

LE BULLETIN
DES VIGILANCES

N°10

Avril 2020

anses
agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

VigilAnses

TOXICOVIGILANCE

- Des dépistages positifs aux opiacés dus à la consommation de sandwiches au pavot3

RÉSEAU NATIONAL DE VIGILANCE ET DE PRÉVENTION DES PATHOLOGIES PROFESSIONNELLES

- Des arômes qu'il vaut mieux ne pas inhaler7

TOXICOVIGILANCE DES INTRANTS DU VÉGÉTAL ET DES PRODUITS BIOCIDES

- Réactions cutanées et oculaires provoquées par des bracelets répulsifs contre les insectes10

NUTRIVIGILANCE

- Hépatite fulminante mortelle associée à la consommation d'un complément alimentaire.....12
- Les sels de régime à base de chlorure de potassium ne sont pas sans risque pour la santé16



Les compléments alimentaires vendus librement dans le commerce sont de plus en plus prisés dans notre pays alors même que certains contiennent des substances pouvant présenter un risque important pour la santé. Lorsqu'ils sont interdits en France, ils restent disponibles sur internet. D'autres, bien qu'autorisés, peuvent néanmoins être dangereux pour certaines personnes, sans qu'elles en aient conscience.

Ainsi ce premier numéro de Vigil'Anses pour 2020 présente un cas **d'hépatite mortelle** survenu suite à la prise d'un complément alimentaire à visée amaigrissante, **le Slim Metabol®**, contenant du *Garcinia Cambogia*, plante très vraisemblablement à l'origine de la toxicité du produit.

Autorisés et en vente libre, **les sels de potassium** utilisés **pour remplacer le sel de table** dans les régimes « sans sel » de sodium peuvent être dangereux dans certaines situations. L'Anses rappelle l'importance d'un avis médical avant d'utiliser ces produits, les régimes pauvres en sel étant souvent indiqués chez des personnes pour lesquelles les sels de potassium peuvent entraîner une hyperkaliémie et des troubles cardiaques.

Un article de ce numéro revient sur une alerte lancée il y a un an et **concernant un taux anormalement élevé d'opioïdes relevé dans des sandwiches aux graines de pavot**, ayant entraîné des tests de dépistage positifs chez des conducteurs. Les résultats des enquêtes réalisées et un point sur la réglementation en la matière y sont présentés.

En voulant protéger son enfant contre les piqûres d'insectes, on n'imagine pas que sa peau pourrait être brûlée par le liquide contenu dans le **bracelet anti-moustique** qu'on lui a mis au poignet. Un article fait le point sur ces dispositifs et les dangers auxquels ils exposent les plus jeunes enfants, au travers d'une étude des cas rapportés aux Centres antipoison.

Enfin, le dernier article de ce numéro explique les dangers de **certaines arômes** pour les travailleurs de l'industrie agro-alimentaire, lorsqu'ils sont inhalés au cours de la fabrication. Si **des pathologies respiratoires sévères** ont initialement été décrites aux États-Unis dans des contextes d'expositions importantes, des formes moins prononcées ont aussi été observées en France, et rapportées au réseau national de Vigilance et de prévention des pathologies professionnelles, incitant au renforcement des mesures de prévention.

Juliette Bloch, rédactrice en chef de Vigil'Anses

Des contrôles positifs aux opiacés dus à la consommation de sandwiches au pavot

Début 2019, un lien est établi entre la consommation de sandwiches aux graines de pavot et des résultats positifs de test de dépistage des opiacés dans les urines. Si les aliments incriminés ont été retirés rapidement du marché, il n'en reste pas moins que selon le type de graines de pavot utilisé, le processus de nettoyage de ces graines et les recettes et procédés de fabrication des produits de boulangerie, la teneur en alcaloïdes du pavot peut rester suffisamment élevée pour rendre positifs les tests de dépistage, ou plus rarement, entraîner des signes cliniques. Des discussions sont en cours au niveau de l'Union européenne pour modifier la réglementation.



L'alerte

Les Centres antipoison (CAP) ont alerté l'Anses fin février 2019 car des conducteurs professionnels avaient été contrôlés positifs aux alcaloïdes (morphine et codéine) alors même qu'ils n'avaient toute prise de produits illicites ou de médicament antidouleur ou antitussif contenant des opiacés. Le laboratoire de toxicologie du Centre hospitalo-universitaire de Garches, à qui la société employant ces professionnels avait demandé son expertise, a fait le lien entre ces résultats et le fait que ces conducteurs avaient consommé des sandwiches au pavot. Il a alerté les CAP sur le contenu anormalement élevé en alcaloïdes (morphine, codéine et thébaine) dans 50 g de graines de pavot, obtenues par grattage de ces sandwiches. Les analyses ont montré qu'un sandwich baguette, contenant environ 15 g de graines, apportait environ 4 mg de morphine, sachant qu'une dose supérieure à 1,9 mg pour un sujet de 60-70 kg est considérée comme pouvant entraîner un effet clinique.

Pour vérifier la réalité de la positivité des tests à l'origine de l'alerte, dix personnes du laboratoire de Garches ont consommé des sandwiches au pavot de la marque incriminée, achetés dans deux départements d'Île-de-France : pour tous de la morphine étaient détectables dans leurs urines¹ jusqu'à 18h après la consommation et jusqu'à 48h chez 50 % d'entre eux.

1. Dosage par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS)

Le dosage dans la salive était positif jusqu'à 10h après l'ingestion. Un des sujets a accepté des prélèvements de sang 1, 2 et 3 heures après consommation : tous étaient positifs significativement pour la morphine. Par ailleurs, des sandwiches aux graines de pavot d'autres marques ont été étudiés. Les personnes les ayant consommé ont aussi eu des résultats positifs lors des tests d'urines [1].

L'Anses a aussitôt alerté les autorités de santé et la Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes (DGCCRF). Les aliments concernés ont été immédiatement rappelés et retirés du circuit commercial. Un communiqué de presse du 1^{er} mars 2019 appelait le consommateur « à éviter la consommation de produits de boulangerie contenant des quantités significatives de graines de pavot, en particulier avant d'exercer une activité nécessitant une attention particulière (conduite par exemple) ou pour les populations les plus à risque (femmes enceintes ou allaitantes, enfants, personnes ayant un risque de rétention urinaire et personnes à risque respiratoire²) ».

2. https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/presse/communiqu/2019/CP-DGCCRF-DGS-Signalement-aux-autorites-sanitaires-de-teneurs-anormalement-elevees-en-alcaloïdes-dans-des-graines-de-pavot.pdf

La DGCCRF a émis une alerte européenne dans le cadre du système « Rapid Alert System for Food and Feed » (RASFF) le 21 mars 2019, permettant de retirer tous les produits de la marque incriminée qui auraient pu être mis sur le marché d'autres États membres de l'Union Européenne ou d'autres pays.

Un autre cas d'intoxication aux graines de pavot a été rapporté par le CAP de Paris le 6 mai 2019. Une femme d'une cinquantaine d'années consommait chaque jour, depuis 3 ans, un pain aux graines de pavot de 300g acheté dans une boulangerie d'Île-de-France. Elle ressentait depuis quelques mois des signes cliniques d'imprégnation aux opiacés, tels que sécheresse de la bouche, tachycardie, vertiges, somnolence et nausées. Informée de l'alerte lancée par les autorités de santé, elle a contacté le CAP de Paris. Les dosages sanguins et urinaires effectués ont montré la présence de thébaine, caractéristique de l'imprégnation opiacée liée à la consommation de graines de pavot. A l'arrêt de la consommation, elle a présenté des sueurs et des tremblements, signes compatibles avec un syndrome de sevrage. Par ailleurs, les autres signes, notamment les vertiges dont elle se plaignait et pour lesquels elle avait eu nombre d'examen complémentaires, tous négatifs, ont disparu. Le contrôle urinaire était alors négatif. Le pain consommé n'a pas pu être analysé, toutefois, la chronologie des faits et les dosages réalisés étaient très en faveur d'un lien de cause à effet.

La réglementation européenne en évolution

Les graines de pavot (ou graines d'œillette) sont des graines oléagineuses issues de la plante *Papaver somniferum L.* Ces plantes peuvent être cultivées à des fins alimentaires ou à des fins pharmaceutiques. Dans ce dernier cas, les variétés sont sélectionnées pour leur richesse en alcaloïdes opioïdes qui se concentrent dans la capsule de la plante.

Naturellement, les graines de pavot ne contiennent pas ou très peu d'alcaloïdes opioïdes. Elles peuvent toutefois être contaminées à la suite de dommages causés par les insectes ou au cours de la récolte lorsque des poussières issues de la capsule adhèrent aux graines. Les étapes de transformation des aliments, telles que le lavage, le trempage, la mouture et la cuisson sont susceptibles de réduire la teneur en alcaloïdes des graines de pavot de 25 à 100 %.

Dans un rapport publié en novembre 2011 [2], l'Autorité européenne de sécurité des aliments (Efsa) a évalué les risques pour la santé liés à l'exposition aux alcaloïdes de l'opium présents dans les graines de pavot. Dans ce premier rapport, elle prend acte du fait que la consommation de produits à base de pavot peut entraîner les effets pharmacologiques de la morphine. Toutefois, dans cette évaluation, l'Efsa n'a pris en compte que la morphine. Ainsi, sur la base des propriétés pharmacologiques de cette substance, elle a estimé la dose de référence aiguë (DARf)³ à 10 µg de morphine par kg de poids corporel.

En 2014, la Commission européenne a publié la recommandation 2014/662/UE sur les bonnes pratiques visant à prévenir et à réduire la présence d'alcaloïdes opiacés dans les graines de pavot et les produits contenant des graines de pavot [3] : ces recommandations concernent la récolte, le nettoyage après récolte, et une mention d'étiquetage particulière pour les graines, qui doivent faire l'objet d'un traitement physique complémentaire pour réduire la présence d'alcaloïdes opioïdes avant la consommation humaine ou l'utilisation comme ingrédient de denrées alimentaires, tels que le lavage, le trempage, la mouture et la cuisson à une température d'au moins 135 °C ou, mieux, de 200°C. Ces traitements sont susceptibles de réduire la teneur en alcaloïdes des graines de pavot de 25 à 100%.

Un niveau cible de 10 mg de morphine par kg de graines de pavot a été accepté par les États membres le 25 novembre 2016. Ceci s'applique aux graines destinées à être vendues au consommateur final ou aux opérateurs du secteur alimentaire hors mention indiquant la nécessité de soumettre ces graines de pavot à un traitement physique supplémentaire. En cas de dépassement de cette valeur cible, les producteurs sont incités par les autorités compétentes au niveau de chaque État membre se conformer aux guides de bonnes pratiques afin de réduire la teneur en alcaloïdes opioïdes. Des discussions sont en cours pour établir une réglementation « contraignante », c'est-à-dire avec des valeurs maximales autorisées en équivalent morphine pour les graines vendues au consommateur.

3. La dose de référence aiguë (DARf) est l'estimation de la quantité d'une substance dans des aliments – habituellement exprimée en termes de poids corporel (mg par kg ou µg par kg de poids corporel) – qui peut être ingérée sur une période de 24 heures ou moins sans risque appréciable pour la santé du consommateur.

La Commission européenne a demandé à l'Efsa de mettre à jour son avis scientifique en tenant compte des nouvelles données sur la teneur en alcaloïdes des graines de pavot. Un nouvel avis [4] publié en mai 2018 « confirme le niveau de sécurité de 10 µg d'équivalent morphine par kg de poids corporel, soit une « DARf de groupe » qui, outre la morphine, prend en compte la teneur en codéine dans le calcul de l'exposition alimentaire ». En effet, les nouvelles données montrent que, dans certains échantillons de graines de pavot sur le marché européen, la concentration en codéine peut être supérieure à la concentration en morphine. Une évaluation complète des risques liées aux autres alcaloïdes du pavot, thébaïne, oripavine, noscapine et papavérine n'a pu être réalisée faute de données disponibles, mais selon les experts l'exposition alimentaire à la thébaïne pourrait présenter un risque pour la santé. Des données supplémentaires, en particulier sur la toxicité de la thébaïne, sont nécessaires pour clarifier cette question.

Actuellement, aucune législation européenne ou française ne fixe la teneur maximale en alcaloïdes pour les graines de pavot utilisées à des fins alimentaires, valeur qui entraînerait un retrait des aliments mis sur le marché en cas de dépassement.

Les enquêtes de la DGCCRF sur les produits français

La DGCCRF a obtenu la traçabilité complète des graines utilisées pour les sandwiches incriminés dans la première alerte : elles présentaient une teneur en morphine importante (80 mg/kg). Deux facteurs se sont conjugués pour conduire à une teneur élevée en alcaloïdes des produits de boulangerie : i) la quantité importante de graines utilisées et ii) le nettoyage insuffisant des graines et le procédé de fabrication qui conduisaient à une réduction assez faible de la quantité de morphine par rapport à ce qui est usuellement mis en évidence dans la littérature.

En mars 2019, la DGCCRF a lancé une enquête nationale. Trente et un échantillons ont été prélevés dans huit régions (15 départements) et ont été analysés par le laboratoire du SCL (Service Commun des Laboratoires) de Strasbourg (six échantillons de graines, deux de biscuits, un de brioche, trois de crackers, cinq de bagels et 14 de pains ou baguettes)⁴.

- Sept échantillons de denrées contenant des graines de pavot (une brioche, deux bagels et quatre échantillons de pains) ont été déclarés « impropres à la consommation », leur consommation pouvant conduire, au moins pour certaines catégories de la population, à un dépassement de la DARf établie par l'Efsa. Il a été demandé aux opérateurs concernés de mettre en place les actions correctives nécessaires, en collaboration avec leurs fournisseurs de graines de pavot. Ces dépassements étaient modérés pour tous les échantillons à l'exception de l'échantillon de brioche dont la consommation pouvait conduire à un dépassement de la DARf pour toutes les catégories de consommateurs prises en compte.
- Un échantillon de graines de pavot a été déclaré « non satisfaisant » en raison d'un dépassement de la valeur cible définie pour la morphine.

L'enquête a permis de constater que les fabricants de denrées alimentaires contenant du pavot et leurs fournisseurs de graines de pavot n'étaient pas ou peu sensibilisés à ce risque sanitaire.

Une nouvelle enquête a été lancée début 2020 pour vérifier l'efficacité des actions qui auront été menées.

Au Luxembourg, en 2016 et 2017, la Division de la sécurité alimentaire a analysé une vingtaine d'échantillons de graines de pavot crues de différentes origines afin de vérifier la teneur en alcaloïdes opioïdes [5], avec des résultats proches de ceux de l'enquête de la DGCCRF.

Les perspectives

Afin que des consommateurs ne soient pas, à tort, accusés de consommer des produits illicites en cas de test de dépistage positif aux opiacés, les magistrats des parquets seront informés qu'un test de dépistage peut être déclaré positif après la consommation de produits de boulangerie à base de graines de pavot et de la possibilité, via des tests toxicologiques plus complexes, de différencier une origine alimentaire d'une origine médicamenteuse ou illicite par l'identification de la présence de thébaïne, spécifiquement liée à la consommation de graines de pavot.

4. Résultats complets dans le rapport d'activité 2020 de la DGCCRF (à paraître).

En attendant, que faire ?

Dans l'attente de l'entrée en vigueur de la nouvelle réglementation européenne et de la sensibilisation complète de la profession aux processus de fabrication permettant une réduction de la teneur en alcaloïdes des graines de pavot et des produits en contenant, il est recommandé d'en limiter la consommation et de l'éviter complètement en cas de conduite de véhicule ou d'activité nécessitant un état de vigilance totale. Ces mesures concernent particulièrement les enfants, les femmes enceintes et les personnes à risque de rétention urinaire ou de pauses respiratoires.

En cas de contrôle positif entraînant une procédure judiciaire, il est possible, avec des dosages réalisés dans des laboratoires de toxicologie comme celui du CHU de Garches, de prouver l'origine alimentaire des alcaloïdes par la présence de thébaine, parmi les alcaloïdes dosés. À défaut d'avoir pu effectuer les dosages urinaires ou sanguins dans les 48h, il est possible de trouver de la thébaine dans les cheveux.

Il est important que consommateurs, policiers, avocats et magistrats en soient informés.

Juliette BLOCH

Références bibliographiques

- [1] Adeline Knapp-Gisclona, Nicolas Fabressea, Ingrid Fuss-Ohlenc, Pamela Duguesa, Marie Martina, Islam Amine Larabia, Isabelle Etting, Charlotte Mayera, Jean-Claude Alvarez. Graines de pavot présentes sur du pain anormalement contaminées aux alcaloïdes de l'opium en France. <https://doi.org/10.1016/j.toxac.2019.04.003>
- [2] L'EFSA évalue les risques pour la sante publique associes aux alcaloïdes de l'opium dans les graines de pavot <https://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/111108b>
- [3] Recommandation de la Commission du 10 septembre 2014 sur les bonnes pratiques visant à prévenir et à réduire la présence d'alcaloïdes opioïdes dans les graines de pavot et les produits contenant des graines de pavot. <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/747ae0f2-3a42-11e4-8c3c-01aa75ed71a1/language-fr>
- [4] Alcaloïdes de l'opium dans les graines de pavot : mise à jour de l'évaluation <https://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/180516>
- [5] Alcaloïdes opioïdes dans les graines de pavot <https://securite-alimentaire.public.lu/dam-assets/fr/professionnel/Denrees-alimentaires/Contaminants/opioides/F-167-Alcaloides-opioides.pdf>

Des arômes qu'il vaut mieux ne pas trop inhaler

Certains arômes utilisés dans des processus de fabrication de produits céréaliers pour donner un goût « beurre » et « crème » peuvent entraîner chez les professionnels qui les inhalent au long cours des maladies respiratoires sévères. Des mesures de prévention et un suivi respiratoire des salariés exposés sont conseillés, ainsi que les entreprises françaises potentiellement concernées, ainsi que leurs services de santé au travail, sont appelés à la vigilance.



Le signal

En France, un centre de consultation de pathologies professionnelles (CCPP) et un service de santé au travail (SST) ont été amenés à investiguer conjointement ces dernières années quelques cas groupés de troubles respiratoires de type bronchiolaires survenant dans une usine agroalimentaire de production de produits céréaliers sucrés. Ce signal a été soumis au Groupe de travail Emergence du Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P) animé par l'Anses.

Ce que l'on sait

Aux États-Unis, des cas groupés de bronchiolites oblitérantes sévères, se traduisant par une insuffisance respiratoire irréversible d'évolution progressive, ont été attribués à l'inhalation, par des professionnels de l'agroalimentaire, d'arômes (« *flavourings* ») à la saveur et à l'odeur de beurre et de crème, initialement réputés inoffensifs. En particulier, huit cas survenus au sein d'une même entreprise de fabrication de popcorn de 130 salariés ont été décrits, permettant d'initier les premières véritables investigations en 2002 [1]. Quatre de ces cas présentaient des formes sévères et étaient en attente de greffe pulmonaire.

Du fait des circonstances de survenue, ces affections professionnelles ont été décrites initialement sous le nom de « *maladie respiratoire des travailleurs du popcorn* » (en anglais « *popcorn workers lung diseases* » ou plus simplement encore « *popcorn lung* », « *poumon du popcorn* »), puis à plus juste titre désormais, « *maladie des voies respiratoires liée aux arômes* » (« *Flavoring-Induced Airways Disease* »), compte tenu de la multiplicité des circonstances d'exposition possible à ces arômes.

Les arômes incriminés, de type alpha-dicétones (ou alpha-dicarbonyles), sont le diacétyl (ou 2,3-butanedione) principalement mais aussi la 2,3-pentanedione, initialement utilisée comme substitut du diacétyl, mais au final présentant une toxicité similaire à ce dernier.

Le mécanisme d'action de ces substances sur les bronchioles a depuis été bien élucidé. L'Institut national américain de santé au travail (NIOSH) a publié en 2016 un imposant document de référence sur le sujet, faisant une synthèse exhaustive des connaissances sur les dangers, expositions et risques, et fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) [2].

Depuis, de nouvelles publications corroborent régulièrement la toxicité de ces arômes [3], des cas similaires d'origine professionnelle ont été décrits aux Pays-Bas et en Angleterre, ainsi que quelques cas domestiques chez des individus consommant quotidiennement des popcorns préparés au micro-ondes [4]. Il est ensuite apparu que ces arômes pouvaient être présents dans d'autres contextes professionnels, par exemple dans la fabrication de gâteaux secs, de céréales, de chocolat et de café, voire être générés par certains processus industriels comme la torréfaction du café [5, 7]. De nouveaux cas ont été décrits dans ces contextes professionnels [6].

L'investigation et la gestion

Au moment où le signal a été présenté au groupe de travail Emergence, aucun cas grave de bronchiolite oblitérante lié à ces arômes n'avait été rapporté en France. Toutefois, les cas présentés questionnaient sur l'effet que peuvent avoir ces arômes à des concentrations beaucoup plus faibles que celles constatées dans les cas index publiés aux États-Unis.

Dans le cadre de l'investigation de ces cas groupés, un suivi longitudinal rétrospectif de 200 salariés issus des ateliers concernés, et de leurs explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) a été réalisé, intégrant les informations sur la consommation tabagique. Concernant les facteurs professionnels associés aux résultats des EFR, le fait de travailler dans un secteur exposé uniquement aux matières premières (céréales, farines, et leurs contaminants biologiques) était associé à un excès de troubles ventilatoires obstructifs des grosses bronches, comme cela est classiquement observé dans ce type d'exposition. Cependant, le fait de travailler dans le secteur de la fabrication des produits élaborés était lui associé à un excès de risque d'atteinte bronchiolaire comme vu avec les arômes cités plus haut, le tout après prise en compte de la consommation de tabac. Compte tenu de la connaissance de ce risque potentiel liés aux arômes, la composition des ingrédients entrant dans la recette des produits fabriqués dans ces ateliers a été analysée et des mesures dans l'air des ateliers réalisées. Ces dernières ont mis en évidence la présence de diacétyl, pourtant non mentionné dans les fiches de sécurité des produits (FDS) qui détaillent les substances présentes dans un produit et leur danger, et de 2,3-pentanedione, signalée dans une seule FDS.

Les concentrations mesurées en sortie de four étaient parfois supérieures à ce que prévoit la réglementation : respectivement 3% et 15% de la VLEP européenne (2017) et française¹ (octobre 2019).

Ces arômes ont aussi été détectés mais en plus faible concentration en salle de contrôle entraînant une exposition des opérateurs moins intense mais de plus longue durée. Ceci semble corroborer les résultats d'une étude transversale, publiée en 2014, portant sur 367 salariés d'une usine fabriquant des arômes et ayant substitué de la 2,3-pentanedione au diacétyl [9].

Les résultats montraient un doublement des symptômes respiratoires et une baisse de la fonction respiratoire chez les participants ayant passé au moins une heure par jour dans les zones de production au sein desquelles le niveau d'exposition était deux fois supérieur aux valeurs de référence américaines.

Suite à ces résultats, des actions de prévention ont été menées concernant la ventilation et la protection des salariés lors des interventions sur la ligne de production.

Les leçons à tirer de ce signal

Au-delà des tableaux sévères de bronchiolites oblitérantes décrits initialement dans la littérature pour des expositions élevées, les effets sur le long terme de l'inhalation prolongée de faibles concentrations de ces arômes ne sont à ce jour pas totalement connus.

La situation rapportée ici illustre plusieurs éléments clés de la détection et de l'investigation de nouvelles pathologies professionnelles. Tout d'abord, elle montre que dans le cadre d'une maladie lentement évolutive, le lien avec le travail est souvent ignoré car les plaintes des patients ne s'améliorent pas durant les jours de repos hebdomadaires ni même les congés (contrairement à des maladies allergiques par exemple). Il est donc nécessaire de s'appuyer sur une analyse collective des paramètres de fonction respiratoires pour se rendre compte d'une altération de ces derniers chez certains sous-groupes de travailleurs. Il est ensuite capital de corréler ces résultats avec des mesures faites aux différents postes de travail : concentrations de substances potentiellement incriminées dans l'air et dans les composants manipulés, même si les FDS ne les mentionnent pas. Cette situation illustre également l'importance de la veille sur les risques toxiques émergents décrits au niveau international afin d'être en mesure de les identifier au sein des entreprises.

Pour l'investigation de ce type de situations, la collaboration des SST et des CCPP constitue une vraie plus-value ; dans le cas présent elle a porté sur les 3 points précédents.

Enfin, rappelons que lorsque des agrégats de pathologies identiques sont observés, les médecins du travail, employeurs, représentants du personnel ou employés peuvent saisir les Groupes d'Alertes en Santé au Travail (GAST), pilotés par Santé Publique France, qui feront également appel aux compétences du ou des CCPP de la région concernée.

1. En France, la réglementation prévoit de prendre 10% de la VLEP comme valeur de référence permettant de considérer que la VLEP est respectée. Cette approche permet de tenir compte de la variabilité de l'exposition professionnelle notamment à partir d'un petit nombre de mesures. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000021487566>.

Par ailleurs, un signal de sévérité importante attribuable à une exposition en contexte professionnel, (dans le cas présent, un procédé de traitement à haute température d'arômes), incite à s'interroger sur l'existence de situations analogues dans d'autres usages. Par exemple, les produits du tabac et les e-liquides destinés au vapotage contiennent fréquemment des arômes et sont portés en température dans le processus de consommation. Dans les dernières années, des publications ont traité de ce sujet. Des chercheurs ont identifié qu'un composé des e-liquides, chimiquement proche du diacétyle (la 2,3-butanolone ou acétoïne), se dégrade en diacétyle au sein de la cartouche dont le contenu sera ensuite inhalé [5,8].

Est-il sûr d'employer de tels ingrédients dans ces produits du tabac et du vapotage ? Le diacétyle ne fait pas partie actuellement de la liste des ingrédients interdits dans les e-liquides. Il est de la responsabilité des metteurs en marché de s'assurer que les ingrédients qu'ils utilisent ne présentent pas de risques pour la santé humaine. L'Agence examinera, dans le cadre de sa feuille de route sur les substances d'intérêts, la prise en compte de ce retour d'expérience issu d'un contexte différent des produits du tabac et du vapotage

Vincent BONNETERRE

Références bibliographiques

- [1] Kreiss K. Recognizing occupational effects of diacetyl: What can we learn from this history? *Toxicology*. 2017 Aug 1;388:48-54.
- [2] NIOSH. Criteria for a Recommended Standard: Occupational Exposure to Diacetyl and 2,3-Pentanedione. 2016 <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-111/>
- [3] Brass DM, Palmer SM. Models of toxicity of diacetyl and alternative diones. *Toxicology*. 2017 Aug 1;388:15-20. Hubbs AF. Flavorings-Related Lung Disease: A Brief Review and New Mechanistic Data. *Toxicol Pathol*. 2019 Dec;4(8):1012-1026. doi: 10.1177/0192623319879906. Epub 2019 Oct 23. Egilman DS, Schilling JH. Bronchiolitis obliterans and consumer exposure to butter-flavored microwave popcorn: a case series. *Int J Occup Environ Health*. 2012 Jan-Mar;18(1):29-42
- [4] Holden VK1, Hines SE. Update on flavoring-induced lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2016 Mar;22(2):158-64. US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Obliterative bronchiolitis in workers in a coffee-processing facility - Texas, 2008-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013 Apr 26;62(16):305-7.
- [5] Poisson L et al. Generation of α -Diketones and 4-Hydroxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furanone upon Coffee Roasting-Impact of Roast Degree on Reaction Pathways. *J Agric Food Chem*. 2019 Dec 18;67(50):13829-13839.
- [6] Vas CA et al. Acetoin is a precursor to diacetyl in e-cigarette liquids, *Food Chem Toxicol*. 2019 Nov;133:110727.
- [7] Cummings KJ, et al. Respiratory symptoms and lung function abnormalities related to work at a flavouring manufacturing facility. *Occup Environ Med*. 2014 Aug;71(8):549-54.
- [8] Vas CA *et al*. Acetoin is a precursor to diacetyl in e-cigarette liquids, *Food Chem Toxicol*. 2019 Nov;133:110727.
- [9] Cummings KJ et al. Respiratory symptoms and lung function abnormalities related to work at a flavouring manufacturing facility. *Occup Environ Med*. 2014 Aug;71(8):549-54.

POUR EN SAVOIR PLUS, VOUS POUVEZ CONSULTER:

Groupes d'Alerte en Santé au Travail : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-liees-au-travail/alertes-en-sante-travail-le-dispositif-gast>

Valeurs limites d'expositions professionnelles (VLEP) concernant le diacétyle

- France. Arrêté du 27/09/2019 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle indicatives pour certains agents chimiques. La VLEP du diacétyle 8h est fixée à 0.07 mg/m³ (soit 0.02 ppm) ; la VLEP 15 mn est fixée à 0.36 mg/m³ soit 0.1 ppm
- Europe. Directive UE 2017/64, VLEP 8h fixée à 0.02 ppm soit 20 ppb
- US-NIOSH 2016 VLEP 8h (TWA 8h) fixée à 5 ppb [cette valeur limite NIOSH est fondée sur des données humaines et correspondant à un excès de risque de bronchiolite estimé à 1/1000 si exposition vie entière au diacétyle (8h/j, 40h/semaine, durant 45 ans) ; Park JOEM 2018.

Valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) concernant la 2,3-pentanedione

- valeur MAK (Allemagne) fixée à 0.02 ppm, soit 20 ppb
- US-NIOSH (2016) une TWA à 5 ppb comme pour le diacétyle était souhaitée, mais elle a été ramenée à 9.3 ppb du fait de la limite de quantification

Réactions cutanées et oculaires provoquées par des bracelets répulsifs contre les insectes

L'Anses alerte sur les risques des bracelets répulsifs, portés par les enfants et les adultes pour éloigner les insectes. Des réactions telles que des brûlures à la suite d'un contact accidentel de la peau ou des muqueuses avec les substances chimiques contenues dans ces bracelets ont été enregistrées par les centres antipoison. Grâce à son dispositif de vigilance, l'Anses a évalué les 12 cas collectés par les centres antipoison depuis 2012. Suite à son analyse, l'Agence recommande de proscrire le port des bracelets chez les nourrissons et les jeunes enfants. De plus, elle demande aux fabricants de faire figurer sur l'emballage les consignes pour éviter tout contact direct de la peau avec la face du bracelet renfermant les substances actives.



Les bracelets répulsifs contre les insectes se présentent sous la forme d'un bracelet, le plus souvent en matière plastique, sur lequel est fixé une plaquette ou une capsule qui libère un mélange odorant à base d'huiles essentielles extraites de plantes. Des substances chimiques volatiles peuvent être également ajoutées au mélange. Au bout d'un certain temps d'utilisation, le dispositif doit être, selon les modèles, remplacé (« clip interchangeable ») ou bien rechargé à l'aide d'une solution fournie avec le bracelet, ou achetée à la demande.

L'alerte

Les Centres antipoison (CAP) ont alerté l'Anses d'un cas de brûlure cutanée survenue chez un petit enfant portant un bracelet anti-moustique entré en contact avec sa joue pendant la sieste (voir plus bas). L'Anses a alors recensé l'ensemble des cas survenus depuis 2012.

Un cas non isolé

Sur la période du 01/01/2012 au 31/08/2019, 12 cas d'exposition à ces bracelets ont été enregistrés par les CAP. Les personnes étaient des adultes dans deux cas, des enfants dans neuf cas, dont un nourrisson de 4 mois (l'âge était non renseigné dans le dernier cas). Dans sept cas, la voie d'exposition était exclusivement ou principalement cutanée et avait entraîné des réactions locales de type irritation ou des réactions générales, plus ou moins sévères. Ainsi un enfant de 3 ans dont le bracelet était resté en contact avec sa joue pendant la durée de sa sieste présentait au réveil une rougeur correspondant à l'empreinte du bracelet, qui a évolué en 24 heures vers une brûlure du second degré. Ses lésions ont disparu en

cinq jours avec un traitement symptomatique. Un nourrisson a présenté plusieurs épisodes convulsifs suite au port d'un bracelet à la cheville pendant un mois ; dans ce cas, il est possible que des substances contenues dans le bracelet aient pénétré l'organisme à partir de la peau et soient responsables de la symptomatologie, le dispositif contenant un mélange d'huiles essentielles et d'extraits végétaux dont certains ont des propriétés neurotoxiques. Enfin, un cas d'éruption généralisée apparue chez un enfant immédiatement après contact buccal avec une plaquette est en faveur d'une réaction d'allure allergique.

Cette réaction est en accord avec les propriétés sensibilisantes du géranioïl (notamment), contenu dans le dispositif. Par ailleurs, parmi les cinq cas de contact oculaire, quatre seraient dus à une projection suite à la rupture de la capsule lors de la manipulation (par jeu ?) par des jeunes enfants, posant ainsi la question de la solidité de ce type de dispositifs.

D'où vient le risque

La grande majorité des substances entrant dans la composition de ces dispositifs sont potentiellement des irritants cutanés et oculaires, ce qui explique les réactions à type de brûlures ou d'érythèmes observées à la suite de la mise en contact accidentelle du liquide du dispositif directement avec la peau ou les muqueuses ; ces réactions apparaissent d'autant plus intenses que le contact avec la capsule ou la plaquette a été prolongé et qu'elle implique des zones particulièrement fragiles comme le visage d'un jeune enfant.

De plus, un phénomène mécanique dû au bracelet en matière plastique exacerbant l'irritation locale n'est pas à exclure, comme chez les deux sujets adultes ayant développé des réactions qualifiées d'abrasives dans le cadre d'un port « normal ».

Le géraniole est un constituant fréquemment retrouvé dans ces dispositifs ; c'est une substance parfumante qui entre également dans la composition d'une multitude de produits ménagers (nettoyants), cosmétiques (savons, shampooings), parfums, etc. susceptibles de constituer autant de sources de contact et favoriser ainsi le développement d'une sensibilisation à cette substance

Même si le port de ces bracelets est déconseillé par la plupart des fabricants avant l'âge de 3 ans, le cas du nourrisson qui a présenté des convulsions à la suite du port prolongé pose la question d'une contre-indication absolue de ces bracelets chez le tout-petit.

De plus, aucune consigne en termes de durée maximale à respecter pour des enfants plus âgés ne figure sur la plupart des conditionnements.

Les recommandations de l'Anses

Ces bracelets, du fait des propriétés revendiquées de certaines substances qui les composent, sont soumis à la réglementation des produits biocides. Certaines substances actives étant en cours d'évaluation, les bracelets ne sont pas encore soumis à autorisation de mise sur le marché et peuvent être commercialisés pendant cette période transitoire. Aussi, à la lumière de ces observations, sur la base des dangers relatifs à certains constituants et en l'absence d'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité de ces dispositifs, l'Anses recommande de proscrire leur utilisation chez les nourrissons et les jeunes enfants ; la consigne recommandant d'éviter tout contact direct de la face « active » du bracelet avec la peau devrait également figurer sur les conditionnements.

Marie-Odile RAMBOURG

POUR EN SAVOIR PLUS, VOUS POUVEZ CONSULTER :

[Réactions cutanées et oculaires aux bracelets répulsifs anti-insectes. Etude rétrospective des observations enregistrées par les Centres antipoison et de toxicovigilance français du 01/01/2012 au 31/08/2019](#)

Hépatite fulminante mortelle associée à la consommation d'un complément alimentaire

L'Anses a reçu un signalement d'hépatite fulminante mortelle susceptible d'être lié à la consommation du complément alimentaire Slim Metabol® commercialisé par la société Zuccari. L'Anses a estimé nécessaire de porter ce cas à la connaissance du grand public et des professionnels de santé et recommande fortement de ne pas consommer ce complément alimentaire.



Dans le cadre de son dispositif de nutriviigilance créé en 2009, l'Anses a reçu un signalement d'hépatite fulminante mortelle susceptible d'être liée à la consommation du complément alimentaire Slim Metabol® commercialisé par la société italienne Zuccari [1].

Description du cas

Il s'agit d'une femme de 71 ans, souffrant d'une hypertension artérielle traitée par des médicaments antihypertenseurs. Elle ne présente pas d'autres antécédents personnels connus. En janvier 2019, elle débute la consommation du complément alimentaire Slim Metabol®. Trois mois plus tard, « ne se sentant pas bien », elle consulte son médecin traitant. Les examens biologiques réalisés révèlent alors des anomalies majeures de la biologie hépatique, nécessitant son hospitalisation. Les anomalies biologiques indiquent une hépatite aiguë à prédominance cytolytique (c'est-à-dire correspondant à une destruction de cellules hépatiques) et la biopsie hépatique réalisée est en faveur d'une hépatite auto-immune, diagnostic qui est retenu dans un premier temps. En dépit du traitement adapté mis en place, la situation se dégrade et la patiente décède trois semaines plus tard d'hépatite fulminante.

Les médecins conclurent à une hépatite fulminante d'étiologie auto-immune et toxique compliquée d'un sepsis et d'une défaillance multiviscérale.

Par ailleurs, le produit Slim Metabol® a fait l'objet d'une analyse. Elle a révélé la présence de lovastatine et d'acide hydroxycitrique, confirmant la présence de levure de riz rouge et de *Garcinia cambogia* dans le produit. Aucune adultération¹ par une substance active médicamenteuse n'a été mise en évidence.

Score d'imputabilité de nutriviigilance

La méthode d'imputabilité en nutriviigilance [2] a été appliquée afin de déterminer la plausibilité d'un lien causal entre la prise du complément alimentaire et l'hépatite fulminante. Dans le cas présent, le délai d'apparition de l'effet indésirable a été jugé « compatible » et l'évolution a été qualifiée de « suggestive ». L'hypothèse d'une hépatite de type auto-immun induite ou favorisée par le toxique peut être évoquée au vu des éléments cliniques. La responsabilité du complément alimentaire dans la survenue de l'hépatite fulminante mortelle a donc été jugée comme vraisemblable, d'autant que la patiente n'avait aucun antécédent de maladies immunitaires.

1. L'adultération est une pratique frauduleuse consistant en l'ajout d'un produit de moindre valeur à un autre produit, qui est alors vendu ou donné pour ce qu'il n'est pas.

Données bibliographiques

La recherche bibliographique a porté sur le potentiel caractère hépatotoxique chez l'Homme de chaque ingrédient du complément alimentaire Slim Metabol®.

Selon la notice du produit, celui-ci se compose de levure de riz rouge, d'olive (*Olea europea*), de rhubarbe (*Rheum palmatum*), d'hibiscus (*Hibiscus sabdariffa*), de cola (*Cola acuminata*), de *Garcinia cambogia*, de moringa (*Moringa oleifera*), de nopal (*Opuntia ficus-indica*), de guggul (*Commiphora mukul*), de *Coleus forskohlii*, de café vert (*Coffea arabica*), de shiitaké (*Lentinula edodes*), d'aubépine (*Crataegus oxyacantha*), rhodiola (*Rhodiola rosea*), d'éleuthérocoque (*Eleutherococcus senticosus*), de cassia nomame (*Cassia mimosides*), d'orthosiphon (*Orthosiphon stamineus*), de caigua (*Cyclanthera pedata*), maqui (*Aristotelia chilensis*), de cassis (*Ribes nigrum*), de magnésium, de zinc, de chrome, de collagène marin et de l'eau.

La « levure de riz rouge » est une moisissure de couleur rouge cultivée sur du riz blanc. Elle contient de la monacoline K également appelée lovastatine, possédant les caractéristiques chimiques et l'activité pharmacologique des statines. L'Anses a publié en février 2014 un avis relatif aux risques liés à la présence de « levure de riz rouge » dans les compléments alimentaires [3]. Afin de compléter les données de cet avis et d'identifier de nouveaux cas cliniques, une recherche bibliographique a été effectuée. Deux articles d'intérêt ont été identifiés, dont l'un du dispositif italien de surveillance des produits naturels de santé qui a recensé entre 2002 et 2015 10 déclarations d'effets indésirables d'ordre hépatique suite à la consommation de compléments alimentaires contenant de la levure de riz rouge [4-5].

Les extraits de *Garcinia cambogia* (GC) ou les produits contenant cette plante sont parmi les compléments alimentaires les plus populaires sur le marché pour la perte de poids. Ses supposées propriétés sont attribuées à l'acide hydroxycitrique présent dans le péricarpe du fruit. Selon l'Agence nationale du médicament et des produits de santé (ANSM), GC répond à la définition de médicament par fonction du fait de ses propriétés hypoglycémiantes et hypolipémiantes. Cette plante a, par ailleurs, fait l'objet d'un suivi de pharmacovigilance conduisant, après décision du Directeur général de l'ANSM, à l'interdiction depuis le 12 avril 2012 de l'importation, la préparation, la prescription et la délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières composées de GC, ainsi que la prescription, la délivrance et l'administration à l'Homme de la plante GC.

Quatre cas d'hépatite aiguë sévère chez des femmes ayant consommé cette plante pour la perte de poids ont été mis en évidence par le système de vigilance italien des produits naturels de santé [6]. Dix-sept articles relataient également des atteintes hépatiques aiguës observées chez cinquante patients ayant consommé des compléments alimentaires contenant du GC ou des extraits purs de GC. Il convient de souligner l'implication majeure de GC dans la survenue d'hépatite fulminante, proche du cas clinique rapporté dans cet avis, avec onze cas colligés. Seuls deux cas comportent un autre facteur potentiellement responsable de l'hépatite (hépatite B pour l'un et prise de montélukast, médicament connu pour son hépatotoxicité pour l'autre). Dans les autres cas, aucun diagnostic différentiel à celui de l'hépatite induite par GC n'a pu être évoqué alors que la plupart d'entre eux comportaient une étude histologique du foie. Dans huit cas, un contexte d'hépatite auto-immune était présent mais de façon très atypique pour une hépatite auto-immune. Il est donc possible que l'hépatotoxicité de GC implique, au moins dans certains cas, un mécanisme auto-immun.

Une revue systématique de la littérature a été publiée en 2019 sur les plantes à l'origine d'atteinte hépatique. Les auteurs ont identifié 334 cas d'atteintes hépatiques où une plante est identifiée. La rhubarbe (*Rheum officinale*) est à l'origine de 24 de ces cas [7]. Par ailleurs, des études expérimentales chez le rat mettent en évidence un potentiel hépatotoxique de la rhubarbe [8-9].

Quelques cas cliniques d'hépatite impliquant la consommation de produits contenant de la rhodiola, du guggul, du café vert, de l'ortosiphon et du cassia nomame ont été publiés [6, 10, 11, 12, 13, 14]. Certains de ces produits contenaient également du GC [6, 10, 13].

La recherche bibliographique n'a pas identifié de cas d'atteinte hépatique pour l'olive, l'hibiscus, le cola, le moringa, le nopal, le coléus, le shiitaké, l'aubépine, l'éleuthérocoque, le caigua, le maqui, le cassis, le gluconate de zinc et le picolinate de chrome.

Recherche de cas similaires dans la base de nutrivi-gilance

A ce jour, aucun autre signalement n'a été enregistré par le dispositif de nutrivi-gilance avec le complément alimentaire Slim Metabol®. Cependant, des cas d'atteinte hépatique susceptibles d'être liés à la consommation d'autres compléments alimentaires contenant au moins un des composants du Slim Metabol®, de l'éleuthérocoque, du cassia nomame, du caigua, du maqui, du cassis et du collagène marin ont été recensés dans la base de nutrivi-gilance [1] depuis sa création en 2009.

Conclusion et recommandations

Au vu de l'ensemble de ces éléments, l'imputabilité de l'évènement indésirable grave, en l'occurrence un décès, suite à la consommation de ce produit a été jugée vraisemblable (I3, sur une échelle de I0 = exclu à I4 = très vraisemblable). Ce complément alimentaire est composé de nombreux ingrédients, majoritairement des plantes dont le *Garcinia cambogia*, et de la levure de riz rouge. D'autres signalements d'atteintes hépatiques associés à la consommation de *Garcinia cambogia*, dont certaines sévères, ont été identifiés dans la littérature et observés dans d'autres pays, ce qui a conduit l'Anses à considérer le lien entre cette consommation et des effets hépatiques comme bien documenté. Par ailleurs, la levure de riz rouge, qui est un autre ingrédient de ce complément présente un score bibliographique analogue pour des atteintes hépatiques. De plus, l'Anses a constaté que le *Garcinia cambogia* fait l'objet d'une décision d'interdiction de l'ANSM pour l'importation, la préparation, la prescription et la délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières, ainsi que la prescription, la délivrance ou l'administration à l'Homme de cette même plante.

Enfin l'Anses note, sur un plan réglementaire, d'une part, que le produit Slim Metabol® ne fait pas partie des compléments alimentaires déclarés en France. D'autre part, que la plante *Garcinia cambogia* ne figure pas dans l'arrêté du 24 juin 2014, établissant la liste des plantes autres que les champignons autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi. Cependant, elle apparaît sous le nom *Garcinia gummi-gutta* (L.) Roxb dans la liste des plantes pouvant être employées dans les compléments alimentaires, dans sa version de janvier 2019 publiée par la DGCCRF sur son site (communément appelée « liste Plantes »), sans recommandation ou restriction sanitaire.

Au vu de l'ensemble de ces éléments, et bien qu'il s'agisse de la première déclaration au dispositif de nutrivigilance d'un cas associé à ce complément alimentaire, l'Agence recommande fortement de ne pas consommer le complément alimentaire Slim Metabol® commercialisé hors du territoire français.

Dans la mesure où *Garcinia cambogia* apparaît comme un ingrédient fréquent pour les compléments alimentaires sur le marché de la perte de poids, l'Anses rappelle sur la base de son expertise publiée en 2010, que la recherche de perte de poids sans indication médicale formelle comporte des risques et nécessite un accompagnement par un professionnel de santé (Anses 2010).

Enfin l'Anses s'est autosaisie pour déterminer si des conditions de sécurité d'emploi de compléments alimentaires contenant du *Garcinia cambogia* peuvent être identifiées.

L'Anses rappelle ses préconisations habituelles relatives aux compléments alimentaires :

- 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, diététicien...);
 - * d'être très vigilant vis-à-vis des allégations abusives ;
 - * d'être très vigilant quant à l'achat de produits vendus dans les circuits non traditionnels (internet, salles de sport...) et sans conseil individualisé d'un professionnel de santé.
- Aux professionnels de santé, de déclarer au dispositif de nutrivigilance les cas d'effets indésirables qu'ils suspecteraient d'être liés à la consommation de compléments alimentaires.

Fanny HURET

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](#).

Références bibliographiques

- [1] Anses. 2019. "Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à un cas d'hépatite fulminante mortelle associée à la consommation du complément alimentaire Slim Metabol®. (saisine 2019-SA-0136)." Maisons-Alfort, Fr: Anses. 27 p.
- [2] Anses. 2011. "Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la construction d'une méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutriviigilance. (saisine 2010-SA-0195)." Maisons-Alfort, Fr: Anses. 8 p.
- [3] Anses. 2014. "Avis de l'Agence nationales de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux risques liés à la présence de « levure de riz rouge » dans les compléments alimentaires." Maisons-Alfort: Anses. 34 p.
- [4] Loubser, L., K. I. Weider, et S. M. Drake. 2019. "Acute liver injury induced by red yeast rice supplement." *BMJ Case Reports* 12 (3). doi: 10.1136/bcr-2018-227961.
- [5] Mazzanti, G., P. A. Moro, E. Raschi, R. Da Cas, et F. Menniti-Ippolito. 2017. "Adverse reactions to dietary supplements containing red yeast rice: assessment of cases from the Italian surveillance system." *British Journal of Clinical Pharmacology* 83 (4):894-908. doi: 10.1111/bcp.13171
- [6] Crescioli, G., N. Lombardi, A. Bettiol, E. Marconi, F. Risaliti, M. Bertoni, F. Menniti Ippolito, V. Maggini, E. Gallo, F. Firenzuoli, et A. Vannacci. 2018. "Acute liver injury following *Garcinia cambogia* weight-loss supplementation: case series and literature review." *Internal and Emergency Medicine* 13 (6):857-872. doi: 10.1007/s11739-018-1880-4.
- [7] Byeon, J. H., J. H. Kil, Y. C. Ahn, et C. G. Son. 2019. "Systematic review of published data on herb induced liver injury." *Journal of Ethnopharmacology* 233:190-196. doi: 10.1016/j.jep.2019.01.006.
- [8] Wang, J. b, H. p Zhao, Y. l Zhao, C. Jin, D. j Liu, W. j Kong, F. Fang, L. Zhang, H. j Wang, et X. h Xiao. 2011. "Hepatotoxicity or hepatoprotection? pattern recognition for the paradoxical effect of the chinese herb *rheum palmatum* L. in treating rat liver injury." *PLoS ONE* 6 (9). doi: 10.1371/journal.pone.0024498
- [9] Tu, C., Q. He, Y. Y. Zhou, X. H. Wang, L. Zhang, L. G. Wei, M. Niu, Y. Pang, X. H. Xiao, et J. B. Wang. 2018. "Metabolomic study on the hepatotoxic or hepatoprotective effects of rhubarb to normal or hepatic fibrosis rats." *Yaoxue Xuebao* 53 (7):1139-1147. doi: 10.16438/j.0513-4870.2018-0049
- [10] Grieco, A., L. Miele, M. Pompili, M. Biolato, F. M. Vecchio, I. Grattagliano, et G. Gasbarrini. 2009. "Acute hepatitis caused by a natural lipid-lowering product: When "alternative" medicine is no "alternative" at all." *Journal of Hepatology* 50 (6):1273-1277. doi: 10.1016/j.jhep.2009.02.021
- [11] Krishna, Y. R., V. Mittal, P. Grewal, M. I. Fiel, et T. Schiano. 2011. "Acute liver failure caused by 'fat burners' and dietary supplements: A case report and literature review." *Canadian Journal of Gastroenterology* 25 (3):157-160.
- [12] Gavrić, A., M. Ribnikar, L. Šmid, B. Luzar, et B. Štabuc. 2018. "Fat burner–induced acute liver injury: Case series of four patients." *Nutrition* 47:110-114. doi: 10.1016/j.nut.2017.10.002.
- [13] Vitalone, A., F. Menniti-Ippolito, P.A. Moro, F. Firenzuoli, R. Raschetti, et G. Mazzanti. 2011. "Suspected adverse reactions associated with herbal products used for weight loss: A case series reported to the Italian National Institute of Health." *European Journal of Clinical Pharmacology* 67 (3):215-224. doi: 10.1007/s00228-010-0981-4.
- [14] García-Morán, S., F. Sáez-Royuela, E. Gento, A. López Morante, et L. Arias. 2004. "Acute hepatitis associated with *Camellia thea* and *Orthosiphon stamineus* ingestion" *Gastroenterologia y Hepatologia* 27 (9):559-560. doi: 10.1157/13068145

POUR EN SAVOIR PLUS, VOUS POUVEZ CONSULTER:

[Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à un cas d'hépatite fulminante mortelle associée à la consommation du complément alimentaire Slim Metabol®](#)

Les sels de régime à base de chlorure de potassium ne sont pas sans risque pour la santé

Les produits à base de chlorure de potassium (KCl) utilisés comme substituts au chlorure de sodium ou « sel de table » (NaCl) sont destinés à des patients nécessitant un régime hyposodé (dit « régime sans sel »). Toutefois, leur consommation par cette population peut présenter des risques. En effet, cette population présente souvent une hypertension artérielle, une insuffisance cardiaque, rénale ou encore un diabète, pathologies qui sont autant de facteurs de risque d'anomalie de la kaliémie, directement (du fait de la maladie elle-même ou de ses complications) ou indirectement (effets secondaires des traitements). Pour ces personnes, la consommation de ces sels de substitution peut venir aggraver une situation d'hyperkaliémie, avec des risques potentiellement élevés pour la santé.



L'alerte

En octobre 2018, un cardiologue a alerté l'Anses d'un risque d'hyperkaliémie sévère voire mortelle lié à la consommation de chlorure de potassium (KCl) en substitut au chlorure de sodium ou « sel de table » (NaCl), dans les indications de régime hyposodé. Il estime que ces substituts de sel actuellement en vente libre dans le commerce, parfois sans mention de précaution pour le consommateur, devraient *a minima* être vendus *en* pharmacie avec possibilité de conseils du pharmacien, voire être délivrés sur prescription médicale. L'Anses a aussitôt engagé une expertise visant à évaluer les risques associés à la consommation de ces produits.

Causes et risques liés à l'hypokaliémie et à l'hyperkaliémie

Le potassium est un minéral essentiel à l'organisme, présent dans l'ensemble de nos cellules. Il joue notamment un rôle fondamental dans la transmission nerveuse, la contraction musculaire et la fonction cardiaque. Il est également impliqué dans la sécrétion d'insuline, dans les métabolismes glucidique et protéique ainsi que dans l'équilibre acido-basique de l'organisme.

L'hypokaliémie (concentration sérique ou plasmatique de potassium inférieure à 3,5 mmol/L) se traduit notamment par des troubles du rythme cardiaque, des crampes ou encore une asthénie (fatigue importante). Elle peut être causée par une augmentation des pertes de potassium, dues par

exemple à la diarrhée ou aux vomissements, ou à des pertes rénales excessives. L'hypokaliémie résultant d'un apport alimentaire insuffisant est exceptionnelle et n'est guère rencontrée que dans le cadre de régimes très hypocaloriques ou de malnutrition.

Les manifestations cliniques de l'hyperkaliémie légère à modérée (concentration sérique ou plasmatique de potassium supérieure à 5,5 mmol/L chez les adultes) sont généralement non spécifiques (fatigue, diminution de la force de certains muscles, paresthésies, nausées, vomissements, voire diarrhée...). L'hyperkaliémie lorsqu'elle est supérieure à 6,5 mmol/L peut conduire à des signes cliniques variables selon la cause et l'état du patient : les plus dangereux sont des troubles du rythme cardiaque, potentiellement mortels.

Les sources de potassium dans l'alimentation et les apports recommandés

D'après les données de l'Efsa [1] et du Centre d'information sur la qualité des aliments (Ciqua), qui fait partie de l'Anses, le chocolat, la banane, les légumes et les produits laitiers sont les aliments courants les plus riches en potassium.

L'Anses a estimé dans un avis de 2016 [2] qu'un apport en potassium de 3 500 mg/j avait un effet bénéfique sur la pression artérielle chez les adultes et que des apports en potassium inférieurs à 3 500 mg/j étaient associés à un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral. Les données disponibles à ce jour n'étaient cependant pas suffisantes pour déterminer un besoin nutritionnel moyen (BNM) pour le potassium mais suffisantes pour définir un apport satisfaisant (AS) de 3500 mg/j pour les hommes et les femmes.

En revanche, l'Anses, comme l'Efsa [3], a considéré que les données étaient insuffisantes pour proposer la fixation d'une limite de sécurité pour le potassium.

Les facteurs de risque d'hyperkaliémie

L'Efsa [3] a souligné que des effets délétères notamment sur la fonction cardiaque étaient observés chez des patients souffrant de troubles de la fonction rénale et de l'excrétion urinaire de potassium lorsque l'apport de sels de potassium était équivalent à 1 g/j en plus de l'alimentation normale. Elle a estimé que le risque d'effets délétères était faible lors d'apports alimentaires de l'ordre de ceux observés dans les pays européens (5-6 g/j chez les adultes) mais a indiqué que des effets gastro-intestinaux avaient été observés chez l'adulte sain lors de prises de compléments alimentaires de potassium dosés de 1 à 5 g/j. De plus, elle a identifié les individus réalisant des activités entraînant une déshydratation (activité sportive, travail en pleine chaleur...), les patients diabétiques, les personnes souffrant d'insuffisance rénale, celles sous traitement cardiovasculaire, ou souffrant de troubles métaboliques perturbant l'équilibre potassique comme plus à risque d'hyperkaliémie, de même que les personnes âgées, du fait d'une fonction rénale diminuée.

Aux États-Unis, la National Kidney Foundation (NKF) recommande ainsi de limiter l'apport alimentaire quotidien de potassium à 2 à 4 g maximum chez les patients insuffisants rénaux légers à modérés. Un apport plus faible (< 2 g/jour) est recommandé en cas d'insuffisance rénale terminale. Ces situations concernent 4 % de la population américaine. Cette prévalence est extrapolable à la France. Par ailleurs, en 2005

et 2006 [3-4], l'Anses avait estimé que le consommateur devait être informé lors de l'achat de complément alimentaire contenant du potassium ou de substitut de sel que ceux-ci sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale ou de régime pauvre en potassium.

Une base internationale (Vigilyze) recense tous les cas d'hyperkaliémie à travers le monde depuis 1986. Sur plus de 23 000 cas (comprenant environ un millier de cas d'évolution fatale), un peu moins de 3 000 sont recensés en France. La cause était principalement d'origine médicamenteuse, notamment chez des patients diabétiques (de type 2), des insuffisants cardiaques et insuffisants rénaux traités par des médicaments diminuant l'excrétion rénale du potassium (ex. IEC, ARA2, AINS, anti-aldostérone...) ou apportant du potassium (ex : Diffu-K®).

Ainsi, sur la base de ces observations et de l'ensemble des données de la littérature, il apparaît que les personnes les plus à risque d'hyperkaliémie en cas d'utilisation inappropriée de sels de potassium sont :

- les patients insuffisants rénaux, au stade 4 dit stade de l'insuffisance rénale terminale ;
- les patients diabétiques ;
- les patients insuffisants cardiaques ;
- les patients hypertendus ;
- les sujets âgés, ceux-ci étant plus fréquemment traités pour l'hypertension artérielle, le diabète, l'insuffisance cardiaque ou atteint d'une diminution de la fonction rénale.

Les recommandations de l'Anses

Les populations présentant l'une ou l'autre de ces situations à risque forment un ensemble non négligeable de la population française. Du fait de leur état de santé, elles devraient faire l'objet d'un suivi médical rigoureux et régulier. Si tel n'est pas le cas ou si les individus ignorent leur situation pathologique, le risque de survenue d'hyperkaliémie est augmenté.

1. <https://ciqual.anses.fr/>

2. Le besoin nutritionnel moyen (BNM) est le besoin quotidien moyen au sein de la population, tel qu'estimé à partir de données individuelles d'apport en relation avec un critère d'adéquation nutritionnelle lors d'études expérimentales. Il permet de calculer une référence nutritionnelle pour la population (RNP), qui exprime l'apport quotidien couvrant le besoin nutritionnel de presque toute (97,5 %) la population considérée.

3. L'apport satisfaisant (AS) est l'apport quotidien moyen d'une population ou d'un sous-groupe pour lequel le statut nutritionnel est jugé satisfaisant. Il constitue une référence nutritionnelle lorsqu'un BNM et donc une RNP ne peuvent être estimés.

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](#).

Face aux recommandations de santé publique qui incitent à une diminution des apports sodés et alors que les sociétés savantes qui préconisent une augmentation des apports potassiques, le consommateur peut se tourner vers des produits à teneur réduite en sel ou substituer le sel de la salière par des sels de potassium. Or, le KCl est utilisé dans de nombreux produits alimentaires comme additif et en remplacement du NaCl sans que cela soit clairement indiqué sur ces produits. En conséquence, les apports totaux en KCl sont difficiles à estimer et cette estimation ne peut pas se fonder uniquement sur les apports liés à la substitution du sel traditionnel par du KCl.

L'Anses recommande donc que les personnes qui doivent diminuer leurs apports sodés ou augmenter leurs apports potassiques soient informées des risques d'hyperkaliémie liée aux interactions médicamenteuses avec les substituts à base de KCl.

Elle alerte les pouvoirs publics sur les dangers encourus par les consommateurs du fait d'un manque d'information sur les étiquettes concernant l'utilisation des sels de potassium, en particulier pour les personnes non suivies ou mal suivies présentant une des affections qui majorent le risque.

L'Anses attire également l'attention des pouvoirs publics sur l'existence des trois allégations de santé autorisées par le règlement CE 1924/2006 pour le potassium, dont l'une indique que « le potassium contribue au maintien d'une pression sanguine normale ». Cette allégation pourrait inciter les sujets hypertendus à se tourner vers les denrées proposant du KCl et ainsi à s'exposer à un risque sanitaire.

Par ailleurs, l'Anses note que les apports alimentaires en potassium sont difficiles à quantifier en raison des processus de fabrication des aliments (substitut de sels sodés, enrichissement des denrées en potassium, additifs et auxiliaires technologiques). Elle recommande la réalisation d'une étude permettant de quantifier les apports en potassium des populations sensibles évoquées dans le présent avis afin d'affiner l'évaluation de leur risque d'hyperkaliémie.

Enfin, l'Anses souligne l'importance d'un suivi médical rigoureux et régulier des personnes à risque afin de réduire significativement leur risque d'hyperkaliémie.

Fanny HURET

Références bibliographiques

- [1] EFSA (2016). Scientific opinion on dietary reference values for potassium. EFSA Journal 2016; 14(10):4592, 56 pp. doi 10.2903/j.efsa.2016.4592.
- [2] Anses (2016). Avis de l'Anses relatif à l'Actualisation des repères du PNNS : Révision des Références Nutritionnelles en vitamines et minéraux pour la population générale adulte.
- [3] EFSA (2006). Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals: Scientific Committee on Food (SCF)-Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)
- [4] Afssa (2005). Avis 2004-SA-0295 relatif à l'évaluation des justificatifs d'un sel diététique pour régime hyposodé modéré à teneur réduite en sodium, enrichi en calcium et magnésium.
- [5] Afssa (2006). Avis 2005-SA-0004 relatif à une demande d'évaluation des justificatifs concernant l'utilisation d'un substitut de sel (composé d'un mélange de chlorures de sodium et de potassium, de sulfate de magnésium et de lysine) en vue d'une incorporation dans des denrées alimentaires destinées à l'alimentation courante.

POUR EN SAVOIR PLUS, VOUS POUVEZ CONSULTER:

[AVIS de l'Anses relatif à la caractérisation des dangers liés à l'utilisation des sels de potassium en substitution au chlorure de sodium dans l'alimentation pour des populations à risques](#)

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 : Fanny Huret

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 : Natalie Vongmany

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) a souhaité rendre visibles ses activités de vigilance, la plupart du temps silencieuses et donc peu connues des acteurs de santé publique, des professionnels de santé, des metteurs sur le marché, et des usagers en général, par la création 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.



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94 701 Maisons-Alfort Cedex

www.anses.fr /  @Anses_fr