

VigilAnses

LE BULLETIN DES VIGILANCES

n° 13 - mars 2021

TOXICOVIGILANCE

- Troubles neurologiques liés à la consommation de coquillages : des intoxications au diagnostic encore peu connu 3
- Intoxication par des champignons shiitake : quoi de neuf depuis la levée de l'obligation d'information en 2017 ? 7

VIGILANCE DES PRODUITS CHIMIQUES

- Colles pour faux ongles : un risque de brûlures thermiques graves 11

PHARMACOVIGILANCE VÉTÉRINAIRE

- Neurotoxicité du métronidazole, médicament antibiotique

et antiparasitaire, chez le chien : des risques même à faible dose

..... 14

NUTRIVIGILANCE

- Hépatites aiguës sévères associées à la consommation d'un complément alimentaire 18



anses

Que les intoxications alimentaires suivant la consommation de coquillages puissent entraîner des signes digestifs est un fait largement connu. Ce qui l'est moins, c'est que ces intoxications peuvent entraîner des **signes neurologiques**.

Le premier article de ce numéro 13 de Vigil'Anses décrit ce phénomène concernant des **moules, huîtres ou autres bivalves contaminés par des neurotoxines marines**.

Le premier numéro de Vigil'Anses avait attiré l'attention des consommateurs sur le risque d'**atteinte cutanée liée à la consommation de champignons shiitake non ou insuffisamment cuits**. Quatre ans après, un nouveau bilan de ces cas d'intoxication particuliers est présenté dans ce numéro. Les actions de communication ont-elles été efficaces ?

Se poser soi-même de **faux ongles** à la maison peut sembler sans risque. Pourtant, les **colles utilisées, de type cyanoacrylates**, présentent un **risque de brûlure cutanée sévère** lors de projection sur un vêtement en contact avec la peau. Suite à deux cas rapportés aux Centres antipoison, le troisième article de ce numéro fait le point sur ce sujet.

Le **métronidazole** est un antibiotique et antiparasitaire, **utilisé chez le chien**, seul ou en association avec la spiramycine. Des articles scientifiques ayant mis en évidence des **effets indésirables de type neurologique** pour des doses plus faibles que ce qui était connu, l'Agence du médicament vétérinaire a analysé les déclarations enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance vétérinaire à la recherche de ce type d'effets et des circonstances de leur apparition. Les résultats sont présentés dans ce numéro.

Enfin, le dernier article rapporte un nouvel exemple d'effet indésirable grave suite à la consommation de complément alimentaire, enregistré par le dispositif de nutrivigilance. Il s'agit d'un cas d'**hépatite aiguë sévère liée à la consommation du complément alimentaire SriSri Kanchanara®** revendiqué par son metteur sur le marché comme relevant de la pratique ayurvédique. Un lien de causalité a été jugé très vraisemblable.

Juliette Bloch, rédactrice en chef

Troubles neurologiques liés à la consommation de coquillages : des intoxications au diagnostic encore peu connu.

La consommation de coquillages bivalves (moules, huîtres...) peut être à l'origine de troubles neurologiques graves voire mortels, liés à l'accumulation dans la chair des mollusques de toxines naturelles dont les teneurs sont par ailleurs réglementées. En juin 2019, une intoxication spécifique liée à la consommation de moules contaminées par des toxines paralysantes a attiré l'attention de l'Anses et des Centres antipoison (CAP) sur une possible méconnaissance diagnostique des intoxications par des neurotoxines marines. Une étude rétrospective des cas d'intoxication par des coquillages enregistrés par les CAP de 2012 à 2019, et des données de surveillance réglementaire des zones de production conchyliques, a permis d'identifier 15 cas probables d'intoxication par des neurotoxines. Une surveillance prospective des intoxications par des coquillages à l'origine de signes neurologiques a depuis été mise en place à partir des données des CAP.



Les moules, huîtres, palourdes, coquilles Saint-Jacques et autres coquillages bivalves sont formés d'une coquille composée de deux parties contenant la chair du mollusque marin. Ces produits de la mer, qui sont depuis longtemps un constituant de l'alimentation des populations humaines côtières, sont consommés partout en France et peuvent être à l'origine d'intoxications.

Ces coquillages filtrent des quantités importantes d'eau pour se développer. Ils absorbent par conséquent les contaminants présents dans l'eau, comme des micro-organismes pathogènes (bactéries, virus), des micro-algues toxiques, des métaux lourds et d'autres polluants (polluants organiques), qui s'accumulent dans leur chair et peuvent les rendre impropres à la consommation.

Plus précisément, certaines espèces d'algues microscopiques du phytoplancton produisent des toxines, appelées phyco-

toxines, à l'origine de signes digestifs pour la majorité d'entre elles (toxines diarrhéiques), mais aussi de signes neurologiques d'apparition rapide, parfois graves voire mortels, pour d'autres : c'est le cas des toxines paralysantes produites par les algues du genre *Alexandrium*, dont les plus connues sont la saxitoxine et ses dérivés. Il existe aussi des toxines dites amnésiantes, constituées principalement par l'acide domoïque et produites par des algues du genre *Pseudo-nitzschia*, ainsi que des toxines d'apparition plus récente en Europe (pinnatoxines, brevatoxines...).

Les toxines produites par les coquillages ne sont pas détruites par la cuisson. Les teneurs en toxines paralysantes, dont les saxitoxines, et en acide domoïque dans les produits de la mer sont réglementées [1]. Les seuils sont basés sur une consommation de quantité « raisonnable ». Des contrôles sont organisés dans les zones de production de coquillage. Un dépassement des seuils conduit les autorités sani-

taires à fermer temporairement les zones de production conchycoliques, ou en cas d'importation, à retirer du marché les lots contaminés, afin de protéger la santé des consommateurs.

En France, sous la responsabilité de la Direction générale de l'alimentation, il existe un réseau de surveillance des phyco-toxines dans les coquillages des zones de production côtières, appelé REPHYTOX, pour les toxines réglementées (toxines diarrhéiques, saxitoxines et acide domoïque) dont la surveillance est obligatoire d'une part, complété d'un dispositif de surveillance des toxines dites émergentes d'autre part (EMERGTOX¹). En fonction des toxines recherchées, les analyses sont réalisées par les équipes des laboratoires de l'Ifremer² et du Laboratoire national de référence des biotoxines marines de l'Anses. En France, des contaminations de la production conchycolique par les saxitoxines ont été observées pour la première fois en 1988, et par l'acide domoïque en 2000 [2].

Une alerte concernant des moules importées attire l'attention de l'Anses.

En juin 2019, deux lots de moules contaminées par des saxitoxines et importées d'Italie ont été signalés par le *Rapid Alert System for Feed and Food* (réseau d'alerte entre les États membres de la Commission européenne, RASFF³) aux autorités européennes compétentes. Bien que les teneurs en saxitoxines, mesurées dans le cadre d'un autocontrôle du distributeur, n'aient pas dépassé les limites réglementaires, le distributeur avait retiré le produit du marché par mesure de précaution. Des lots avaient toutefois été distribués et consommés. À la même période, un Centre antipoison (CAP) a signalé à l'Anses le cas d'une personne ayant présenté des signes neurologiques pouvant être liés à la consommation des moules contaminées [3]. Cette dernière avait consommé une grande quantité de moules lors de deux repas consécutifs et avait présenté dans les deux heures suivant chacun des repas des troubles digestifs, des fourmillements des mains et des pieds, ainsi que des tremblements et des vertiges. Elle avait consulté aux urgences et les symptômes avaient spontanément régressé. Le lien de causalité avec la consommation

des moules était probable, les symptômes et leur délai de survenue étant compatibles avec le tableau clinique attendu dans ce type d'intoxication. Cependant, la confirmation de cette hypothèse s'est heurtée à deux difficultés : les concentrations de saxitoxines mesurées dans les moules du lot incriminé (313 µg/kg de chair de moules) étaient inférieures au seuil réglementaire (800 µg/kg de chair de coquillages) ; aucun prélèvement biologique (sang, urines...) n'avait été réalisé pour y rechercher des saxitoxines. Il est à noter que ces dosages sanguins ou urinaires ne sont pas effectués en routine par les laboratoires de biologie. Le lien entre les symptômes et l'exposition à des toxines paralysantes a finalement pu être établi grâce au signalement au RASFF du produit par le distributeur, signalement qui n'était pas obligatoire compte-tenu des concentrations mesurées inférieures à la limite réglementaire.

Une étude rétrospective des données des CAP met en évidence des intoxications par des neurotoxines marines passées inaperçues.

Cette alerte a soulevé la question d'un probable sous-diagnostic des cas d'intoxication humaine par des phyco-toxines neurotoxiques lors de la consommation de coquillages. Une étude rétrospective des cas d'intoxication par des coquillages bivalves enregistrés par les CAP du 1^{er} janvier 2012 au 31 décembre 2019 a donc été conduite par l'Anses, les CAP et l'Ifremer. Pendant cette période, 619 cas d'intoxication alimentaire, tous types de symptômes confondus, ont été rapportés, répartis dans 452 « dossiers » (ou repas de coquillages, un repas pouvant être partagé par plusieurs convives). Il s'agissait d'intoxication alimentaire collective pour 19% des repas, regroupant de 2 à 8 cas.

Les repas à l'origine des intoxications étaient composés d'huîtres pour 50 % d'entre eux, de moules pour 33 %, de coquilles Saint-Jacques pour 11 %, de moules et d'huîtres pour 2 %, et d'autres coquillages pour 4 % des repas restants.

La répartition par mois du nombre de personnes intoxiquées et de repas concernés, cumulée sur la période d'étude de 2012 à 2019, montrait une prédominance des intoxications par des huîtres en décembre (42 % des cas et 37 % des repas

1. Le dispositif EMERGTOX renforce également la surveillance des toxines réglementées, dans des zones où ces toxines n'ont pas encore été signalées.

2. Ifremer : Institut français de recherche pour l'exploitation de la mer.

3. RASFF. Les notifications du RASFF alertent sur les denrées alimentaires commercialisées dans l'Union européenne, pour l'Homme et l'animal, qui peuvent être contaminées, quel que soit l'agent (chimique, biologique...). La Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) est la correspondante pour la France du RASFF.

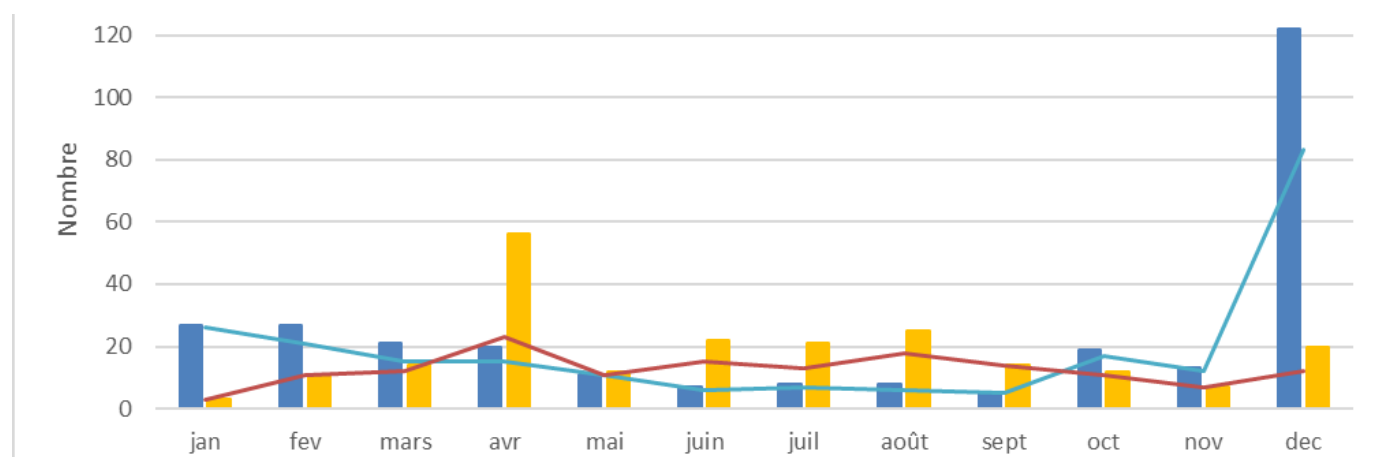


Figure 1 : Répartition mensuelle des intoxications par des huîtres et par des moules, tous symptômes confondus (nombre de cas et nombre de dossiers ou repas). Janvier 2012 – Décembre 2019 (Huîtres : N cas=288 et N dossiers=224 ; Moules : N cas=217 et N dossiers=150). Source : SICAP.

d'huîtres) et des moules en avril (26 % des cas et 15 % des repas de moules) (figure 1). Des intoxications par des huîtres et des moules étaient toutefois observées toute l'année. Par ailleurs, le grand nombre d'intoxications par des huîtres en décembre, cumulées de 2012 à 2019, était en partie due à plusieurs cas groupés de gastro-entérites aiguës d'origine virale (norovirus) survenus en 2019 [4].

Si, comme attendu, 88 % des personnes intoxiquées avaient présenté un ou plusieurs signes digestifs (vomissements pour 61 %, diarrhée pour 47 %, nausées pour 27 %...), 22 % (134 personnes) avaient présenté au moins un signe neurologique (céphalées pour 10 %, vertiges pour 4 %, paresthésies pour 3 %...) seul ou associé à d'autres symptômes. Les trois quarts des personnes qui avaient présenté au moins un signe neurologique avaient également rapporté un signe digestif, permettant d'orienter sur l'origine alimentaire possible des troubles. Le type de coquillages consommé (moules, huîtres, coquilles Saint-Jacques...) ne différait pas entre les personnes qui avaient présenté un signe neurologique et celles qui n'en avaient pas présenté.

La relecture complète par un toxicologue des CAP de chacune des 134 observations des cas où un signe neurologique était mentionné a permis d'identifier *a posteriori* 15 cas pouvant être liés à la consommation de coquillages bivalves contaminés par une neurotoxine marine : 14 cas correspondaient à un syndrome paralytique (orientant vers les saxitoxines) et un cas à un syndrome amnésique (orientant vers l'acide domoïque). Aucune intoxication par d'autres neuro-

toxines marines n'a été suspectée à partir des informations disponibles.

Le diagnostic a été posé rétrospectivement à partir de la coïncidence entre les signes cliniques décrits, et le signalement de contamination de coquillages dans les zones de production surveillées (REPHYTOX) ou par une notification du RASFF, et l'origine des coquillages lorsque cette dernière était connue. Aucune recherche de neurotoxines marines (saxitoxines, acide domoïque...) n'a pu être réalisée dans le sang ou les urines de ces 15 malades.

Les 14 personnes atteintes de syndrome paralytique avaient partagé 11 repas, et consommé des moules, seules ou associées à d'autres coquillages, pour 10 d'entre eux (7 repas) ; des huîtres, coquilles Saint-Jacques, ou palourdes dans les autres cas.

Six personnes avaient présenté des paresthésies, des mains et/ou pieds pour quatre cas, de la bouche pour les deux autres cas. Cinq personnes avaient souffert de douleurs ou crampes musculaires, dont deux qui avaient également ressenti des paresthésies. Des troubles de la mémoire avaient par ailleurs été rapportés par l'entourage de deux personnes, posant la question d'un syndrome amnésique associé au syndrome paralytique.

Si l'intensité des symptômes rapportés était faible pour 10 cas, quatre ont cependant présenté de symptômes neurologiques plus intenses ou persistants : paresthésies bilatérales des mains et/ou des pieds, paresthésie ascendante de la main vers le bras avec raideur musculaire associée... Les

symptômes ont régressé spontanément dans les 12 heures chez les 11 cas où l'évolution clinique était connue. La lecture des dossiers a permis de retrouver l'origine des coquillages consommés pour 6 repas (8 personnes), et de l'associer rétrospectivement à une zone de production conchylicole où des teneurs en saxitoxines élevées voire supérieures au seuil réglementaire avaient été identifiées pour quatre repas, et à une notification du RASFF, correspondant à l'alerte des moules importées d'Italie en juin 2019, pour les deux autres repas.

Enfin, le 15^e cas a présenté des troubles de la mémoire et une confusion mentale importante nécessitant une hospitalisation en réanimation, suite à la consommation d'amandes de mer et de bulots. L'origine des coquillages était connue, et les données du REPHYTOX dans la zone de production ont montré à la même période des taux d'acide domoïque supérieurs au seuil réglementaire, faisant suspecter un syndrome amnésique. Le patient s'est rétabli.

Des mesures immédiates sont à prendre dès qu'un cas est suspecté !

L'absence de diagnostic de syndrome neurotoxique, par défaut d'informations sur les coquillages impliqués, peut être préjudiciable à la prise en charge des malades. C'est pourquoi, à la suite de cette étude, un questionnaire spécifique a été élaboré par les CAP afin de recueillir toutes les données nécessaires pour et guider, dès le premier appel, la conduite à tenir lorsqu'une personne rapporte un signe neurologique après la consommation de coquillages. Il s'agit notamment de rechercher les signes cliniques décrits dans les syndromes liés aux neurotoxines marines, d'estimer la quantité de coquillages ingérés, de documenter leur origine, leur lieu d'achat et la zone de production. Il ne faut pas oublier de demander aux personnes intoxiquées de conserver des restes de repas, qui pourront être congelés en vue d'analyses. La ou les personnes seront adressées aux urgences afin d'effectuer des prélèvements biologiques à conserver (notamment pour rechercher *a posteriori* les saxitoxines dans les urines), qui seront utiles pour confirmer l'intoxication. Aussi, tout professionnel de santé suspectant une telle intoxication doit contacter sans délai un Centre antipoison pour une prise en charge optimisée.

L'origine du coquillage est indispensable pour la recherche d'informations sur d'éventuelles détections de toxines par REPHYTOX ou de notifications du RASFF de coquillages contaminés importés. Ces éléments contribuent fortement au dia-

gnostic. À noter que depuis le début de la surveillance de ces toxines et jusqu'à ce jour, 19 notifications au RASFF concernant des coquillages distribués ou importés en France et contaminés par des toxines paralysantes et 15 par des toxines amnésiantes ont été émises. Lorsque l'intoxication concerne des coquillages ramassés par les pêcheurs à pied amateurs dans des zones non contrôlées, les dosages de toxines dans les coquillages non consommés sont primordiaux.

Enfin, depuis décembre 2020, l'Anses et les CAP ont mis en place une surveillance automatique quotidienne des cas d'intoxication par des coquillages enregistrés dans la base de données des CAP, afin de détecter tout cas suspect dès le lendemain de l'appel au CAP. L'objectif est de débiter les investigations, alerter les autorités compétentes, et prévenir la population dans les plus brefs délais.

**Sandra SINNO-TELLIER (Anses),
Nicolas DELCOURT (CAP de Toulouse),
Eric ABADIE (Ifremer).**

Références bibliographiques

- [1] Règlement (CE) n° 854/2004 du Parlement européen et du Conseil du 29 avril 2004 fixant les règles spécifiques d'organisation des contrôles officiels concernant les produits d'origine animale destinés à la consommation humaine.
- [2] Belin, C., Soudant, D., & Amzil, Z. (2020). Three decades of data on phytoplankton and phycotoxins on the French coast: Lessons from REPHY and REPHYTOX. *Harmful Algae*, 101733. doi:<https://doi.org/10.1016/j.hal.2019.101733>
- [3] N Delcourt, N Arnich, S Sinno-Tellier, N Franchitto. Mild paralytic shellfish poisoning (PSP) after ingestion of mussels contaminated below the European regulatory limit. *Clin Toxicol.* 2020 Jul 3;1-2.
- [4] Toxi-infections alimentaires collectives suspectées d'être liées à la consommation de coquillages crus, bilan épidémiologique au 8 janvier 2020. Santé Publique France. Article en ligne. Mis à jour le 10 janvier 2020. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-infectieuses-d-origine-alimentaire/toxi-infections-alimentaires-collectives/articles/toxi-infections-alimentaires-collectives-suspectees-d-etre-liees-a-la-consommation-de-coquillages-crus-bilan-epidemiologique-au-8-janvier-2020>

Intoxication par des champignons *shiitake*. Quoi de neuf depuis la levée de l'obligation d'information en 2017 ?

Un nouveau bilan des cas d'intoxication par des champignons *shiitake* (*Lentinula edodes*), rapportés aux Centres antipoison entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2019, montre que le nombre d'intoxications a fortement augmenté en 2018 et 2019. Les atteintes cutanées caractéristiques liées à une cuisson insuffisante de ces champignons, restent, elles stables. L'information des producteurs, des restaurateurs et des consommateurs doit être renforcée.



© Informa Healthcare USA, Inc. 2014

Une alerte en 2015 : il faut cuire les *shiitake*

Dans le premier numéro de *Vigil'Anses*, nous avons fait le point sur ce champignon très particulier dont la consommation crue ou insuffisamment cuite peut entraîner une atteinte cutanée, parfois associée à une atteinte digestive généralement modeste. L'atteinte cutanée est appelée dermatite en flagelle en raison de sa topographie assez caractéristique : tout le corps se couvre de lésions linéaires, très prurigineuses, comme si la personne avait été flagellée (voir photo). Le shiitake contient notamment du lentinan et du tréhalose. Les signes cutanés observés seraient dus au lentinan, un polysaccharide présent dans le shiitake et que la chaleur détruit. Il n'y a pas de traitement spécifique et la dermatite régresse spontanément en 2 à 3 semaines. Les signes digestifs seraient dus au tréhalose un sucre naturel qui ne peut être dégradé que par la tréhalase, enzyme présente dans l'intestin et dont certaines personnes sont dépourvues. Chez ces dernières, l'accumulation de tréhalose non digéré dans l'intestin conduit à une fermentation responsable de signes digestifs comme la diarrhée.

Le shiitake, originaire d'Asie, est très courant sur le marché européen depuis plusieurs années, notamment en France où il est cultivé et produit (voir l'article de *Vigil'Anses* n°1, [1]). On lui prête des propriétés thérapeutiques contre certains cancers, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie ou

encore pour stimuler le système immunitaire. Au Japon et en Chine, le lentinan est utilisé comme thérapie complémentaires des traitements classiques contre le cancer (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie) [2]. À ce jour cependant, aucune autorisation de mise sur le marché en tant que médicament n'a été demandée pour l'Union Européenne. Du fait de son statut de denrée alimentaire, le shiitake est commercialisé sous forme d'extrait sec en gélules comme complément alimentaire, dont certains sont concentrés en lentinan.

Le 21 août 2015, suite à l'alerte des Centres antipoison et de l'Anses, un communiqué de presse de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) avait informé le grand public de la nécessité de bien cuire cet aliment. Sur recommandation de l'Anses et afin que le consommateur soit prévenu au moment de l'achat des effets possibles d'une consommation sans cuisson, un arrêté du 5 août 2016 avait suspendu « pour une durée d'un an, la mise sur le marché à destination du consommateur final, à titre gratuit ou onéreux, des champignons des espèces (...) *Lentinula edodes*, lorsqu'ils sont présentés à l'état frais, en vrac ou préemballés, s'ils ne sont pas accompagnés d'une information claire informant le consommateur de la nécessité d'une cuisson complète avant la consommation ».

Et depuis ? Les intoxications persistent....

L'obligation d'information n'est donc plus en vigueur depuis août 2017. Un nouveau bilan des cas d'intoxication signalés aux Centres antipoison était nécessaire pour éclairer les

autorités sur d'éventuelles nouvelles mesures à prendre. Le précédent bilan s'arrêtant fin 2013, l'analyse a porté sur les cas rapportés aux Centres antipoison entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2019, avec un focus sur les patients ayant présenté une atteinte cutanée. En effet, certaines per-

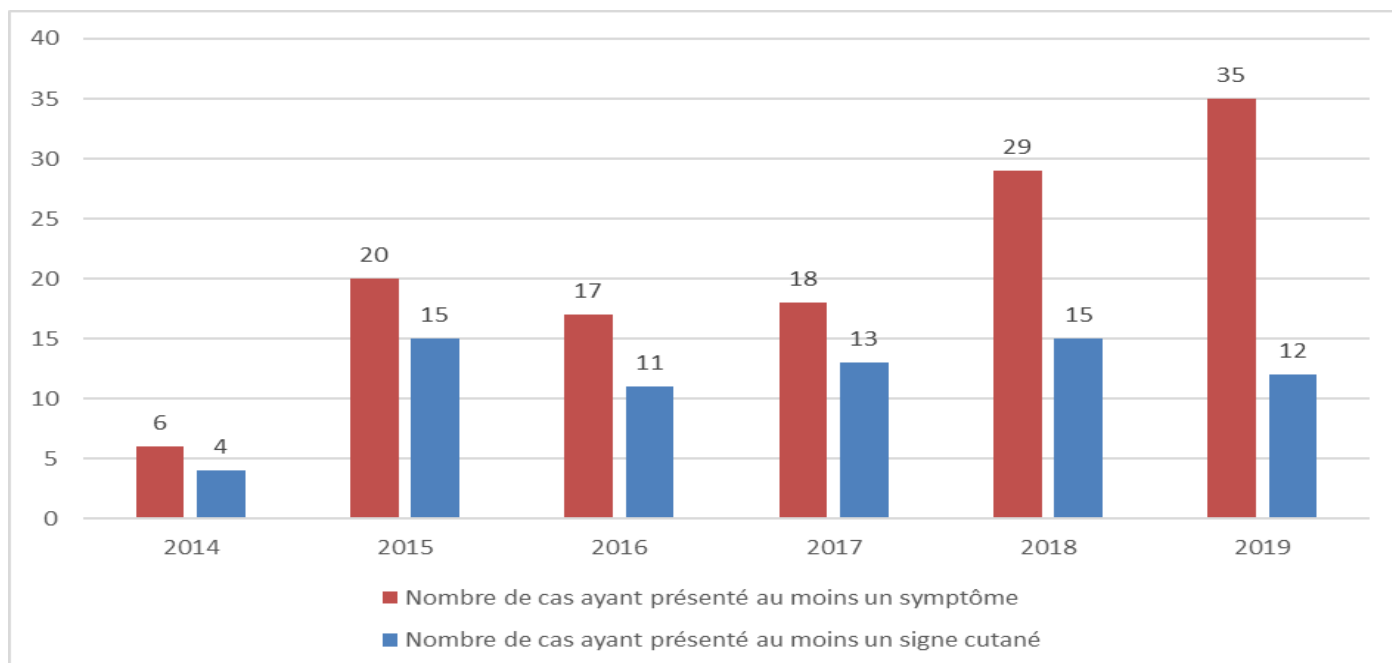


Figure 1 : Évolution annuelle des cas symptomatiques et des cas ayant présenté au moins un signe cutané. Janvier 2014-Décembre 2019 (n=125) (source : Sicap)

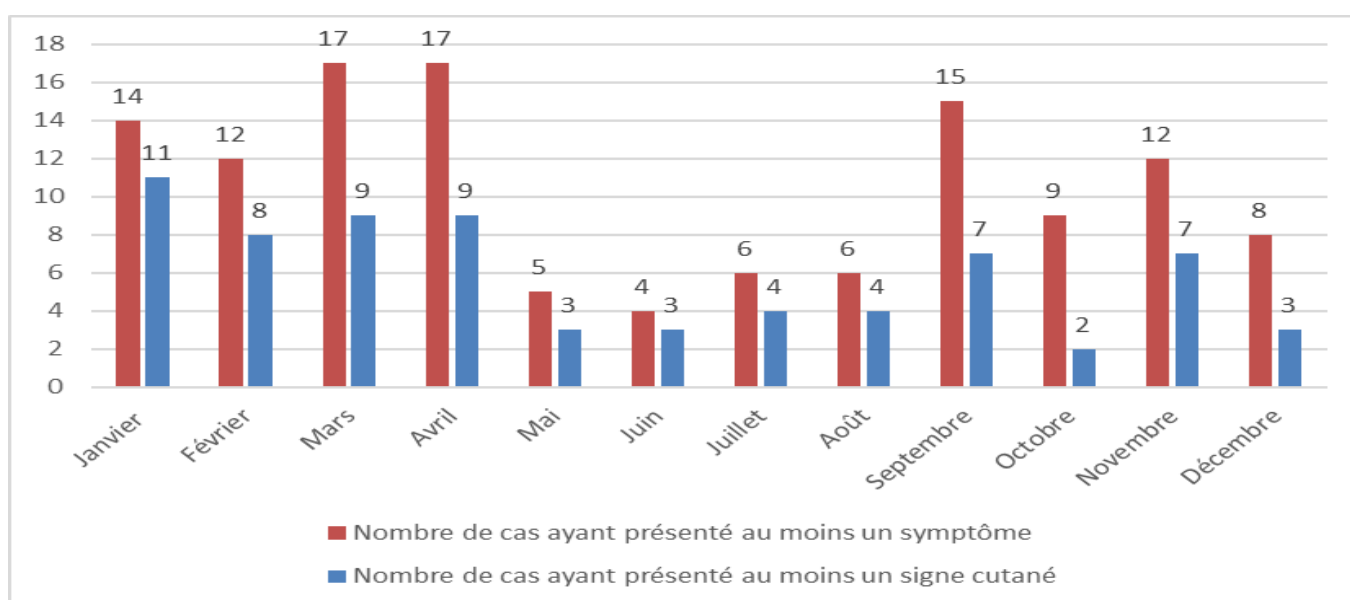


Figure 2 : Répartition mensuelle des cas symptomatiques et des cas ayant présenté au moins un signe cutané suite à la consommation de shiitake. Janvier 2014-Décembre 2019 (n=125) (source : Sicap)

sonnes présentent, après avoir mangé des shiitake, des signes digestifs de type nausées, vomissements ou diarrhée. Ceux-ci peuvent être non spécifiques des champignons shiitake et relever d'une autre cause, par exemple une contamination bactérienne du fait d'un défaut d'hygiène alimentaire ou de la fermentation décrite plus haut.

Sur la période étudiée, les Centres antipoison ont reçu des appels concernant 125 personnes présentant des symptômes en lien avec la consommation de shiitake. Parmi elles, 70 (56%) se plaignaient d'au moins un signe cutané, dont 59 décrivaient une atteinte de type dermatite flagellaire. L'analyse temporelle montre que si le nombre total de cas était plus important en 2018 et 2019 qu'auparavant, le

nombre de personnes ayant une atteinte cutanée était en revanche stable (figure 1). Une saisonnalité marquée épargne relativement les mois d'été (figure 2).

Qui s'intoxique et comment ?

Les 70 personnes présentant une atteinte cutanée étaient des adultes plutôt jeunes, âgés de 19 à 69 ans (médiane : 39 ans), avec une proportion un peu plus importante d'hommes entre 30 et 40 ans. L'information sur le lieu d'achat ou de consommation était disponible pour 41 cas. Les shiitake avaient été principalement achetés en supermarché (61 % des cas) ou sur un marché (17 %) ou consommés au restaurant (17%). Les lésions cutanées étaient apparues en

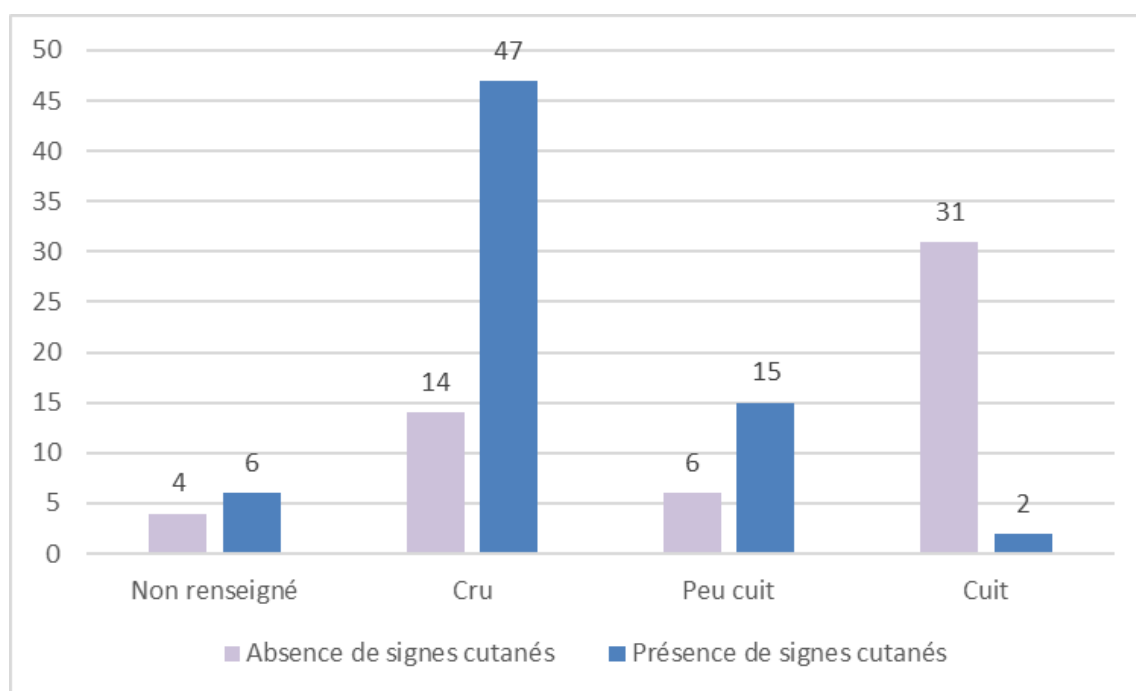


Figure 3 : Répartition du nombre de cas avec ou sans signe cutané en fonction du mode de cuisson des shiitake. Janvier 2014-Décembre 2019 (n=125) (source : Sicap).

moyenne dans les 48 heures suivant la consommation de shiitake, mais parfois les signes étaient apparus dans l'heure ou au contraire, plus tardivement, le délai pouvant aller jusqu'à une semaine après la consommation. Le champignon se présentait à l'état frais dans une grande majorité des cas, la forme déshydratée ne concernant que 15% des cas.

L'insuffisance de cuisson était clairement en cause parmi les personnes atteintes de forme cutanée : seules deux per-

sonnes sur 70 déclaraient avoir bien cuit les shiitake (figure 3). Les autres les avaient consommés crus ou peu cuits (au wok, sur une pizza, ajoutés dans une soupe).

Toutes les personnes se sont rétablies complètement, après un délai d'autant plus long que la quantité de champignons consommée était importante : autour de 4 jours pour une consommation de moins de 60 g, 7 jours pour 60 à 150 g et 15 jours pour des quantités supérieures..

Informers producteurs, restaurateurs et consommateurs

Rappelons que ces chiffres qui peuvent paraître faibles ne sont qu'un pâle reflet de la réalité. En effet, de nombreuses dermatites flagellaires aux shiitake ne font pas l'objet d'un appel à un Centre antipoison, en particulier parce que le lien n'est pas toujours fait entre la consommation de shiitake et la survenue des lésions, surtout lorsque celles-ci sont d'apparition tardive. Suite à ce bilan, la DGCCRF, l'Anses et les Centres antipoison vont renouveler leur mise en garde auprès de consommateurs. De son côté, la DGCCRF lancera une campagne d'information à destination des producteurs de shiitake afin de les inciter à mentionner sur leurs produits la nécessité de bien cuire ce champignon. Cette campagne sera aussi destinée aux professionnels de la restauration, pour leur rappeler que certains modes de cuisson rapide, comme la cuisine au wok, ne sont pas suffisants pour éliminer le risque de dermatite toxique.

David Boels (CHU de Nantes) et Juliette Bloch (Anses)

POUR EN SAVOIR PLUS, VOUS POUVEZ CONSULTER :

- [1] Vigil'Anses n°1, février 2017 : Champignons Shiitake : attention à la cuisson sinon gare aux démangeaisons !
https://vigilances.anses.fr/sites/default/files/VigilancesN1_shiitake_0.pdf
 [2] référence 7 du rapport à compléter.

Références bibliographiques :

- [1]. http://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/presse/communique/2015/cp-champignon-shiitake.pdf
 [2] . <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2016/8/5/EINC1622686A/jo/texte>

Colles pour faux ongles : un risque de brûlures thermiques graves

La pose de faux ongles requiert l'utilisation de colles puissantes, notamment les colles cyanoacrylates. Leur usage de plus en plus répandu à la maison peut être à l'origine d'accidents graves, notamment de brûlures thermiques profondes, comme le rapportent les Centres antipoison. La disparité des messages de risque et de précaution d'emploi sur les emballages appelle à renforcer l'information des consommateurs sur les risques encourus, en particulier lors de la projection de colle cyanoacrylate sur des textiles/vêtements en contact avec la peau.



©Getty Images

L'alerte

Les Centres antipoison (CAP) ont signalé en novembre 2020, deux cas graves de brûlure avec de la colle pour faux ongles.

Le premier cas concernait une petite fille de 20 mois qui avait été en contact avec de la colle à travers son t-shirt en coton, au niveau de son poignet gauche. L'enfant présentait d'emblée à cet endroit une brûlure du deuxième degré profond, qui a nécessité une greffe de peau.

La colle pour faux ongles, vendue dans le commerce, était de type cyanoacrylate, contenant du cyanoacrylate d'éthyle et du polyméthylacrylate. Sur l'étiquette du produit étaient indiqués des messages de prévention, notamment « À tenir éloigné des tissus. Le contact avec les vêtements les abîmerait et pourrait générer une chaleur suffisante pour brûler la peau sous le vêtement. En cas d'éclaboussure sur un vêtement, retirez doucement le vêtement concerné. En cas d'adhérence à la peau, ne tirez pas dessus pour la séparer mais lavez-la à grande eau savonneuse et ensuite séparez-la doucement ».

Le second cas était celui d'une petite fille de 2 ans qui avait joué avec une colle pour faux ongles. Le produit s'était renversé sur la main et l'avant-bras de l'enfant, qui portait

alors un haut de pyjama à manches longues, semble-t-il en coton. Le vêtement avait alors adhéré à la peau au niveau de la main, du majeur et de l'annulaire, collés entre eux. La mère avait réussi à décoller les doigts avec de l'eau froide. L'enfant avait présenté une brûlure du deuxième degré au niveau de la paume et du dos d'une main. L'évolution satisfaisante n'avait finalement pas nécessité la greffe initialement envisagée. D'après la mère de l'enfant, le flacon ne comportait aucune indication particulière.

Les colles pour faux ongles sont des produits cosmétiques. Ces alertes ont donc été transmises à l'Agence nationale de sécurité des médicaments (ANSM), en charge de la cosmétovigilance en France.

Un mécanisme chimiquement bien expliqué, mais peu connu des cliniciens

Les contacts cutanés directs avec les colles cyanoacrylates sont généralement sans gravité. À l'inverse, lorsque la projection survient au travers d'un vêtement surtout en coton ou en laine, la réaction de polymérisation de la colle se trouve chimiquement catalysée, c'est-à-dire amplifiée par le tissu : l'accélération de la réaction entraîne un dégagement de chaleur presque instantané, cause de brûlure cutanée. La fluidité importante des colles pour faux ongles peut élar-

gir la zone de contact cutanée par diffusion dans le tissu et ainsi augmenter la surface cutanée de réaction et de brûlure.

Dans la littérature scientifique, une vingtaine de cas sont rapportés à ce jour, concernant quasi-exclusivement des enfants. Parmi les publications les plus récentes, signalons le cas d'un petit garçon de 2 ans ayant joué avec un flacon de colle pour faux ongles. Le produit avait été projeté accidentellement sur ses mains et sur son t-shirt en coton au niveau du torse provoquant une brûlure du deuxième degré. La brûlure étant finalement de faible surface, une greffe de peau n'avait pas été nécessaire [1].

Une équipe australienne a également publié le cas d'une petite fille de 4 ans ayant subi une greffe de peau à la jambe, après avoir reçu de la colle cyanoacrylate type « super glue » sur son pantalon en coton. Cette même équipe a réalisé une étude expérimentale pour mesurer les températures générées suite à la projection de colle cyanoacrylate sur du coton : 90 secondes après l'application, la température mesurée était de 91°C. Il a fallu plus de trois minutes pour que la température soit inférieure à 40°C [2].

Quelle est la réglementation en vigueur ?

En France comme en Europe, c'est le règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances chimiques et des mélanges (CLP) qui s'applique. Les mélanges contenant des substances classées pour leur toxicité doivent comporter les pictogrammes et les phrases de danger correspondant à ces effets toxiques. Par exemple, le cyanoacrylate d'éthyle est classé comme irritant cutané et oculaire de catégorie 2.

Le règlement CLP prévoit également l'ajout, sur les emballages des mélanges contenant des cyanoacrylates, d'une phrase de danger EUH 202 indiquant « Cyanoacrylate. Danger. Colle à la peau et aux yeux en quelques secondes. À conserver hors de portée des enfants ». Cet étiquetage ne tient cependant pas compte du mécanisme finalement très vraisemblable de la brûlure en cas de déversement accidentel sur un vêtement.

Pour leurs usages cosmétiques, certains composés tels que le cyanoacrylate d'éthyle ou le cyanoacrylate d'éthoxyéthyle font partie des dénominations communes des ingrédients cosmétiques <https://ec.europa.eu/growth/sectors/>

cosmetics/cosing_en). Ils sont utilisés comme agent filmogène (formation d'un film continu sur la peau, les cheveux ou les ongles comme dans les vernis par exemple) ou agents liants (colle pour faux ongles par exemple). Le règlement européen (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil européen relatif aux produits cosmétiques rend donc obligatoire la mention de leur présence sur les emballages des produits en contenant.

Au Canada, plusieurs alertes ont été émises, notamment en 2020, pour des flacons de colle cyanoacrylate destinée au bricolage, non conformes à la loi canadienne sur la sécurité des produits de consommation. Ces produits ne présentaient pas d'informations relatives aux risques de brûlure par contact direct ou n'étaient pas équipés de mécanisme protège-enfant (ouverture du produit uniquement à l'aide d'un outil non fourni [3]).

Un rappel indispensable des précautions à prendre

Plusieurs facteurs favorisent l'utilisation de colles cyanoacrylates pour faux ongles à la maison : mode croissante et banalisation de la pose de faux ongles renforcées par une diminution de la fréquentation d'ongleries professionnelles liée au contexte actuel de pandémie. Ainsi, la pratique de la pose de faux ongles à domicile semble largement répandue.

Ces colles pour faux ongles sont vendues librement dans le commerce : internet, magasins spécialisés, grande distribution etc. De très nombreuses références de produits sont ainsi disponibles sur le marché et, pour certaines, les mentions de risque de brûlures directes ou indirectes à travers un vêtement sont peu claires voire inexistantes, ce qui n'est pas conforme aux exigences réglementaires.

Le nombre de brûlures graves par projection sur un tissu, rapportées aux CAP, est faible mais il sous-estime le phénomène : en effet, s'agissant de brûlure, la filière de soin implique au premier plan un service d'urgence, ou un médecin généraliste, et les CAP ne sont généralement pas consultés.

Dans l'objectif de prévenir des brûlures graves, un renforcement des messages de précaution lors de l'utilisation de ces produits à la maison devrait donc être envisagé par les fabricants.

Un cas publié récemment rapporte une brûlure du dessus du pied au 2^{ème} degré chez une jeune femme ayant renversé accidentellement de la colle pour faux ongles sur son

pyjama en coton, ayant nécessité une greffe de peau. La jeune femme n'avait pas connaissance du risque de brûlure grave en cas de projection sur du tissu et pensait à tort que cette circonstance était moins grave qu'une projection de colle directement sur la peau. Les auteurs de cette publication insistent sur la nécessité de mieux informer les consommateurs sur les risques encourus, trop souvent ignorés [4].

Un étiquetage plus clair et plus visible pourrait renforcer l'information des consommateurs sur la conduite à tenir en cas de projection, telle que l'application immédiate d'eau froide savonneuse pour limiter la surface et la profondeur de la brûlure.

Enfin, comme le prévoit la réglementation européenne, ces produits ne doivent pas être laissés sans surveillance et doivent impérativement être tenus hors de portée des enfants.

Les produits à base de colle cyanoacrylate sont également utilisés pour d'autres usages tels que le modélisme et présentent les mêmes caractéristiques (flacons de gros volume, faible viscosité de la colle, prise rapide). Nos recommandations concernent donc aussi ces produits et le public concerné.

**Christine Tournoud (CAP de Nancy)
et Cécilia Solal Anses)**

Références bibliographiques

- [1] Clayman E, Billington A, Cruse CA. 2020. Full-thickness Pediatric Burn following Reaction between Cyanoacrylate Nail Adhesive and Cotton Shirt. J Cutan Aesthet Surg. 13(1): 35–37.
- [2] Jacques M, Tran S, Bertinetti M, Holland AJA. 2020. Too hot to handle? Full thickness burn injury in a child caused by cyanoacrylate glue and cotton - a case report and experimental study. J Burn Care Res. iraa174.
- [3] Règlement sur les produits chimiques et contenants de consommation. 2001. Canada. DORS/2001-269
- [4] Rich H, Cubit JJ. Cyanoacrylate Nail Glue and the Pyjama Catalyst. 2020. J Burn Care Res. 30;41(6):1306-1308.

Neurotoxicité du métronidazole, médicament antibiotique et antiparasitaire, chez le chien : des risques même à faible dose.

La neurotoxicité du métronidazole, antibiotique et antiparasitaire, est rapportée chez l'humain et l'animal depuis les années 80. Chez le chien, il s'agit principalement de troubles de l'équilibre et/ou de tremblements. Alors que jusqu'à présent des doses de métronidazole élevées (supérieures à la dose habituellement utilisée qui peut aller jusqu'à 50 mg/kg/jour) étaient généralement incriminées, une étude récente fait état d'effets indésirables neurologiques dès 26 mg/kg/jour. L'analyse des données de la pharmacovigilance corrobore les résultats de cette étude, en identifiant un risque lié à une utilisation prolongée du médicament, même à dose réduite. Des précautions particulières d'emploi sont donc nécessaires pour limiter le risque d'apparition de ces effets indésirables.



©Getty Images

Contexte

La surveillance des médicaments vétérinaires après leur mise sur le marché repose principalement sur la pharmacovigilance, via les déclarations spontanées d'effets indésirables observés par les acteurs de terrain (vétérinaires, éleveurs...). Toutefois, les publications scientifiques peuvent contribuer à apporter des informations complémentaires et permettre de mieux comprendre certains événements signalés via le circuit de déclaration des effets indésirables.

Une publication concernant la neurotoxicité du métronidazole chez le chien, parue en 2018 dans *l'Australian Veterinary Journal* [9] a ainsi été analysée par l'Agence nationale médicament vétérinaire (ANMV) et ses résultats ont été comparés aux données enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance vétérinaire.

Le métronidazole est un antibactérien de la famille des nitro-imidazolés utilisé chez l'Homme depuis les années 60 pour le traitement des infections à germes anaérobies et de certaines maladies parasitaires, les protozooses.

Le métronidazole chez le chien

Plusieurs médicaments vétérinaires contenant du métronidazole en association avec un autre antibiotique, la spiramycine, sont autorisés depuis les années 1990 chez les animaux de compagnie notamment pour le traitement des infections buccodentaires et avec des doses recommandées en métronidazole allant de 12,5 à 16,7 mg/kg/j pendant 6 à 10 jours.

Depuis 2015, plusieurs spécialités pour animaux de compagnie ne contenant que du métronidazole ont été autorisées. Leurs indications concernent le traitement de la giardiose (protozoose responsable de diarrhées chez le chien) et des infections à germes anaérobies, avec des doses plus élevées et un schéma thérapeutique adapté à ces affections, de 50 mg/kg/j en une à deux prises par jour pendant 5 à 7 jours.

Une toxicité déjà connue

La neurotoxicité du métronidazole est rapportée chez l'Homme et l'animal depuis les années 80 [2, 3]. Chez l'Homme, des atteintes des nerfs périphériques, du nerf optique, des encéphalopathies, des atteintes de l'oreille

interne et du cervelet sont décrites. Le mécanisme de cette neurotoxicité reste incomplètement élucidé mais pourrait impliquer la formation de radicaux libres, d'analogues de thiamine, ou être lié à une action du métronidazole et de ses métabolites sur l'ARN cellulaire des neurones, altérant la synthèse protéique et provoquant leur dégénérescence [5]. L'utilisation de doses supérieures à 42 g par jour pour un adulte est considérée comme à risque, mais des études récentes indiquent que cette neurotoxicité, même si elle reste rare, peut apparaître sans lien avec la dose ou la durée de traitement [6]. Chez le chien, des atteintes du cervelet ou du vestibule sont généralement rapportées, en lien avec l'utilisation de doses de métronidazole dépassant 60 mg/kg/jour [4, 7].

L'étude mentionnée en introduction décrit une série de 26 chiens ayant présenté des troubles neurologiques imputés au métronidazole dans plusieurs hôpitaux vétérinaires spécialisés du Royaume-Uni entre 2004 et 2017 [9]. Les animaux inclus étaient en moyenne âgés de 7,2 ans (de 1,5 mois à 12 ans). Le métronidazole avait été prescrit pour des diarrhées dans 54 % des cas, et des infections à bactéries anaérobies (arthrite, endocardite, abcès...) pour les autres cas. Les doses de métronidazole utilisées allaient de 26 à 112 mg/kg/jour administrés en deux prises, avec un dosage moyen de 42 mg/kg/jour. Le temps de traitement

moyen était de 35 jours. Les symptômes étaient apparus après 10 jours de traitement dans 92 % des cas. Les symptômes rencontrés étaient majoritairement des troubles de la démarche et/ou des mouvements oculaires anormaux. Les symptômes avaient généralement disparu dans les 3 jours suivant l'arrêt du métronidazole. Dans la majorité des cas, un traitement à base de diazépam avait été mis en place pour accélérer la récupération. Cette étude rapporte pour la première fois une neuro-toxicité du métronidazole à des doses inférieures aux intoxications précédemment décrites, soit dès 26 mg/kg/jour.

Une toxicité confortée par les données de pharmacovigilance vétérinaire française

Un bilan des données de la base nationale de pharmacovigilance a été réalisé sur une période comprise entre janvier 2001 et juin 2019. Les cas où le rôle du métronidazole dans l'effet indésirable pouvait être écarté de manière certaine ont été exclus ainsi que les cas où plusieurs médicaments étaient impliqués.

Au total, sur cette période, 124 déclarations d'effets indésirables possiblement en lien avec le métronidazole ont été enregistrées, dont 99 déclarations chez le chien. Comme indiqué dans la figure 1, le nombre de déclarations en lien

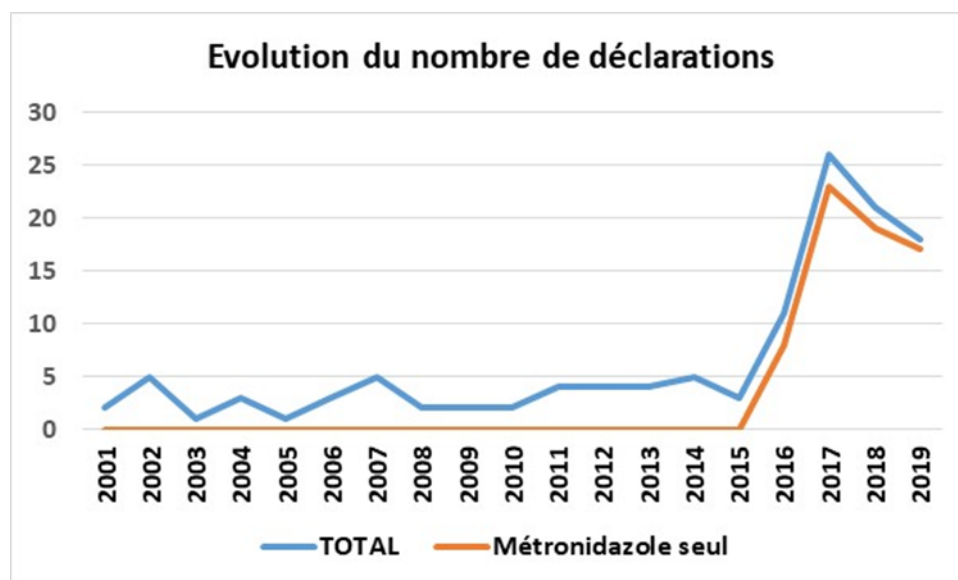


Figure 1 : Évolution du nombre de déclarations de 2001 à 2019 (source : base nationale de pharmacovigilance vétérinaire)

1. Partie du cerveau, jouant notamment un rôle dans l'équilibre moteur
2. Partie de l'oreille interne, impliquée dans l'équilibre moteur

avec le métronidazole est resté stable et très faible entre 2001 et 2015 puis a augmenté à partir de 2016, date de commercialisation du premier médicament contenant du métronidazole seul. Toutefois cette augmentation est à relativiser car le nombre de déclarations concernées est faible, le système de pharmacovigilance vétérinaire n'est opérationnel que depuis 2003 et les déclarants sont généralement plus enclins à déclarer les effets indésirables des nouveaux médicaments que ceux des médicaments utilisés depuis des [années](#).

commercialisation de médicaments vétérinaires à base de métronidazole seul.

Sur cette période, on dénombre 48 déclarations d'effets indésirables de type neurologique, en lien avec une utilisation de métronidazole chez le chien. La majorité de ces effets indésirables est observée avec des médicaments contenant du métronidazole seul (45/48, soit 93,8 %) (Fig.1). L'âge des animaux concernés est de deux mois à 14 ans, pour un âge moyen de 5,2 ans. Le poids moyen est de 18 kg (de 1,4 à 50 kg), sans surreprésentation raciale ni

	Métronidazole + Spiramycine % (N)	Métronidazole % (N)	Total % (N)
% (N) de déclarations	44,4 (N=44)	55,6 (N=55)	100,0 (99)
Dont % (N) de déclarations avec des signes neurologiques	38,6 (N=17)	82,0 (N=44)	61,6 (61)

Tableau 1 : Répartition des 99 déclarations chez le chien selon les médicaments et le type d'effet indésirable

L'analyse s'est concentrée sur le chien, espèce majoritairement concernée par ces déclarations (99/124). La proportion de déclarations concernant les médicaments associant métronidazole et spiramycine et celle des médicaments contenant du métronidazole seul a été étudiée. Si les résultats montrent que ces proportions sont proches (respectivement 44,4 % des déclarations versus 55,6 %), des effets indésirables neurologiques sont plus souvent observés avec les médicaments contenant le métronidazole seul qu'en association avec la spiramycine (82 % versus 38,6 %).

Cette observation s'explique probablement par des différences d'indication selon les médicaments et par conséquent de dose de métronidazole administrée et de durée de traitement. Quelle que soit la nature du médicament (métronidazole seul ou en association), les troubles de l'équilibre sont les troubles neurologiques majoritairement rapportés.

Des usages très souvent non conformes aux recommandations

Une analyse plus fine a été réalisée sur les cas avec signes neurologiques, déclarés depuis 2016, première année de

sexuelle significative. Pour la moitié d'entre eux, le motif d'utilisation du métronidazole est un trouble digestif. Les symptômes rapportés sont majoritairement de l'ataxie et des trémulations musculaires.

L'utilisation du produit ne suivait les recommandations du Résumé des caractéristiques du produit (RCP) que dans 9 cas, en termes de posologie et de durée de traitement. Pour ceux-ci, les troubles étaient apparus entre deux heures et 7 jours après le début du traitement et avec des doses de métronidazole allant de 25 à 53mg/kg/j. Aucune information sur l'évolution des symptômes n'était disponible.

À l'inverse, l'usage était non conforme au RCP dans 81,2 % des cas (39 cas/48). Pour 17 chiens, le temps de traitement était supérieur au temps de traitement recommandé dans le RCP (allant de 8 jours à 5 mois). Neuf chiens avaient reçu une dose supérieure à celle mentionnée dans le RCP (allant de 60 à 160 mg/kg/j). Treize chiens avaient reçu une dose supérieure à celle recommandée et pendant une durée supérieure à celle recommandée. Pour ces 39 cas, les troubles étaient apparus de moins de 2 heures à 6 mois après le début du traitement et avaient duré d'une heure à 15 jours.

Des précautions d'utilisation du métronidazole à prendre pour l'animal ...

La possible apparition de signes neurologiques est déjà mentionnée dans les RCP des médicaments à base de métronidazole autorisés depuis 2015.

Si les données disponibles semblent montrer une grande variabilité individuelle dans l'apparition de la toxicité neurologique du métronidazole chez le chien, elles évoquent également un risque majoré lors d'une utilisation non conforme aux RCP, que ce soit en termes de dose et/ou de temps de traitement. Ces données semblent corroborer l'étude de Tauro *et al.* dans laquelle une administration au-delà de la durée de traitement préconisée dans les autorisations est rapportée dans 92% des cas d'effets indésirables neurologiques [9].

L'utilisation prolongée du métronidazole dans le cadre des maladies digestives chroniques par exemple (motif courant d'utilisation chez le chien) doit donc amener le praticien à être particulièrement attentif dans le suivi des animaux traités. Il faut souligner que les schémas thérapeutiques prolongés restent en dehors du cadre de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) de ces produits, et sous la responsabilité du prescripteur qui doit alors évaluer le rapport bénéfice/risque et adapter la posologie et la durée du traitement à la situation.

Une attention particulière doit également être portée à la dose journalière administrée, en particulier chez les animaux de petit gabarit. Un calcul au plus juste de la dose et l'utilisation de présentations adaptées au gabarit de l'animal sont indispensables.

...mais aussi pour l'utilisateur

Le métronidazole et certains de ses métabolites sont susceptibles d'interagir avec l'ADN des cellules humaines et animales, comme chez le rat, la souris [2, 5] et plus récemment le chat [8]. Chez le rat et la souris, une augmentation significative du nombre de tumeurs mammaires, de lymphomes et d'adénomes pulmonaires a été démontrée après 100 jours d'administration orale de métronidazole, ce qui a conduit à considérer la molécule comme cancérigène chez l'animal, et comme cancérigène possible (2B) chez l'Homme selon la classification de l'*International Agency for Research on Cancer* (IARC) [2].

Ce caractère mutagène et potentiellement cancérigène a justifié le classement du métronidazole comme substance interdite chez les animaux producteurs de denrées, tels

que les bovins, les porcs et les volailles [1]. Lors du traitement des animaux de compagnie, des précautions particulières d'emploi doivent être respectées afin de limiter l'exposition des personnes au métronidazole. Ainsi, il est clairement mentionné dans les RCP des médicaments autorisés depuis 2015 que le port de gants imperméables est nécessaire pour ceux qui administrent le médicament.

Conclusion : un médicament utile dans le cadre d'un usage raisonné

Si le métronidazole reste d'intérêt majeur en médecine vétérinaire, son utilisation doit être raisonnée, avec des doses et des durées de traitement adaptées à l'animal, au contexte clinique et infectieux, en vue d'en limiter les effets indésirables, notamment en termes de neurotoxicité. Une meilleure compréhension du mécanisme et des circonstances d'apparition de cette toxicité chez le chien et chez d'autres espèces, (chat, cheval) où le métronidazole est également utilisé, est nécessaire. La surveillance post-AMM de ces médicaments permettra d'affiner l'évaluation du risque lié à l'utilisation du métronidazole chez l'animal.

Références bibliographiques

- [1] RÈGLEMENT (UE) No 37/2010 DE LA COMMISSION du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale, (2009).
- [2] CVMP. Metronidazole summary report. EMEA, 1997
- [3] Dow SW, LeCouteur RA, Poss ML, et coll. Central nervous system toxicosis associated with metronidazole treatment of dogs: five cases (1984-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1989;195(3):365-8.
- [4] Evans J, Levesque D, Knowles K, et coll. Diazepam as a treatment for metronidazole toxicosis in dogs: a retrospective study of 21 cases. *J Vet Intern Med*. 2003;17(3):304-10.
- [5] Hernandez Ceruelos A, Romero-Quezada LC, Ruvalcaba Ledezma JC, et coll. Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2019;23(1):397-401.
- [6] Kuriyama A, Jackson JL, Doi A, et coll. Metronidazole-induced central nervous system toxicity: a systematic review. *Clinical neuropharmacology*. 2011;34(6):241-7.

- [7] Plumb DC. Metronidazole. In: Veterinary Drug Handbook 4th ed. Iowa State Press, Ames, IA, USA. 2002; p. 549-52.
- [8] Sekis I, Ramstead K, Rishniw M, et coll. Single-dose pharmacokinetics and genotoxicity of metronidazole in cats. *Journal of feline medicine and surgery*. 2009;11(2):60-8.
- [9] Tauro A, Beltran E, Cherubini GB, et coll. Metronidazole-induced neurotoxicity in 26 dogs. *Australian veterinary journal*. 2018;96(12):495-501.

POUR EN SAVOIR PLUS, VOUS POUVEZ CONSULTER :

Neurotoxicité induite par le métronidazole chez le chien, J. Bietrix, M.A. Moriceau, S. Laurentie, *Point vétérinaire* N°413/414, Janvier-Février 2021

Hépatite aiguë sévère associée à la consommation d'un complément alimentaire revendiqué comme ayurvédique

L'Anses a reçu un signalement d'hépatite aiguë sévère susceptible d'être liée à la consommation du complément alimentaire SriSri Kanchanara® revendiqué par son metteur en marché comme relevant de la pratique ayurvédique¹. Ce cas a été jugé d'imputabilité très vraisemblable. Étant donné la sévérité de l'effet indésirable rapporté, l'Anses porte ce cas à la connaissance du grand public et des professionnels de santé [1]. Elle recommande qu'une attention particulière soit portée aux effets indésirables susceptibles de survenir suite à la consommation de tous produits contenant de l'écorce de kanchanara et invite à les déclarer au dispositif national de nutriviigilance.

Dans le cadre de son dispositif de nutriviigilance créé en 2009, l'Anses a reçu un signalement d'hépatite aiguë sévère susceptible d'être liée à la consommation du complément alimentaire SriSri Kanchanara® commercialisé par la société Shankara France. Ce produit est composé exclusivement d'écorce de kanchanara dont le nom scientifique est *Bauhinia variegata*. Cette plante est utilisée traditionnellement en médecine ayurvédique comme antidiabétique, antibactérien, antifongique, antitumoral, etc.

L'alerte

Le signalement concerne une femme de 59 ans, sans antécédent médicaux et qui ne prend aucun traitement médicamenteux. Elle a une consommation d'alcool modérée et occasionnelle. Fin mai 2019, elle débute la consommation des compléments alimentaires SriSri Kanchanara® et SriSri Amruth®. Le produit SriSri Amruth® est arrêté fin août 2019, soit après trois mois de consommation.

À partir de mi-octobre, soit après 4 mois et demi de consommation du complément alimentaire SriSri Kanchanara®, elle se plaint de fatigue. Fin octobre, la patiente constate un ictère conjonctival². Elle arrête de consommer le complément alimentaire. Quatre jours plus tard, elle est hospitalisée en hépatologie. L'examen clinique ne révèle aucune anomalie, hormis l'ictère conjonctival. Les examens biologiques mettent en évidence une hépatite aiguë cytolytique avec une insuffi-

sance hépatocellulaire³. Une enquête étiologique complète est menée afin d'identifier la cause de cette hépatite aiguë sévère. Elle permet d'éliminer les principales maladies infectieuses, une maladie du foie d'origine alcoolique, une maladie vasculaire ou biliaire, une maladie de Wilson⁴, une maladie auto-immune ainsi qu'une cause médicamenteuse. Les résultats de la biopsie hépatique sont en faveur d'une pathologie toxique, sans toutefois éliminer formellement une pathologie infectieuse.

Par la suite, l'évolution clinique et biologique est lente mais favorable. La patiente rentre à son domicile fin novembre 2019, son bilan hépatique restera perturbé jusqu'en février 2020.

Liens avec la prise de compléments alimentaires

L'imputabilité des compléments alimentaires dans la survenue de l'hépatite aiguë sévère a été évaluée en appliquant la méthode développée pour le dispositif de nutriviigilance (Anses 2019)[2]. L'imputabilité prend en compte trois composantes : le délai d'apparition, l'évolution après l'arrêt du produit en cause et, le cas échéant, sa réintroduction, et les autres étiologies éventuellement écartées.

Pour le complément alimentaire SriSri Kanchanara®, le délai d'apparition de l'effet a été jugé « compatible ». Les effets indésirables ont régressé alors que le produit SriSri Kanchanara® n'était plus consommé et la cinétique de régression lente s'explique par la sévérité des troubles hépatiques. L'évolution a donc été qualifiée de « suggestive ». L'enquête étiologique a permis d'écarter les causes les plus fréquentes d'hépatite aiguë. La responsabilité du produit SriSri Kanchanara® dans la survenue de cette hépatite aiguë sévère a donc été jugée **comme très vraisemblable, notée à I4**, sur une échelle allant de I0 = exclu à I4 = très vraisemblable.

Cette même expertise a été menée pour le complément alimentaire SriSri Amruth®. Le délai d'apparition de l'effet a été jugé « incompatible », le produit ayant été arrêté environ deux mois avant l'apparition des premiers signes cliniques. La responsabilité du produit SriSri Amruth® dans la survenue de cette hépatite aiguë sévère a donc été jugée comme exclue (soit =I0).

Des cas identiques ont-ils été décrits dans la littérature scientifique ?

La recherche bibliographique a porté sur le potentiel caractère hépatotoxique chez l'Homme de l'ingrédient du complément alimentaire SriSri Kanchanara®, à savoir l'écorce de kanchanara (*Bauhinia variegata*). Un seul cas clinique d'atteinte hépatique impliquant la consommation de kanchanara a été publié. Il relate le cas d'une femme de 44 ans, qui a présenté un ictère, des selles décolorées et des urines foncées, après 6 mois de consommation de trois produits à base de plantes ou médicaments homéopathiques (*Kanchnar guggulu*, *Punarnava Mandur* et un troisième non identifié). Après enquête étiologique, le diagnostic d'hépatite d'origine toxique a été retenu. L'évolution a été favorable à l'arrêt de ces trois produits. Plusieurs produits multi-ingrédients ayant été consommés et l'un d'eux n'ayant pas pu être identifié, il n'est pas possible d'imputer exclusivement au kanchanara la survenue de cette hépatite rapportée dans la littérature. Il n'y a pas d'autre cas publié, et en particulier aucun cas ayant pour seule plante en cause le kanchanara.

Des cas identiques ont-ils été déclarés au dispositif de nutriviigilance ?

Un autre cas d'atteinte hépatite impliquant un produit dénommé « Kanchanara » a été déclaré au dispositif de nutriviigilance. Dans ce cas, deux autres compléments alimentaires étaient consommés simultanément (*Curcuma longa* et *Brin-*

garaj). La composition de ces trois produits n'ayant pu être identifiée précisément, ce cas n'a pas pu faire l'objet d'une analyse d'imputabilité.

Conclusion et recommandations

Pour le cas rapporté ici, l'imputabilité du complément alimentaire SriSri Kanchanara® dans la survenue de l'hépatite aiguë sévère est jugée très vraisemblable. Les données actuelles sont insuffisantes pour conclure formellement sur le caractère hépatotoxique de la plante kanchanara, utilisée traditionnellement en médecine ayurvédique. Cependant, au regard des différents signaux identifiés et de l'attrait croissant de la population pour ces produits, une attention particulière doit être portée aux effets indésirables susceptibles de survenir à la suite de la consommation de cette plante.

L'Anses rappelle ses préconisations habituelles relatives aux compléments alimentaires. **Elle recommande :**

Aux consommateurs,

- de signaler à un professionnel de santé tout effet indésirable survenant suite à la consommation d'un complément alimentaire ;
- de respecter les conditions d'emploi fixées par le fabricant ;
- d'éviter des prises multiples, prolongées ou répétées au cours de l'année de compléments alimentaires sans avoir pris conseil auprès d'un professionnel de santé (médecin, pharmacien...) ;
- de se méfier des vertus thérapeutiques prêtées aux compléments alimentaires ;
- d'être très prudent quant à l'achat de produits dans des circuits non traditionnels (internet, salles de sport...) et sans conseil individualisé d'un professionnel de santé..

Aux professionnels de santé, de transmettre les cas d'effets indésirables qu'ils suspecteraient d'être liés à la consommation de compléments alimentaires et de les déclarer au dispositif de nutriviigilance.

**Fanny Huret (Anses)
et Gwenn Vo Van Regnault (Anses)**

Références bibliographiques

- [1] Avis de l'Anses relatif à deux cas d'hépatites aiguës sévères avec menace du pronostic vital associées à la consommation du complément alimentaire Chewable Hair Vitamins. Saisine n° 2019-SA-0212. 14 p.
- [2] Avis de l'Anses relatif à l'actualisation de la méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutriviigilance. Saisine n° 2018-SA-0026. 16 p.
- [3] DGCCRF. 2019. "NUTRIMENTS Recommandations sanitaires."

-
1. L'Ayurvédā est la médecine naturelle et traditionnelle indienne, vieille de plus de 5000 ans.
2. L'ictère conjonctival est une coloration jaune du blanc de l'œil.
3. L'insuffisance hépatocellulaire se définit par un ensemble de manifestations cliniques et biologiques secondaires à l'altération des fonctions des cellules du foie telles que l'asthénie, l'ictère, l'encéphalopathie hépatique, les manifestations cutanées et endocriniennes, les syndromes hémorragiques et les infections.
4. La maladie de Wilson est une maladie génétique entraînant une surcharge en cuivre de l'organisme et notamment du foie.

POUR EN SAVOIR PLUS, VOUS POUVEZ CONSULTER:

- [1] [Avis de l'Anses relatif à un cas d'hépatite aiguë sévère associée à la consommation du complément alimentaire SriSri Kanchanara®](#)
- [2] [Avis de l'Anses relatif à l'actualisation de la méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutriviigilance](#)

Où déclarer ?

Les effets indésirables peuvent être déclarés sur le [Portail de signalement des événements sanitaires indésirables](#) du Ministère des Affaires sociales et de la Santé ou directement en remplissant [le formulaire de télédéclaration en ligne](#).

Comité de rédaction

Pour le réseau des Centres antipoison : Magali Labadie (CAP de Bordeaux)

Pour le réseau des Centres de consultation de pathologies professionnelles : Vincent Bonneterre (CCPP de Grenoble)

Nutrivigilance : Gwenn VO Van Regnault

Pharmacovigilance vétérinaire : Sylviane Laurentie

Phytopharmacovigilance : Ohri Yamada

Toxicovigilance : Sandra Sinno-Tellier

Vigilance des produits chimiques : Cécilia Solal

Vigilance des intrants du végétal et des produits biocides : Marie-Odile Rambourg

Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles : Sergey Zhivin

Si vous souhaitez vous abonner à ce bulletin et recevoir la newsletter [cliquez ici](#)

L'Anses, en charge de plusieurs systèmes de vigilance sanitaire (pharmacovigilance du médicament vétérinaire, nutrivigilance, phytopharmacovigilance, toxicovigilance et vigilance des pathologies professionnelles), rend compte de ses activités de vigilance, au travers d'un bulletin dédié : Vigil'Anses.

Au gré des actualités de chacune des vigilances, ce bulletin quadrimestriel présente les principaux résultats des travaux que l'Agence a menés dans le cadre de ses missions de vigilance, en lien avec ses partenaires, réseaux de professionnels et groupes d'experts, ainsi que les actions entreprises. Les articles, de format volontairement court, s'adressent à tous les acteurs de la santé-environnement-travail : pouvoirs publics, agences sanitaires, instituts et organismes d'expertise partenaires de l'Anses, gestionnaires des politiques de prévention, communauté scientifique, professionnels, associations et usagers. Ils invitent le lecteur intéressé à prendre connaissance de publications, avis ou rapports disponibles sur internet, pour en savoir plus.



CONNAÎTRE, ÉVALUER, PROTÉGER

AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort
Cedex Tél : 01 42 76 40 40
www.anses.fr — @Anses_fr