

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 26 janvier 2021

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

relatif à un cas de perforation de l'œsophage associée à la consommation du complément alimentaire Preservision 3[®] capsules

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

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

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

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

Ses avis sont publiés sur son site internet.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Dans le cadre de son dispositif de nutrivigilance créé en 2009, l'Anses a reçu un signalement d'effet indésirable sévère (sévérité de niveau 3 avec menace du pronostic vital)¹ susceptible d'être lié à la consommation du complément alimentaire Preservision 3[®] sous forme de capsule, commercialisé par la société Bausch & Lomb. Ce cas, enregistré dans la base de données de nutrivigilance sous le numéro 2020-050, a été jugé d'imputabilité très vraisemblable.

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

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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

L'expertise relève du domaine de compétence du comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine ». Le projet d'avis, validé par le groupe de travail « Nutrivigilance » le 7 octobre 2020, a été transmis au CES le 09 novembre 2020. Les conclusions ont été adoptées par le CES, réuni le 16 décembre 2020.

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

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

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

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT ET DU CES

Dans le cadre de son dispositif de nutrivigilance, l'Anses a reçu un signalement de perforation de l'œsophage susceptible d'être liée à la consommation du complément alimentaire Préservation 3[®] capsules, commercialisé par la société Bausch & Lomb. Ce cas a été enregistré sous le numéro 2020-050.

3.1 Composition du produit

Une capsule de Préservation 3^{®2} contient de l'huile de poisson, de la gélatine de poisson, de l'acide ascorbique, du glycérol (E422), une suspension de lutéine à 20 % issue de fleurs de Marigold (*Tagetes erecta*) dans l'huile de carthame, une suspension de zéaxanthine à 14 % issue de fleurs de Marigold (*Tagetes erecta*) dans l'huile de carthame, du DL-alphatocophéryl acétate, des mono et diglycérides d'acides gras (E471), du sulfate de zinc, du dioxyde de silice (E551), et des oxydes de fer (E172). L'enveloppe de la capsule est composée de gélatine de poisson et la capsule est molle. La taille de la capsule est de 14,9 mm de longueur et 10,4 mm de largeur, et la capsule est de forme ovale.

3.2 Description du cas

Il s'agit d'un homme de 85 ans ayant pour antécédents médicaux une hernie hiatale, une hypertension équilibrée, une fibrillation auriculaire et une extraction de corps étranger œsophagien en 2009 (blocage alimentaire). Il est traité depuis 2014 par amiodarone, Préviscan et Coveram.

Le patient consomme le complément alimentaire Préservation 3[®] (à raison de deux capsules par jour) depuis 2016 ou 2017. Il signale des sensations de blocages transitoires lors de l'ingestion des capsules, même lorsque celle-ci s'accompagne de liquide ou de nourriture.

Le 18 décembre 2019, il avale, avec des navets, une capsule du complément alimentaire et ressent une sensation de blocage persistante suivie de vomissements violents et de douleurs rétrosternales.

Le 20 décembre 2019, il est hospitalisé en réanimation pour dysphagie basse persistante avec des spasmes très douloureux du bas œsophage. A l'arrivée le patient est apyrétique, et il n'a pas de troubles hémodynamiques.

L'endoscopie digestive haute montre une dilacération œsophagienne confirmée. La tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdominale montre une déchirure avec pneumomédiastin sans épanchement liquidien.

² Formulation de Préservation 3[®] capsule en décembre 2019 (donnée internet)

Un diagnostic de syndrome de Boerhaave (c-à-d. une effraction œsophagienne par barotraumatisme) secondaire aux efforts de vomissements et à l'impaction alimentaire est posé.

La NFS³ est normale en dehors d'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (20 000 /mm³ leucocytes dont 90% de polynucléaires neutrophiles avec une norme comprise entre 4060/mm³ et 10 460/mm³). Il n'y a pas de troubles hydroélectrolytiques et la fonction rénale est normale. La CRP⁴ est à 2 mg/l (norme : <5mg/l). L'INR⁵ est à 2,8 et le TP⁶ à 30 % (sous Préviscan, anticoagulant avec norme entre 70 et 150%).

Le patient reçoit un traitement symptomatique (par administration d'oxygène et de morphine, avec arrêt de l'alimentation orale), une antibiothérapie (sous forme de pipéracilline-tazobactam et fluconazole), un inhibiteur de la pompe à protons et de la vitamine K par voie intraveineuse.

Le 23 décembre, une TDM de contrôle ne montre pas de passage du produit de contraste ingéré dans le médiastin et la cavité abdominale, autorisant une reprise alimentaire sous surveillance.

Le patient retourne à son domicile le 4 janvier 2020. A la date de déclaration en nutrivigilance (25 février 2020), le patient est totalement asymptomatique.

3.3 Imputabilité

L'imputabilité du complément alimentaire dans la survenue de la perforation de l'œsophage du patient a été analysée en appliquant la méthode définie dans l'avis révisé de l'Anses du 10 juillet 2019 relatif à l'actualisation de la méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivigilance (Anses 2019). Elle a été déterminée par le groupe de travail « Nutrivigilance ».

3.3.1 Score intrinsèque

Le score chronologique concerne le délai d'apparition de l'effet indésirable, son évolution et sa réapparition lors de la réintroduction éventuelle des produits. Dans le présent cas, le délai d'apparition de l'effet a été jugé « compatible ». L'évolution est qualifiée de « suggestive » en dépit de sa régression sous traitement d'urgence, compte tenu de la nature potentiellement létale de l'effet indésirable.

³ NFS= Numération de la Formule Sanguine.

⁴ CRP= Protéine C Réactive

⁵ INR= International Normal ratio

⁶ TP= Taux de Prothrombine

Le blocage de la capsule était déjà survenu lors des précédentes ingestions sans entraîner de complications. Le GT considère que le syndrome de Boerhaave est dû au blocage à la réintroduction du complément alimentaire. Ainsi le GT a considéré que la réintroduction était positive. Au vu de ces éléments, le score chronologique est C4⁷.

Le score étiologique est déterminé après avoir établi le diagnostic différentiel de l'effet observé. Dans ce cas, le diagnostic retenu est celui d'un syndrome de Boerhaave, c'est à dire d'une déchirure du bas œsophage secondaire aux efforts de vomissements (barotraumatisme) induits par le blocage de la capsule dans le tractus digestif haut. Le produit est donc formellement incriminé et le score étiologique est E3⁸.

Combinant le score chronologique et le score étiologique, le score intrinsèque s'établit à I4, signifiant que la responsabilité du complément alimentaire dans la survenue de la perforation de l'œsophage est très vraisemblable⁹.

3.3.2 Score extrinsèque

Le score d'imputabilité extrinsèque évalue la qualité de la démonstration scientifique de la relation de cause à effet entre la consommation d'un ingrédient ou d'un produit et un effet indésirable. Il est établi selon les données de la littérature, à une date donnée. Dans le cas présent, la recherche a porté sur l'existence dans la littérature d'autres cas de blocage de gélule/capsule dans l'œsophage et de perforation de l'œsophage. A ce jour, aucun autre cas rapportant de tels effets indésirables secondaires à la prise du complément alimentaire Preservision 3[®] capsules n'a été publié. Le score d'imputabilité extrinsèque est B0¹⁰.

Les blessures de l'œsophage induites par les xénobiotiques résultent de deux mécanismes bien différents.

- Le premier correspond à une agression directe du xénobiotique sur la muqueuse œsophagienne (Kikendall *et al.* 1983, Abid *et al.* 2005). Les médicaments les plus fréquemment mis en cause sont la doxycycline, l'alendronate, le KCl et les AINS. Des compléments alimentaires ont été exceptionnellement incriminés (O'Donnell *et al.* 2019). Les symptômes s'installent souvent progressivement. Les lésions, à type d'ulcères, d'ulcérations ou de sténose, siègent dans l'œsophage moyen. La stagnation du xénobiotique dans l'œsophage (ingestion sans eau ni aliment, décubitus immédiat après la prise) est, plus encore que sa composition, responsable des lésions œsophagiennes.
- Le second correspond au syndrome de Boerhaave, où des efforts de vomissement, consécutifs à l'ingestion du xénobiotique, provoquent les lésions par barotraumatisme. Le blocage est alors aigu, symptomatique. Les lésions, à type de déchirure ou de dilacération, siègent au niveau du bas œsophage, zone où l'hyperpression induite par les efforts de vomissements est maximale.

Dans le cas présent, le diagnostic de syndrome de Boerhaave a été retenu. Le barotraumatisme a été provoqué par des efforts d'expulsion et des vomissements eux-

⁷ Le score chronologique s'échelonne de C0 (nul) à C4 (élevé).

⁸ Le score étiologique s'échelonne de E0 (une autre cause a été identifiée) à E3 (toutes les causes fréquentes ont été écartées ou le produit évalué a été formellement incriminé).

⁹ Le score intrinsèque s'échelonne de I0 (exclu) à I4 (très vraisemblable).

¹⁰ Un score B0 correspond à un effet non documenté.

mêmes déclenchés par le blocage pharyngé ou œsophagien de la capsule de Préservation 3®.

La raison du blocage reste à élucider. Des études chez l'adulte montrent que des comprimés ou des capsules de grande taille induisent des difficultés de déglutition et des ralentissements de leur transit œsophagien (Channer et Virjee, 1985, Overgaard *et al.*, 2001). La forme ronde des comprimés et des capsules peut également gêner leur déglutition et leur transit par rapport à une forme ovale (Hey *et al.*, 1982). L'absence d'un enrobage peut diminuer, voire empêcher la mobilité des comprimés ou des capsules comparativement à une forme enrobée (Hey *et al.*, 1982). Enfin, la composition de l'enveloppe de la capsule pourrait influencer sur son transit œsophagien mais peu de données sont disponibles à ce jour dans la littérature. Dans le cas du complément alimentaire Préservation 3® capsules, la taille et la forme ne semblent pas expliquer l'effet indésirable décrit étant donné que la capsule est de petite taille (14,9 mm de longueur et 10,4 mm de largeur) et de forme ovale. En revanche, la composition de l'enveloppe de la capsule pourrait être incriminée même si aucun cas de perforation de l'œsophage ou de trouble de la déglutition n'a été rapporté dans la littérature avec ce complément alimentaire. Il convient de rappeler que dans le cas présent, le patient a été victime, plusieurs années auparavant, d'un blocage alimentaire. Il est donc probable qu'un facteur intrinsèque (sténose ou trouble moteur de l'œsophage) ait pu favoriser la survenue de l'effet indésirable.

3.3.3 Autres cas enregistrés dans la base de données de nutrivigilance

Quatre autres cas relatifs à des difficultés d'ingestion impliquant ce produit sont recensés dans la base de données de nutrivigilance au 20 août 2020 (Tableau n°1). Ces cas rapportent des difficultés à avaler les capsules, qui restent coincées dans l'œsophage, sans autre effet indésirable. Ils n'ont donc pu être analysés en termes d'imputabilité. Néanmoins, ils auraient pu conduire à des complications telles qu'observées dans le cas présent.

Tableau n°1 : Autres cas relatifs à des difficultés d'ingestions concernant le complément alimentaire Préservation 3® capsules

Numéro d'identification	Effet	Imputabilité intrinsèque
2014-188	Difficultés d'ingestion	Non analysable
2017-131	Difficultés d'ingestion	Non analysable
2017-303	Difficultés d'ingestion	Non analysable
2018-071	Difficultés d'ingestion	Non analysable

3.4 Conclusion du GT et du CES

L'Anses a reçu un signalement de perforation de l'œsophage présentant une sévérité de niveau 3 avec menace du pronostic vital chez un patient recevant du Préservation 3® capsules. Cet effet indésirable est très vraisemblablement imputable au complément alimentaire.

L'analyse de la littérature ne retrouve aucun autre cas de blocage ou de perforation de l'œsophage secondaire à la prise de ce complément alimentaire.

Aucun cas de perforation œsophagienne liée à la prise de Preservision 3[®] capsules ne figure dans la base de données de nutrivigilance. En revanche, cinq cas de difficultés d'ingestion y ont été recensés ce qui confirme la nature du risque lié à ce produit.

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

Complément alimentaire, Nutrivigilance, perforation œsophagienne, Preservision 3[®]
Food supplement, Nutrivigilance, esophageal perforation, Preservision 3[®]

BIBLIOGRAPHIE

Abid, S., Mumtaz, K., Jafri, W., Hamid, S., Abbas, Z., Shah, H. A., & Khan, A. H. (2005). Pill-Induced Esophageal Injury: Endoscopic Features and Clinical Outcomes. *Endoscopy*, 37(8), 740–744. doi:10.1055/s-2005-870129

Anses. 2019. « Avis révisé de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail relatif à l'actualisation des signalements d'effets indésirables de nutrivigilance (saisine 2018-SA-0026). » Maisons-Alfort : Anses. 16p.

Channer KS, Virjee JP. The effect of size and shape of tablets on their esophageal transit. *J Clin Pharmacol*. 1986;26(2):141-146. doi: 10.1002/j.1552-4604.1986.tb02922.xEkberg

FDA. 2015. «Size, Shape, and other physical attributes of generic tablets and capsules Guidance for industry »

Hey H, Jørgensen F, Sørensen K, Hasselbalch H, Wamberg T. Oesophageal transit of six commonly used tablets and capsules. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285(6356):1717-1719. doi:10.1136/bmj.285.6356.1717

Kikendall, J.W., Friedman, A.C., Oyewole, M.A. et al. Pill-induced esophageal injury. *Digest Dis Sci* 28, 174–182 (1983). <https://doi.org/10.1007/BF01315148>

O'Donnell, Conor MB BCh BAO1; Tandon, Parul DO2; Govardhanam, Vivek BEng3; Habal, Flavio MD, PhD, FRCPC2 Pill-Induced Esophagitis From Intake of Dietary Supplements,

ACG Case Reports Journal: June 25, 2019 - Volume 6 - Issue 6 - p e00106 doi: 10.14309/crj.000000000000106

Overgaard, A., Møller-Sonnergaard, J., Christrup, L. et al. Patients' evaluation of shape, size and colour of solid dosage forms. Pharm World Sci 23, 185–188 (2001). <https://doi.org/10.1023/A:1012050931018>

ANNEXE 1

Présentation des intervenants

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

GROUPE DE TRAVAIL

- GT « Nutrivigilance » 2018-2021

Président

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE

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

- CES « Nutrition humaine » – 2018-2021

Président

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

Membres

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

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

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

Mme Clara BENZI-SCHMID – Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV) – Spécialités : Révision et actualisation des bases légales des denrées alimentaires

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

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

Contribution scientifique

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

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

Secrétariat administratif

Mme Isabelle PIERI – Direction de l'évaluation des risques
