4 (très vraisemblable).

Tableau 1 : Synthèse des observations de bézoard après administration de Fresubin 2 kcal HP Fibre ou Fresubin 2 kcal HP rapportées au GT Nutrivigilance

| Cas NV | Age et sexe du patient | Raison d'admission en soins intensifs | Sévérité du bézoard | Imputabilité intrinsèque | administration de PEG | Délai d'apparition du bézoard après la mise en place de la NE | Localisation du bézoard | Prise en charge du bézoard | Facteurs de risques associés |
|----------|------------------------|--|---------------------|--------------------------|-----------------------|---|-------------------------|---|---|
| 2022-250 | ♀, 72 ans | Défaillance multi-viscérale dans un contexte d'immunosuppression | 4 | I4 | + | 6 jours | Œsophage | Laparotomie | <ul style="list-style-type: none"> Réanimation, alitement, décubitus ventral prolongé. Anneau gastrique, sténose Ralentisseurs du transit. |
| 2023-013 | ♂, 76 ans | Détresse respiratoire (COVID-19) | 3MPV | I4 | ?* | 7 jours | Œsophage | Fragmentation par endoscopie | <ul style="list-style-type: none"> Réanimation, alitement, décubitus ventral prolongé. Troubles du transit. |
| 2023-014 | ♂, 75 ans | Atteinte respiratoire sévère (COVID-19) | 3 | I4 | - | 11 jours | Gastrique | Prise en charge indéterminée | <ul style="list-style-type: none"> Contexte de réanimation, alitement, décubitus ventral prolongé. |
| 2023-015 | ♂, 63 ans | Pneumopathie (COVID-19) | 3 | I4 | ?** | 11 jours | Gastrique | Fragmentation par endoscopie et traitement prokinétique | <ul style="list-style-type: none"> Ralentisseurs du transit (curares, morphiniques). Réanimation, alitement, décubitus ventral. |
| 2023-102 | ♂, 59 ans | Hyperthermie maligne avec défaillance multiviscérale | 3 | I4 | - | 41 jours | Œsophage | Dissolution avec du Coca-Cola® et du sirop de papaine | <ul style="list-style-type: none"> Réanimation, coma, ventilation mécanique, défaillance multiviscérale. Ralentisseurs de transit, sédation. |
| 2023-103 | ♀, 58 ans | Choc septique (secondaire à une pneumopathie d'inhalation) et coma hypercapnique | 3 | I4 | + | 18 jours | Œsophage | Dissolution avec du Coca-Cola® et du sirop de papaine | <ul style="list-style-type: none"> Réanimation Ralentisseur de transit Myasthénie avec troubles moteurs digestifs. |
| 2023-104 | ♀, 63 ans | Détresse respiratoire aiguë | 3 | I3 | - | 26 jours | Œsophage et gastrique | Tentative de fragmentation par endoscopie | <ul style="list-style-type: none"> Réanimation, ventilation mécanique. Neuromyopathie. |

Avis de l'Anses
Saisine n° 2022-VIG-0182

| | | | | | | | | | |
|-----------------|-----------|---|------|----|---|----------|----------|--|---|
| 2023-066 | ♂, 60 ans | Arrêt cardiorespiratoire hypoxique avec inhalation de liquide gastrique | 3 | I4 | - | 30 jours | Œsophage | Fragmentation par endoscopie | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Réanimation avec ventilation artificielle. ▪ Cancer gastrique ▪ Ralentisseur de transit, curares, morphiniques. |
| 2023-105 | ♀, 71 ans | Syndrome bulbaire (origine indéterminée) et détresse respiratoire | 3MPV | I4 | + | 5 jours | Œsophage | Dans un premier temps, dissolution avec du Coca-Cola® et du sirop de papaïne puis fragmentation par endoscopie | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Réanimation, ventilation mécanique ▪ Antécédents (hypothyroïdie et neuropathie sévère) ▪ Facteurs iatrogènes. |

*Administration de Normacol® et probable administration de Transipeg®.

**Administration de macrogol avant la découverte du bézoard sans plus de précision

1.4.2. 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 a porté sur l'existence d'études cliniques et d'autres cas de bézoards survenant dans un contexte de NE.

Un bézoard est un agrégat compact de substances qui peuvent être non ou partiellement digérées et qui se forme le plus souvent au niveau de l'estomac. Les bézoards peuvent se produire à tout âge et sont favorisés par les troubles de la vidange gastrique, des altérations de l'anatomie gastro-intestinale ou encore certains troubles du comportement alimentaire. En fonction des caractéristiques du bézoard, celui-ci pourra être dissous à l'aide de solutions chimiques particulières ou bien pourra nécessiter une extraction par endoscopie voire une intervention chirurgicale.

Aucun cas de bézoard n'a été identifié dans la littérature scientifique après administration de Fresubin 2 kcal HP Fibre®. En revanche, plusieurs cas ont été rapportés avec d'autres produits de NE. Les cas publiés de bézoards survenant lors d'une NE sont résumés dans le tableau 2.

Ces cas comportent des facteurs favorisants analogues à ceux retrouvés dans les cas déclarés au système de Nutrivigilance. En revanche, il n'a pas été identifié d'étude ou de cas clinique relatant la survenue de bézoard après administration de PEG. La question d'une majoration du risque de formation de bézoard en cas de d'administration conjointe de PEG et de NE reste à démontrer.

Enfin, la HAS⁸ liste trois cas non détaillés de bézoard déclarés par le fabricant avec le produit Fresubin 2 kcal HP Fibre® dans le dossier d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) par la commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé.

⁸ (HAS,2022) : Avis Fresubin 2kcal HP Fibre Denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales pour nutrition entérale (DADFMS) Inscription adopté par la Comission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 1^{er} mars 2022. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS6790_FRESUBIN%202KCAL%20HP%20FIBRE_01%20mars%202022_\(6790\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS6790_FRESUBIN%202KCAL%20HP%20FIBRE_01%20mars%202022_(6790)_avis.pdf)

Tableau 2: Récapitulatif des cas cliniques de bézoards associés à la mise en place d'une NE

| Référence | Age et sexe | Motif d'admission en soins intensifs | Nature de la NE | Délai début NE / bézoard | Localisation du bézoard | Prise en charge du bézoard | Mécanisme d'apparition du bézoard proposé | Evolution |
|------------------------------|----------------------------|---|---|-------------------------------|-------------------------|---|--|---------------------|
| Myo et al., 1986 | ♂, 74 ans | Volet thoracique après accident de la route | Osmolite® | 3 jours | Œsophage | Fragmentation par endoscopie | Perturbations du pH et de la sécrétion enzymatique gastriques. Stase gastrique iatrogène | Sortie de l'hôpital |
| Mclvor et al., 1990 | ♂, 45 ans | Purpura thrombocytopénique thrombotique. Pneumonie nosocomiale | NE contenant des fibres insolubles non visqueuses | 8 jours | Cæcum | Résection par laparotomie | Troubles moteurs digestifs prise d'opioïdes et NE riche en fibres | Sortie de l'hôpital |
| Turner et al., 1990 | ♂, 52 ans | Ablation chirurgicale de « By-pass tract » | Osmolite® | 7 jours | Œsophage | Fragmentation par endoscopie | Antécédent de pancréatite. | Sortie de l'hôpital |
| O'Neil et al., 1996 | ♀, 87 ans | Gastrectomie partielle pour adénocarcinome gastrique | Replete Fiber® | 7 jours | Jéjunum | Dissolution par papaïne | Reflux d'acide gastrique | Sortie de l'hôpital |
| Cremer et al., 1996 | ♂, 68 ans | Pneumonie et pancytopenie | Osmolite® | 14 jours | Œsophage | Non déterminée | Baisse du pH gastrique induit par pyrodostigmine | Non déterminée |
| Lentsch et Bumpous., 1999 | ♂, 77 ans ; ♂, 48 ans | Laryngectomie totale et pharyngectomie | Jevity® enrichie en fibres Osmolite® | 5 jours | Œsophage | Fragmentation par endoscopie | Reflux gastro-œsophagien (RGO) dans un contexte de troubles moteurs œsophagiens | Sortie de l'hôpital |
| Scaife et al., 1999 | 4 patients, de 22 à 44 ans | Grands brûlés | Solution de NE enrichie en fibres non détaillée | 11 jours | Intestin grêle | Résection par laparotomie | Présence de fibres dans la solution de NE | Sortie de l'hôpital |
| Iturralde Yániz et al., 2000 | ♂, 67 ans | Dysfonctionnement de prothèse mitrale | Solution de NE normo-protéique supplémentée en fibres | 26 jours | Œsophage | Dissolution par solution saline effervescente avec acétylcystéine et fragmentation par endoscopie | RGO | Sortie de l'hôpital |
| Lartigue et al., 2001 | ♂, 51 ans ; ♂, 85 ans | Tétraplégie secondaire à un angiome médullaire et traumatisme crânien | Fresubin HP 750 MCT® | Respectivement 16 et 20 jours | Œsophage | Désobstruction per-endoscopique | Troubles de la motricité œsogastrique liés, utilisation de ralentisseurs du transit (morphiniques et sédation) et mauvais positionnement de la SNG | Décès |

Avis de l'Anses
Saisine n° 2022-VIG-0182

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|------------------------------------|--|---|---|------------------------|
| Dedes et al., 2006 | ♂, 62 ans ; ♀, 36 ans ; ♂, 74 ans | Tumeur gastrique réséquée. Cholécystectomie pour cholécystite nécrosante | Novasource® enrichie en fibres. Nepro® | 7 jours ; 4 jours ; 15 jours | Intestin grêle | Résection par laparotomie | Perturbation du pH luminal entraînant la précipitation des fibres de la solution de NE | Sortie de l'hôpital |
| Marcus et al., 2010 | ♀, 80 ans | Ventilation mécanique depuis plus d'un an | Jevity® enrichie en fibres | Inconnu | Œsophage | Fragmentation par endoscopie | Composition de la solution de NE riche en caséine. Antécédents de diabète, obésité et hypothyroïdie | Sortie de l'hôpital |
| Bouwyn et al., 2011 | ♂, 65 ans | Pneumonie avec hypotension | Solution de NE non décrite | 24 jours | Bézoard diffus (Estomac, Intestin grêle, colon) | Résection par laparotomie | Iléus paralytique, fortes doses de morphine | Sortie de l'hôpital |
| Gil-Almagro et Carmona-Monge, 2015 | ♂, 66 ans ; ♂, 67 ans | Coma avec hypotension, SDRA dans un contexte de choc septique secondaire à une pyélonéphrite | Isosource Protein® Isosource Standar® | Inconnu | Œsophage | Dissolution à l'aide d'une solution contenant papaïne, cellulose, enzymes protéolytiques. | Prise d'opiacés, NE riche en caséine | Sortie de l'hôpital |
| Leonello et al., 2018 | ♀, 59 ans ; ♂, 79 ans | Chirurgie gastro-intestinale majeure en raison de tumeurs malignes (respectivement gastrique et duodénale) | Nutrison® | 12 jours ; 14 jours | Intestin grêle | Résection par laparotomie | Teneur élevée en caséines de la NE. Troubles moteurs digestifs. Présences de fibres dans la NE. | Décès |
| Siddens et al., 2020 | ♀, 70 ans | Pancréatectomie (procédure de Whipple) pour adénocarcinome pancréatique | Solution de NE non décrite | 5 jours | Intestin grêle | Résection par laparotomie | Modification de pH, réduction d'enzymes pancréatiques, stase gastrique et d'opioïdes | Sortie de l'hôpital |
| Arai et al., 2021 | ♂, 62 ans | Carcinome pharyngé et œsophagien avec invasion trachéale | Solution de NE non décrite | Inconnu | Œsophage | Dissolution avec Coca-Cola® | Pas d'hypothèse émise | Non connue |
| Morell et al., 2021 | ♂, 69 ans ♀, 59 ans ♂, 80 ans | Choc toxique. Brûlure étendue. AVC par occlusion de l'artère carotide interne | Promote® Fibres Plus | 9 jours ; 7 jours ; 7 jours | Œsophage | Dissolution avec Coca-Cola® , acide ascorbique et NaHCO ₃ | Déplacements de la SNG en intra- œsophagien | Sortie de l'hôpital |
| Berdugo Hurtado et al., 2022 | ♂, 27 ans | Etat de mal épileptique | Solution de NE non décrite | 7 jours | Œsophage | Dissolution avec du Coca-Cola® et de l'acétylcystéine puis fragmentation par endoscopie | Pas d'hypothèse émise | Non connue |
| Gonzalez et al., 2022 | ♂, 73 ans | AVC ischémique avec arrêt cardiorespiratoire | Glucerna® | 28 jours | Œsophage | Dissolution avec du Coca-Cola® et fragmentation par endoscopie | Pas d'hypothèse émise | Non connue |

1.4.2.1. Discussion

Les cas de bézoards rapportés dans la littérature sont présentés comme une complication potentielle de la NE.

Toutefois, il est impossible d'évaluer la prévalence réelle de cette complication. Les cas de nutrivigilance (tableau 1) et les cas publiés dans la littérature (tableau 2) suggèrent que cette complication survient presque toujours en présence de facteurs favorisants, analysés ci-dessous.

1.4.2.1.1. Nature et modalités d'administration de la NE

La présence de fibres (McIvor et al. 1990, Scaife, Saffle, Morris 1999), une concentration élevée en protéines (Lartigue et al. 2001) et une quantité élevée de caséines qui coagulent en milieu acide (Cremer et Gelfand 1996, Turner et al. 1991) ont été incriminées dans la formation de bézoards gastriques. Un mauvais positionnement de la sonde pourrait être également une cause dans la survenue d'un bézoard œsophagien (Lartigue et al. 2001, Tawfic et al. 2012). L'administration simultanée de la NE et de certains médicaments (voir plus bas) ou un défaut de rinçage régulier de la sonde a également été incriminé. Enfin, un débit « lent » (21-42 mL/h) d'administration de la NE a été évoqué pour la formation d'agrégats œsophagiens (Gil-Almagro et Carmona-Monge 2016).

1.4.2.1.2. Affections digestives

La survenue d'un bézoard est favorisée par une stase digestive (O'Neil et al. 1996, Leonello et al. 2018, Lartigue et al. 2001, García-Luna et al. 1997), qu'elle soit liée à une obstruction (sténoses cicatricielles, néoplasiques...) ou à un trouble moteur (gastroparésie, iléus, neuropathie viscérale...). Une déshydratation pourrait favoriser cette complication par une réduction des sécrétions digestives (Siddens, Al-Habbal, et Bhandari 2020; Leonello et al. 2018). L'implication du RGO a été évoquée pour la survenue de bézoard œsophagien (Ibáñez et al. 1992) (Douzinas et al. 2006). (Tawfic et al. 2012). Les troubles de la motricité digestive associés à l'obésité (Marcus et al. 2010) et l'hypothyroïdie (Daher et al. 2009) pourraient également favoriser cette complication.

1.4.2.1.3. Facteurs iatrogènes

1.4.2.1.3.1. Médicaments

La prise de sucralfate pourrait induire la formation de bézoard par le biais d'une polymérisation de ce dernier en milieu acide et une liaison aux protéines de la solution de NE, formant ainsi des complexes solides et insolubles (Guy et Ollagnier 1999, García-Luna et al. 1997, Rowbottom et al. 1993). Tous les médicaments ralentissant le transit digestif (sédatifs, morphiniques, neuroleptiques, atropiniques...), les laxatifs de lest (mucilages, fibres...) et les médicaments agissant sur le pH ou les sécrétions enzymatiques (hydroxyde de magnésium ou d'aluminium, antihistaminiques de type H2) peuvent favoriser le développement de bézoards (Leonello et al. 2018). Pour ce qui est du PEG évoqué dans les cas de Nutrivigilance, aucune donnée de la littérature n'a été retrouvée à l'appui de cette hypothèse.

1.4.2.1.3.2. Contexte de réanimation

Ce contexte réunit plusieurs des facteurs énoncés ci-dessus (ralentisseurs du transit, ventilation mécanique et décubitus prolongé pouvant favoriser la stase gastrique, comorbidités...). La totalité des cas rapportés ici concerne des malades de réanimation mais on ne peut exclure un biais de recrutement.

Au total, le score d'imputabilité extrinsèque pour la NE est de B2⁹.

⁹ Le score d'imputabilité extrinsèque s'échelonne de B0 (non documenté) à B2 (bien documenté).

1.5. Autres cas enregistrés dans la base de données de Nutrivigilance

Hormis les cas de bézoard impliquant le produit Fresubin 2 kcal HP Fibre® décrits dans le présent avis, seul un autre cas relatif à des effets gastroentérologiques associés à ce produit a été enregistré :

| N°identification | Effet | Type d'effet | Imputabilité intrinsèque |
|------------------|-------------------|--------------------|--------------------------|
| 2015-435 | Syndrome occlusif | Gastro-entérologie | Non analysable |

Avec le produit Fresubin 2 kcal HP, des cas plus anciens de bézoard ont été relevés dans la base de données de Nutrivigilance :

| N°identification | Effet | Type d'effet | Imputabilité intrinsèque |
|------------------|---------|---------------------|--------------------------|
| 2015-119 | Bézoard | Gastroentérologique | I2 - possible |
| 2015-436 | Bézoard | Gastroentérologique | Non analysable |
| 2015-437 | Bézoard | Gastroentérologique | Non analysable |

Par ailleurs, huit autres cas de bézoard ou de syndrome occlusif ont été enregistrés par le dispositif de Nutrivigilance avec d'autres solutions de nutrition entérale :

| N° identification | Effet | Type d'effet | Imputabilité intrinsèque |
|-------------------|-------------------|----------------------|--------------------------|
| 2015-134 | Syndrome occlusif | Gastro-entérologique | I2 (possible) |
| 2015-426 | Bézoard | Gastro-entérologique | Non analysable |
| 2015-427 | Bézoard | Gastro-entérologique | Non analysable |
| 2015-433 | Syndrome occlusif | Gastro-entérologique | Non analysable |
| 2015-434 | Syndrome occlusif | Gastro-entérologique | Non analysable |
| 2015-132 | Syndrome occlusif | Gastro-entérologique | Non analysable |
| 2017-296 | Bézoard | Gastro-entérologique | Non analysable |
| 2017-295 | Bézoard | Gastro-entérologique | Non analysable |

1.6. Conclusion du GT et du CES

L'Anses a reçu neuf signalements de bézoards de sévérité de niveau 3, 3MPV ou 4 impliquant la consommation des produits de nutrition entérale Fresubin 2 kcal HP Fibre® ou de Fresubin 2 kcal HP®. L'imputabilité des deux produits de nutrition entérale dans les cas présentés dans la survenue des bézoards est jugée très vraisemblable pour huit cas et vraisemblable pour un cas.

Aucun autre cas de bézoard lié à la prise de Fresubin 2 kcal HP Fibre® n'a été enregistré dans la base de données de Nutrivigilance. Trois autres cas de bézoard liés à la prise de Fresubin 2 kcal HP® ont été enregistrés dans la base de données de Nutrivigilance.

Tous les cas répertoriés dans cet avis, comme la plupart de ceux rapportés dans la littérature, sont survenus dans un contexte clinique particulier. Ainsi, tous les cas de Nutrivigilance sont survenus dans un contexte de réanimation et avec pour facteurs favorisants : des comorbidités (digestives ou neurologiques), des médicaments ralentissant le transit, la composition et les modalités d'administration de la NE et le non-respect des recommandations de bonnes pratiques (SFAR,2014 ; HAS,2006; SFSCM,2022 ; ASPEN,2022 ; ESPEN 2019).

Au vu des cas rapportés et de la littérature existante, le contexte clinique doit être pris en compte dans le choix du produit de NE.

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS 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'Anses a reçu neuf signalements de bézoards de sévérité de niveau 3, 3MPV ou 4 impliquant la consommation des produits de nutrition entérale Fresubin 2 kcal HP Fibre® ou de Fresubin 2 kcal HP®. L'imputabilité des deux produits de nutrition entérale dans les cas présentés dans la survenue des bézoards est jugée très vraisemblable pour huit cas et vraisemblable pour un cas. De plus, depuis la validation de l'avis par le CES « Nutrition humaine », deux nouveaux cas de bézoards d'imputabilité très vraisemblable et respectivement de sévérité 3 ou 3MPV, issus d'autres hôpitaux ont été rapportés au système de nutrivigilance avec le produit Fresubin 2 kcal HP Fibre® et Fresubin 2 kcal HP®.

Au-delà des cas concernant les produits Fresubin 2 kcal HP Fibre® et Fresubin 2 kcal HP®, la récurrence de cas sévères déclarés en Nutrivigilance ou rapportés avec d'autres produits de nutrition entérale conduit l'Anses à :

- alerter les praticiens hospitaliers sur le risque de formation de bézoards chez leurs patients alimentés par des produits de nutrition entérale, particulièrement chez ceux dont le transit digestif est ralenti ;
- recommander aux fabricants de produits de nutrition entérale de mener des études permettant d'identifier les conditions de formation de bézoard avec leur produit, notamment les interactions avec les médicaments couramment utilisés par les patients nourris par voie entérale ;
- inciter les professionnels de santé à déclarer à l'Anses (<https://www.nutrivigilance-anses.fr>) les effets indésirables liés à l'utilisation de produits de nutrition entérale qu'ils rencontrent dans le cadre de leur exercice professionnel, afin d'améliorer la sécurité des patients.

Pr Benoit Vallet

MOTS-CLÉS

Denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS), Nutrivigilance, bézoard, nutrition entérale.

Food for special medical purposes (FSMP), nutrivigilance, bezoar, enteral nutrition.

BIBLIOGRAPHIE

- Anses. 2019. « Avis révisé 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 » ».
- Berdugo Hurtado, Fernando, Joaquín García-Márquez, Alfredo Ortiz Sánchez, et Andrés Barrientos Delgado. 2022. « Therapeutic approach of esophageal bezoar due to enteral feed ». *Revista Espanola De Enfermedades Digestivas* 114 (10) : 633-34. <https://doi.org/10.17235/reed.2022.8851/2022>.
- Cremer, S. A., et D. W. Gelfand. 1996. « Esophageal bezoar resulting from enteral feedings ». *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition* 20 (5) : 371-73. <https://doi.org/10.1177/0148607196020005371>.
- Daher, Ronald, Thierry Yazbeck, Joe Bou Jaoude, et Bassam Abboud. 2009. « Consequences of dysthyroidism on the digestive tract and viscera ». *World Journal of Gastroenterology : WJG* 15 (23) : 2834-38. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.2834>.
- Douzinis, Emmanuel E, Andreas Tsapalos, Antonios Dimitrakopoulos, Evanthia Diamanti-Kandarakis, Alexandros D Rapidis, et Charis Roussos. 2006. « Effect of percutaneous endoscopic gastrostomy on gastro-esophageal reflux in mechanically-ventilated patients ». *World Journal of Gastroenterology : WJG* 12 (1) : 114-18. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i1.114>.
- García-Luna, P. P., E. García, J. L. Pereira, M. Garrido, J. Parejo, V. Migens, P. Serrano, H. Romero, T. Gómez-Cía, et F. Murillo. 1997. « Esophageal obstruction by solidification of the enteral feed: a complication to be prevented ». *Intensive Care Medicine* 23 (7) : 790-92. <https://doi.org/10.1007/s001340050412>.
- Gil-Almagro, Fernanda, et Francisco Javier Carmona-Monge. 2016. « Oesophageal bezoar as a complication of enteral nutrition in critically ill patients. Two case studies ». *Intensive and Critical Care Nursing* 32 (février) : 29-32. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2015.08.003>.
- Guy, C., et M. Ollagnier. 1999. « Sucralfate and bezoar: Data of French System of Pharmacovigilance and literature review ». *Thérapie* 54 (1) : 55-58.
- Ibáñez, J., A. Peñafiel, J. M. Raurich, P. Marse, R. Jordá, et F. Mata. 1992. « Gastroesophageal reflux in intubated patients receiving enteral nutrition: effect of supine and semirecumbent positions ». *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition* 16 (5) : 419-22. <https://doi.org/10.1177/0148607192016005419>.
- Lartigue, C, J Karayan, P Beau, et F Kaffy. 2001. « Bézoard œsophagien survenu chez des patients recevant une alimentation entérale en réanimation ». *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 20 (4) : 374-77. [https://doi.org/10.1016/S0750-7658\(01\)00380-X](https://doi.org/10.1016/S0750-7658(01)00380-X).
- Lentsch, E. J., et J. M. Bumpous. 1999. « Early postoperative esophageal obstruction caused by enteral feeding concretions in patients who have undergone laryngectomy ». *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of*

- Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 120 (4) : 617-18.
<https://doi.org/10.1053/hn.1999.v120.a84697>.
- Leonello, Grazia, Antonio Giacomo Rizzo, Viviane Di Dio, Antonio Soriano, Claudia Previti, Grazia Giulia Pantè, Claudio Mastrojeni, et Sebastiano Pantè. 2018. « Gastrointestinal obstruction caused by solidification and coagulation of enteral nutrition: pathogenetic mechanisms and potential risk factors ». *International Medical Case Reports Journal* 11 (avril) : 81-85. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S142695>.
- López González, José, Isabel Moreno Moraleda, Pedro Pablo Amado Villanueva, et Noelia Campos Serrano. 2022. « Esophageal pharmacobezoar: a very unusual complication of enteral nutrition use ». *Revista Espanola De Enfermedades Digestivas* 114 (6) : 362-63. <https://doi.org/10.17235/reed.2022.8655/2022>.
- Marcus, Esther-Lee, Ron Arnon, Arkadiy Sheynkman, Yehezkel G Caine, et Joseph Lysy. 2010. « Esophageal obstruction due to enteral feed bezoar: A case report and literature review ». *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy* 2 (10) : 352-56. <https://doi.org/10.4253/wjge.v2.i10.352>.
- McIvor, A. C., M. M. Meguid, S. Curtas, J. Warren, et D. S. Kaplan. 1990. « Intestinal obstruction from cecal bezoar; a complication of fiber-containing tube feedings ». *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 6 (1) : 115-17.
- Morell, Bernhard, Philipp Karl Buehler, Patrick Raphael Bader, Silvia Lang, Michael Scharl, Christoph Gubler, et Fritz Ruprecht Murray. 2021. « Efficient treatment of esophageal nutrition bezoars: dissolution outmatches removal—the Zurich approach ». *Clinical Journal of Gastroenterology* 14 (6) : 1602-6. <https://doi.org/10.1007/s12328-021-01516-1>.
- Myo, A., P. Nichols, M. Rosin, G. D. Bryant, et L. M. Peterson. 1986. « An unusual oesophageal obstruction during nasogastric feeding. » *Br Med J (Clin Res Ed)* 293 (6547) : 596-97. <https://doi.org/10.1136/bmj.293.6547.596>.
- O'Neil, H. K., J. F. Hibbein, D. J. Resnick, E. M. Bass, et R. I. Aizenstein. 1996. « Intestinal obstruction by a bezoar from tube feedings ». *AJR. American journal of roentgenology* 167 (6) : 1477-78. <https://doi.org/10.2214/ajr.167.6.8956580>.
- Rowbottom, S. J., J. Wilson, L. Samuel, et I. S. Grant. 1993. « Total oesophageal obstruction in association with combined enteral feed and sucralfate therapy ». *Anaesthesia and Intensive Care* 21 (3) : 372-74. <https://doi.org/10.1177/0310057X9302100327>.
- Scaife, C. L., J. R. Saffle, et S. E. Morris. 1999. « Intestinal obstruction secondary to enteral feedings in burn trauma patients ». *The Journal of Trauma* 47 (5) : 859-63. <https://doi.org/10.1097/00005373-199911000-00007>.
- Siddens, Edward David, Yahya Al-Habbal, et Mayank Bhandari. 2020. « Gastrointestinal obstruction secondary to enteral nutrition bezoar: A case report ». *World Journal of Gastrointestinal Surgery* 12 (8) : 369-76. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v12.i8.369>.
- Singer, Pierre, Annika Reintam Blaser, Mette M. Berger, Waleed Alhazzani, Philip C. Calder, Michael P. Casaer, Michael Hiesmayr, et al. 2019. « ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit ». *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)* 38 (1) : 48-79. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.037>.
- Tawfic, Qutaiba Amir, Pradipta Bhakta, Rohit Raman Date, et Pradeep Kumar Sharma. 2012. « Esophageal bezoar formation due to solidification of enteral feed administered through a malpositioned nasogastric tube: case report and review of the literature ». *Acta Anaesthesiologica Taiwanica: Official Journal of the Taiwan Society of Anesthesiologists* 50 (4) : 188-90. <https://doi.org/10.1016/j.aat.2012.12.002>.
- Turner, J. S., A. R. Fyfe, D. K. Kaplan, et A. J. Wardlaw. 1991. « Oesophageal obstruction during nasogastric feeding ». *Intensive Care Medicine* 17 (5) : 302-3. <https://doi.org/10.1007/BF01713943>.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses.(2022). Avis relatif à des cas de bézoards associés à la consommation du produit de nutrition entérale « Fresubin 2kcal HP Fibre » ou « Fresubin 2kcal HP » (saisine 2022-SA-00182). Maisons-Alfort : Anses, 22 p.

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

GROUPE DE TRAVAIL

- GT « Nutrivigilance » 2022-2026

Président

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

Membres

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. Pascal CRENN – PU-PH (AP-HP/Université Paris-Saclay) – Spécialité : hépato-gastro-entérologie, nutrition.

Mme Louise GABORIAU – PH en Pharmacologie médicale (CRPV–CHU Lille) – Spécialité : pharmacologie, pharmacovigilance, interactions médicamenteuses, pharmaco-épidémiologie.

Mme Laëtitia JACQUESSON – Praticien libéral – Spécialité : endocrinologie, médecine de la reproduction, nutrition.

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

Mme Gisèle KANNY – PU-PH (CHU de Nancy) – Directrice de laboratoire (Faculté de médecine de Nancy) – Spécialité : médecine interne, immunologie clinique, allergologie, allergie alimentaire, nutrition.

Mme Laëtitia KOPPE-GUICHARD – MCU-PH (CH Lyon Sud, Hospices civils de Lyon) – Spécialité : néphrologie, nutrition, régime pauvre en protéines, probiotiques, prébiotiques, maladie rénale chronique, néphroprotection.

Mme Martine MORISSET- Chef de l'Unité d'Allergologie (CHU d'Angers) – Spécialité : expertise en allergie alimentaire, allergovigilance, médecine interne, immunologie clinique.

M. Ruddy RICHARD – PU-PH (CHU de Clermont-Ferrand, Université Clermont-Auvergne), Président du Centre de Recherche en Nutrition Humaine-Auvergne – Spécialité : recherche clinique, médecine du sport, nutrition, maladie chronique, bioénergétique.

Mme Fanny ROCHER – PH (CRPV de Nice, CHU Nice Cimiez) – Spécialité : vigilances, pharmacovigilance.

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

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

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ « NUTRITION HUMAINE » (2022-2026)

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

- CES « Nutrition humaine » – 2022-2026

Présidente

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.

Membres

Mme Karine ADEL-PATIENT – DR (Université Paris-Saclay, CEA, Inrae) – Spécialités : allergie alimentaire, immunologie, périnatalité, analyses métabolomiques, gestion du risque allergique.

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

Mme Annabelle BEDARD – CR (Inserm UMR 1018, CESP) – Spécialités : épidémiologie nutritionnelle, nutrition de l'adulte, de la femme enceinte et de l'enfant, maladies chroniques non transmissibles, environnement, estimation et évaluation des expositions.

Mme Cécile BETRY – MCU-PH (Université Grenoble Alpes, CHU Grenoble Alpes) – Spécialités : nutrition clinique, nutrition artificielle, dénutrition, nutrition et diabète, nutrition et obésité.

M. Patrick BOREL – DR (Inrae, UMR C2VN) – Spécialités : biodisponibilité, vitamines liposolubles, micro-constituants, métabolisme des micronutriments, insectes comestibles, nutriginétique.

Mme Blandine de LAUZON-GUILLAIN – DR (INRAE, CRESS) – Spécialités : épidémiologie, nutrition infantile, nutrition des femmes enceintes ou allaitantes, santé publique.

Mme Christine FEILLET-COUDRAY – DR (Université de Montpellier, Inrae, UMR 866 DMEM dynamique musculaire et métabolisme, équipe Endocrinologie Mitochondriale et Nutrition) – Spécialités : métabolisme des minéraux, stress oxydant.

M. Jérôme GAY-QUEHEILLARD – MCU (Université de Picardie Jules Verne, Ineris UMR I-01 INERIS) – Spécialités : Gastroentérologie, nutrition, régime obésogène, système immunitaire, pesticides, perturbateurs endocriniens

Mme Aurélie GONCALVES –MCU (Université de Nîmes, UPR APSY-v) – Spécialités : activité physique à des fins de santé, comportements sédentaires, nutrition, obésité, biodisponibilité.

Mme Tao JIANG – MCU (Université de Bourgogne, Inserm U1028- CNRS UMR5292) – Spécialités : méthodologies des études de consommation, méthodologies des études cliniques, comportement et consommations alimentaires, biostatistiques.

Mme Emmanuelle KESSE-GUYOT – DR (Université Sorbonne Paris Nord, INRAE, UMR Inserm U1153, INRAE U1125, Cnam) – Spécialités : épidémiologie, nutrition et pathologies, nutrition et santé publique, durabilité alimentaire.

M. Nathanael LAPIDUS – MCU-PH (AP-HP Saint-Antoine, Inserm-UPMC, UMR-S1136) – Spécialités : épidémiologie, recherche clinique, méthodologie, méta-analyses, santé publique, biostatistique.

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

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

M. Thomas MOUILLOT – MCU-PH (Université de Bourgogne, CHU François Mitterrand) – Spécialités : Nutrition, hépatologie, gastro-entérologie, physiologie, comportement alimentaire.

M. Ruddy RICHARD – PU-PH (CHU de Clermont-Ferrand) – Spécialités : recherche clinique, médecine du sport, nutrition, maladie chronique, bioénergétique, exercice.

Mme Anne-Sophie ROUSSEAU – MCU (Université Côte d'Azur, iBV, UMR 7277 CNRS, UMR 1091 Inserm) – Spécialités : nutrition et activité physique, stress oxydant, immunométabolisme.

M Olivier STEICHEN – PH (Faculté Sorbonne Université, Hôpital de Tenon) – Spécialités : nutrition et maladies non transmissibles, fonctions biologiques, cardiologie, endocrinologie, revues systématiques et méta-analyses, études cliniques d'intervention.

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

M. Vincent BITANE – Coordinateur scientifique – Direction de l'évaluation des risques.

Contribution scientifique

M. Vincent BITANE – Coordinateur scientifique – Direction de l'évaluation des risques.

M. Aymeric DOPTER – Chef d'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Direction de l'évaluation des risques.

Mme Perrine NADAUD – Adjointe au chef d'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Direction de l'évaluation des risques.

Mme Claire MATHIOT – Coordinatrice scientifique—Direction de l'évaluation des risques.

M. Aurélien MONDIER CASINI – Coordinateur scientifique – Direction de l'évaluation des risques.

Secrétariat administratif

Mme Angélique LAURENT – Direction de l'évaluation des risques