

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 19 juin 2020

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

relatif à deux cas d'hépatites aiguës sévères avec menace du pronostic vital associées à la consommation du complément alimentaire Chewable Hair Vitamins®

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 deux signalements d'effets indésirables sévères (sévérité de niveau 3 avec menace du pronostic vital)¹ susceptibles d'être liés à la consommation du complément alimentaire Chewable Hair Vitamins® commercialisé par la société HairBurst basée au Royaume-Uni. Ces deux cas, respectivement enregistrés dans la base de données de nutrivigilance sous les numéros 2019-475 et 2019-480, ont été jugés d'imputabilité très vraisemblable.

Etant donné la sévérité des effets indésirables rapportés (hépatites aiguës sévères ayant, pour l'un des deux cas, nécessité une transplantation hépatique), l'Anses a estimé nécessaire de porter ces 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 21 avril 2020, a été transmis au CES le 23 avril 2020. Les conclusions ont été adoptées par le CES, réuni le 29 avril 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 nutrivi-gilance, l'Anses a reçu deux signalements d'hépatites aiguës sévères susceptibles d'être liées à la consommation du complément alimentaire Chewable Hair Vitamins® commercialisé par la société HairBurst. Ces cas ont été enregistrés sous les numéros 2019-475 et 2019-480.

3.1. Composition du produit

La composition du produit varie selon que l'on considère l'étiquetage déclaré à la DGCCRF (transmis à l'Anses par la DGCCRF) et l'étiquette du produit consommé par la patiente du cas numéro 2019-475. Le Tableau 1 présente, les deux compositions avec les différences indiquées en gras et les formes entre parenthèses.

Tableau 1 : Compositions comparées entre l'étiquetage déclaré et l'étiquette du produit analysé

Composition déclarée auprès de la DGCCRF	Composition figurant sur l'étiquette du produit consommé par la patiente du cas 2019-475
10 mg de zinc (gluconate de zinc)	10 mg de zinc (sous forme de gluconate)
80 mg de vitamine C (L-ascorbate de calcium et acide ascorbique)	80 mg de vitamine C (forme non précisée)
12 mg de vitamine E (acétate de DL-alpha-tocopheryl)	12 mg de vitamine E (forme non précisée)
6 mg de vitamine B5 (D-panthothénate de calcium)	6 mg de vitamine B5 (sous forme d'acide pantothénique)
800 µg de vitamine A (acétate de rétinyl)	800 µg de vitamine A (forme non précisée)
2,5 µg de vitamine B12 (cyanocobalamine)	2,5 µg de vitamine B12 (forme non précisée)
1,4 mg de vitamine B6 (chlorhydrate de pyridoxine)	1,4 mg de vitamine B6 (forme non précisée)
150 µg de vitamine B8 (D-Biotine)	150 µg de vitamine B8 (biotine)
50 µg de sélénium (sélénate de sodium)	55 µg de sélénium (sous forme de sélénite de sodium)
sirop de glucose	sirop de glucose
sucre	sucre
gélatine bovine	gélatine d'origine bovine
arôme naturel de cassis	arômes de cassis et de fraise
arôme naturel de fraise	
autres arômes naturels	
acidifiant (acide malique)	acide malique
colorant alimentaire (concentré de paprika, carotte et cassis)	colorant (carmin)
huile végétale (coco, colza)	huiles végétales de noix de coco, de palme et de tournesol
édulcorant (glycosides de stéviol)	-
agent d'enrobage (cire de carnauba)	agent d'enrobage (sans précision)
-	cire de carnauba
-	vitamine D
-	sorbitol
-	dextrose

3.2. Analyse du produit

Le produit Chewable Hair Vitamins® consommé par la patiente du cas numéro 2019-475 a fait l'objet d'une analyse par le SCL à la suite de la demande de l'Observatoire des médicaments des douanes. L'objectif de cette analyse était de rechercher une potentielle adultération du produit par une substance médicamenteuse. Elle n'a révélé la présence d'aucune substance médicamenteuse. Le produit consommé par la deuxième patiente n'a pas pu être récupéré et donc analysé.

Une analyse complémentaire sur la quantification des vitamines A et E, présentes dans le produit, a également été réalisée par le SCL. **Elle met en évidence, pour deux pastilles, une teneur en vitamine E de 31,6 mg (contre 12 mg étiqueté), soit 47,4 UI, et en vitamine A de 1017 µg (contre 800 µg étiqueté), soit 3356 UI.**

3.3. Description des cas

3.3.1. Cas 2019-475

Il s'agit du cas d'une femme de 29 ans (IMC de 21,6 kg/m²) sans antécédents médicaux en dehors d'une allergie au latex. Il n'y a pas d'intoxication alcoolique-tabagique, pas de prise médicamenteuse, en dehors de la prise récente d'un contraceptif oral (Optimizette®), ni de voyage récent.

En août 2019, elle débute la consommation du complément alimentaire Chewable Hair Vitamins® (une gomme à mâcher par jour).

Le 30 septembre, la malade se plaint d'une asthénie invalidante et de troubles dyspeptiques associés à un ictère cholestatique avec urines foncées et selles décolorées. Elle reçoit un traitement symptomatique par trimébutine et le complément alimentaire est arrêté.

Le 2 octobre, elle consomme des pâtes aux champignons dans un restaurant italien.

Le 3 octobre au soir, surviennent des nausées, des vomissements et des sueurs dont la persistance conduira à une hospitalisation le 7 octobre.

À l'entrée, la malade est apyrétique et l'examen clinique est normal, à l'exception de l'ictère cutanéomuqueux. Les examens biologiques montrent des anomalies majeures de la biologie hépatique : ASAT² à 957 UI/L (norme : 15-37 UI/L), ALAT à 2234 UI/L (norme : 14-59 UI/L), PAL à 215 UI/L (norme : 50-136 UI/L), GGT à 221 UI/L (norme : 5-55 UI/L), bilirubine totale à 197 µmol/L (norme : < 17 µmol/L), bilirubine conjuguée à 170 µmol/L. Il n'y a pas de signes biologiques d'insuffisance hépatocellulaire : taux de prothrombine (TP) à 69 % (norme : 70-120 %) et facteur V à 84 % (norme : 70-120 %). Il n'y a pas de troubles hydroélectrolytiques et la NFS est normale.

Devant ce tableau biologique, la patiente est transférée dans le service d'hépatologie d'un autre hôpital. L'évolution est marquée par une majoration de la cytolyse (ALAT à 2553 UI/L, norme : < 34 UI/L) et de la cholestase sans signes biologiques d'insuffisance hépatocellulaire.

Le 19 octobre, survient une fièvre à 38°C associée à une éruption cutanée maculopapuleuse, morbiliforme débutant au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds, se généralisant ensuite sans atteinte muqueuse. Les hémocultures et la recherche de point d'appel infectieux sont négatives.

Le 22 octobre, le TP est à 59 % sans baisse du facteur V conduisant à une supplémentation en vitamine K.

² Les ALAT (ou Alanine-Amino-Transférases), les ASAT (ou Aspartate-Amino-Transférases), les PAL (ou phosphatases alcalines), les GGT (ou Gamma-Glutamyl transpeptidases) sont des marqueurs de la fonction hépatique.

La malade est alors transférée dans un service d'hépatologie et un traitement par aciclovir et N-acétyl-cystéine (NAC) est instauré puis remplacé, le 31 octobre, par une corticothérapie dans l'hypothèse d'une hépatite auto-immune.

Le 5 novembre, ce traitement est interrompu en raison de la survenue d'une neutropénie fébrile avec bactériémie à *Staphylococcus aureus* d'évolution rapidement favorable sous antibiothérapie.

Le 13 novembre, la corticothérapie est reprise avec amélioration de la biologie hépatique qui se poursuivra au-delà de l'arrêt du traitement, le 23 novembre.

L'évolution ultérieure est favorable avec l'absence de récurrence de la fièvre, la régression des signes cutanés, la régression des anomalies de la biologie hépatique et la correction partielle de l'hypoalbuminémie (il est indiqué dans le compte rendu d'hospitalisation que l'albuminémie mesurée au plus bas à 17 g/L lors de l'hospitalisation, est corrigée à 32 g/L à la sortie). La patiente sort de l'hôpital le 25 novembre, elle est informée sur l'importance de ne pas reprendre le complément alimentaire devant une potentielle toxicité et de ne pas s'automédiquer.

Cette évolution favorable est confirmée le 18 décembre lors d'une consultation médicale durant laquelle la contre-indication de tous les médicaments, les compléments alimentaires et de l'alcool, jusqu'à normalisation complète du bilan hépatique, est rappelée à la patiente.

L'enquête étiologique réalisée au cours des deux hospitalisations donne les résultats suivants :

- les explorations morphologiques (tomodensitométrie abdominopelvienne et échographie abdominale) ne décèlent aucune anomalie du parenchyme hépatique, des voies biliaires, du pancréas et de la vascularisation ;
- les recherches de virus par sérologie et/ou PCR sont négatives : hépatites A, B, C et E, HSV, CMV, EBV, rougeole, rubéole, VIH, adénovirus et parvovirus B19. Les anticorps anti HHV6 de type IgG sont positifs sans modification du taux au cours de l'évolution ;
- les stigmates d'une pathologie auto-immune sont absents (anticorps anti-nucléaires, anti-ADN natif, anti-mitochondries, anti-LKM et anti-muscle lisse négatifs) et il n'y pas d'hypergammaglobulinémie ;
- la céruléoplasmine est normale ;
- la biopsie hépatique montre un parenchyme d'architecture normale avec des lésions nécrotiques et inflammatoires périportales et lobulaires réalisant un tableau d'hépatite aiguë sévère dont les caractéristiques morphologiques évoquent en premier lieu une origine auto-immune. Il n'y pas d'arguments en faveur d'une maladie de Wilson ou de toute autre hépatopathie préexistante ;
- les biopsies cutanées montrent des nécroses kératinocytaires étagées, avec exocytose inflammatoire et discrète dermite superficielle, sans vascularite leucocytoclasique. L'aspect de la biopsie cutanée évoque une toxidermie érythémateuse médicamenteuse.

3.3.2. Cas 2019-480

Il s'agit du cas d'une femme de 36 ans (IMC à 23,4 kg/m²), sans antécédent personnel, prenant le contraceptif oral, Clarea[®]. Il existe un antécédent familial d'hémochromatose génétique.

Le 10 avril 2019, elle donne naissance à son deuxième enfant par voie basse. Il n'y a pas eu de complication pendant la grossesse ni lors de l'accouchement.

A la sortie de la maternité, elle débute la consommation du complément alimentaire Chewable Hair Vitamins[®].

Aux alentours du 15 mai 2019, soit après environ un mois de consommation, apparaît progressivement un ictère cutanéomuqueux avec asthénie. Elle ne présente pas de douleur abdominale, pas de diarrhée ni d'arthralgie. Elle n'a pas fait de voyage récemment et il n'y a pas de contage infectieux.

Le 25 mai, le bilan biologique montre une hémoglobine à 14,6 g/dL et des plaquettes à 206 000/mm³. Une cytolysse hépatique prédominante sur les ALAT (ALAT à 3221 UI/L, norme : < 34 UI/L, et ASAT à 1754 UI/L, norme : < 31 UI/L) et une cholestase ictérique (GGT à 395 UI/L, norme : 10-38 UI/L, PAL à 403 UI/L, norme : 40-100 UI/L, bilirubine totale à 244 µmol/L, norme : < 17 µmol/l) sont objectivées.

Le 29 mai, une échographie abdominale est réalisée en ville. Elle montre une discrète hépatomégalie à 17 cm, sans dysmorphie hépatique. Les voies biliaires sont fines, sans obstacle visualisé. Les veines sus-hépatiques sont perméables, le tronc porte l'est également. Il n'y a pas d'ascite ni de réseau collatéral. Le bilan biologique du 29 mai montre une diminution de la cytolysse (ALAT à 2182 UI/L, ASAT à 1320 UI/L) avec GGT à 336 UI/L et PAL à 419 UI/L, et avec une majoration de l'ictère (bilirubine totale à 460 µmol/L). Le TP est à 36 %, signe d'une insuffisance hépatocellulaire (norme : 70-120 %).

Le 1^{er} juin, elle est hospitalisée. Le complément alimentaire est arrêté. Les examens cliniques sont sans anomalie en dehors de l'ictère et de l'hépatomégalie. La bilirubine totale est à 520 µmol/L, le TP est à 18 % avec un facteur V abaissé à 46 % (norme : 70-120 %).

Le 2 juin, le scanner thoraco-abdominal montre un aspect compatible avec une hépatite aiguë, sans lésion focale.

Le 3 juin, un nouveau scanner abdominal montre une majoration d'hypodensités périportales avec un rehaussement hétérogène du parenchyme. Il n'y a pas d'hématome intrahépatique ni de signe de saignement actif. La vésicule biliaire est distendue et est le siège d'une formation ovalaire discrètement hyperdense, non visible sur le scanner de la veille (caillot hématique). Une très discrète dilatation des voies biliaires apparaît.

Les sérologies VIH, VHA, VHC, VHE, VHB, EBV, CMV et HSV sont négatives. La recherche de mutation génétique de l'hémochromatose est négative. Le bilan du cuivre est normal. La recherche de toxiques (salicylés, barbituriques, benzodiazépines, antidépresseurs) est négative.

Une ponction biopsie hépatique transjugulaire est réalisée le 3 juin. Il existe une hypertension portale de type sinoïdale importante, difficilement interprétable dans le contexte de l'hépatite aiguë. Les pressions cardiaques et pulmonaires sont normales. L'index cardiaque est augmenté. Histologiquement, le parenchyme est d'architecture respectée, il existe des lésions de nécrose parenchymateuse extensives inflammatoires réalisant un tableau d'hépatite aiguë submassive. Une origine auto-immune est évoquée.

Le reste du bilan biologique note l'absence d'hypergammaglobulinémie et d'anticorps anti-nucléaires ou anti-tissus.

Le 4 juin, une corticothérapie est débutée avec du Cortancyl.

Le 10 juin, la patiente est hémodynamiquement stable et apyrétique. Elle ne présente pas d'encéphalopathie hépatique. La biologie n'objective pas de franche amélioration sous corticoïdes. Le TP est à 23 % avec une bilirubinémie à 508 µmol/L. Il y a une légère augmentation de la cholestase. Elle présente des œdèmes diffus, notamment du visage, avec prise de 2 kg en 5 jours.

Le 19 juin, devant l'apparition d'une encéphalopathie hépatique avec astérixis et ralentissement psychomoteur, la patiente est transplantée en urgence. Elle ne présente pas de complication per ou postopératoire en dehors d'une pancytopenie modérée d'amélioration rapide avec la diminution de posologie du Cellcept, introduit comme immunosuppresseur après la transplantation hépatique. Une bonne reprise de fonction du greffon est observée.

L'analyse de l'explant hépatique montre un parenchyme normal, des lésions de nécrose parenchymateuse extensive panlobulaire et multilobulaire, d'intensité variée, dont l'aspect réalise un tableau d'hépatite aiguë submassive (environ 60 % de parenchyme nécrosé) sans caractère morphologique pathognomonique permettant d'orienter vers une origine particulière, notamment auto-immune (peu de plasmocytes, absence de cellules multinucléées, absence de rosettes). Il est noté une cholestase dont l'aspect évoque un sepsis. La vésicule biliaire est normale.

Le 4 juillet, elle sort de l'hôpital.

3.4. Imputabilité

L'imputabilité du complément alimentaire dans la survenue de ces deux hépatites aiguës sévères 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 fixée par le groupe de travail « Nutrivigilance ».

3.4.1. Score intrinsèque

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

- Dans le cas 2019-475, le délai d'apparition de l'effet a été jugé « compatible ». L'évolution étant favorable après l'arrêt du complément alimentaire, elle est qualifiée de « suggestive ». Il n'y a pas eu de réintroduction du Chewable Hair Vitamins®. Au vu de ces éléments, le score chronologique est C3³.
- Dans le cas 2019-480, le délai d'apparition de l'effet a été jugé « compatible ». Les symptômes s'étant aggravés pendant presque un mois et la transplantation s'étant imposée comme une urgence à caractère vital, l'évolution est qualifiée de « suggestive ». Il n'y a pas eu de réintroduction du Chewable Hair Vitamins®. Au vu de ces éléments, le score chronologique est C3.

Le score étiologique est déterminé après avoir établi le diagnostic différentiel de l'effet observé.

- Dans le cas 2019-475, l'enquête étiologique conduite est complète. Une cause infectieuse reste très improbable au vu des examens pratiqués. La consommation de champignons est survenue après le début de l'ictère. Une hépatite auto-immune idiopathique avec une expression biologique atypique peut être discutée mais reste très peu probable compte tenu des données biologiques et de l'absence de rebond à l'arrêt rapide et complet de la corticothérapie. L'hypothèse d'une hépatite toxique simulant histologiquement une hépatite auto-immune peut être retenue. Par conséquent, le score étiologique est E3⁴.
- Dans le cas 2019-480, une enquête étiologique complète a été réalisée avec notamment un examen anatomopathologique complet du foie (explant). Toutes les recherches à visée étiologique sont négatives, notamment la recherche d'une hépatite auto-immune qui a été

³ Le score chronologique s'échelonne de C0 (nul) à C4 (élevé).

⁴ 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).

dans un premier temps évoquée puis infirmée. Aucun facteur de risque confondant n'a été mis en évidence. Une pathologie liée à la grossesse récente telle un HELLP syndrome est exclue. Par conséquent, le score étiologique est E3.

Les experts relèvent toutefois que, dans ces deux cas cliniques, le même contraceptif (un progestatif : le désogestrel) est pris de façon concomitante avec le complément alimentaire Chewable Hair Vitamins® et n'excluent pas une possible interaction.

Selon la base de données publiques des médicaments⁵, il n'a pas été rapporté d'effets indésirables du désogestrel sur le foie. En revanche, les éruptions cutanées figurent parmi la liste des effets indésirables possibles.

La littérature signale toutefois que le désogestrel (Karjalainen, Neuvonen, et Backman 2008) et certains compléments alimentaires à base de vitamines et minéraux (Sasaki *et al.* 2017) pourraient inhiber le cytochrome CYP1A2 or des auteurs ont suggéré qu'une baisse d'activité de ce cytochrome pourrait être associée à un risque d'hépatite (Ma, Zhang, et Jia 2014).

Combinant le score chronologique et le score étiologique, le score intrinsèque s'établit à I4 pour ces deux cas, signifiant que **la responsabilité du complément alimentaire dans la survenue de ces deux hépatites aiguës sévères est très vraisemblable**⁶.

3.4.2. Score extrinsèque

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

Dans le cas présent, la recherche bibliographique, non exhaustive, a porté sur le potentiel caractère hépatotoxique chez l'Homme de chaque ingrédient du complément alimentaire Chewable Hair Vitamins®.

■ Vitamine A

Il a été recherché, au-delà de la description de la toxicité chez l'animal et de la fixation d'une limite supérieure de sécurité pour la vitamine A (Penniston et Tanumihardjo 2006), des cas cliniques d'hépatotoxicité en rapport avec des consommations *per os*.

Quatre cas cliniques, en lien avec la consommation de vitamine A, publiés dans la littérature, sont présentés ci-dessous. La voie d'exposition de ces cas diffère cependant de celle des deux cas impliquant le Chewable Hair Vitamins® en raison de la forme galénique du produit (gomme à mâcher) or la biodisponibilité des ingrédients, du fait de l'absorption par la muqueuse buccale, peut être plus élevé pour ce mode d'administration que pour la voie orale classique (Behra *et al.* 2012), (Bhatt *et al.* 2016).

Le premier cas relate celui d'une femme de 45 ans ayant comme antécédents médicaux une hypertension, un diabète de type II, une cardiomyopathie ischémique et une hypothyroïdie pour lesquels elle suit les traitements médicamenteux adéquates. Six ans après avoir débuté la consommation journalière de 25 000 UI de vitamine A, elle présente un ictère accompagné de malaises, d'anorexie, de perte de poids et de prurit diffus. Le diagnostic de fibrose hépatique est posé. La patiente ne pouvant bénéficier d'une transplantation hépatique en raison de sa maladie cardiaque, décède dix semaines après sa sortie de l'hôpital malgré l'arrêt de la consommation de complément alimentaire en vitamine A (Kowalski *et al.* 1994).

Le deuxième cas concerne un patient de 46 ans ayant eu un lymphome et une chimiothérapie trois ans avant les symptômes hépatiques (ictère accompagné de prurit). Après la mise en place d'un stent biliaire, une biopsie hépatique est réalisée et révèle une cholestase, des nécroses

⁵ <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

⁶ Le score intrinsèque s'échelonne de I0 (exclu) à I4 (très vraisemblable).

intracellulaires et des thromboses dans les voies biliaires dilatées, pathognomoniques de la toxicité de la vitamine A. Une hépatite cholestatique sans fibrose est mise en évidence. Les sérologies recherchées sont négatives (virale, auto-immune, en lien avec des toxiques communs et métabolique). Le patient prenait des produits Herbalife®, à raison d'une boisson accompagnée de deux comprimés multivitaminés par jour, depuis douze ans. Au total, il consommait 5082 UI de vitamine A par jour en sus des apports par l'alimentation courante. Deux mois après l'arrêt de ces produits, son ictère a régressé et ses fonctions hépatiques se sont rétablies y compris après retrait du stent (Ramanathan *et al.* 2010).

Le troisième cas est celui de trois membres d'une même famille (sur cinq membres au total, âgés de 3 à 62 ans) ayant présenté des hépatites ne pouvant être expliquées par des troubles infectieux, métaboliques ou immunologiques du foie. Ils avaient consommé de manière prolongée des quantités de vitamine A allant de 20 000 à 45 000 UI par jour pendant 7 à 10 ans. Les deux autres membres de la famille n'ayant pas présenté de trouble hépatique n'avaient pas consommé de vitamine A. Une biopsie hépatique réalisée chez l'un des malades a confirmé le diagnostic de toxicité de la vitamine A. Six mois à un an plus tard après l'arrêt de la vitamine A, les symptômes ont disparu chez les trois consommateurs de vitamine A. Les auteurs concluent que la consommation de vitamine A pendant une période de temps prolongée peut provoquer des lésions hépatocellulaires importantes (Minuk, Kelly, et Hwang 1988).

Le quatrième cas est un cas plus récent, publié en 2020, au sujet d'une femme de 27 ans ayant consommé de la vitamine A en automédication de son acné, à raison de 10 000 UI par jour pendant 18 mois (Fox *et al.* 2020). Elle se présente aux urgences où une biopsie est réalisée et montre une anomalie parenchymateuse, avec une fibrose péricentrale, une thrombose veineuse centrale et une fibrose sinusoidale prédominante. L'aspect des cellules hépatiques contenant des vacuoles graisseuses est compatible avec l'hypervitaminose A. L'évolution des symptômes est rapidement favorable.

Les quatre cas de la littérature présentés ci-dessus correspondent à des hépatites chroniques et sont associés à la consommation prolongée de vitamine A *per os*. Les doses administrées sont très supérieures à celles ingérées par les consommatrices du complément alimentaire Chewable Hair Vitamins® (environ 2600 UI selon l'étiquetage ou 3400 UI selon les analyses, pendant 1 à 2 mois⁷). Pour rappel, la limite supérieure de sécurité (LSS), établie par l'Efsa, pour le rétinol administré par voie orale (ingestion) est de 3000 µg soit 9 990 UI (correspondant aux apports alimentaires totaux, c'est-à-dire, les apports par l'alimentation courante, les aliments enrichis et les compléments alimentaires). Sur la base de cette LSS et des apports en vitamine A par l'alimentation courante et par les aliments enrichis, la DGCCRF a défini une dose maximale journalière apportée par les compléments alimentaires de 1000 µg en équivalent rétinol soit 3330 UI (DGCCRF 2019).

Aussi, le score d'imputabilité extrinsèque pour ce composant retenu est B1⁸ (peu documenté).

■ **Autres ingrédients**

La recherche bibliographique n'a pas identifié de cas d'atteinte hépatique en lien avec les autres ingrédients du complément alimentaire Chewable Hair Vitamins® (vitamines B5, B6, B8, B12, C, D, E, zinc, sélénite de sodium, sirop de glucose, sucre, gélatine d'origine bovine, dextrose, sorbitol, acide malique, huiles végétales de noix de coco, de palme et de tournesol, cire de carnauba, arômes de cassis et de fraise, carmin).

⁷ Equivalent à 800 µg (valeur figurant sur l'étiquetage) et 1017 µg (valeur mesurée) : 1 µg = 3,33 UI pour la vitamine A

⁸ Le score extrinsèque va de B0 (non documenté) à B2 (bien documenté).

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

A ce jour, aucun autre signalement n'a été enregistré par le dispositif de nutrivigilance avec le complément alimentaire Chewable Hair Vitamins®.

3.5. Conclusion du GT et du CES

L'Anses a reçu deux signalements d'hépatites aiguës sévères (dont la sévérité est de niveau 3 avec menace du pronostic vital). Selon la méthode de nutrivigilance, le score d'imputabilité du complément alimentaire Chewable Hair Vitamins® est très vraisemblable pour ces deux cas.

Le rôle du complément alimentaire dans le déclenchement de cette hépatite est suspecté.

La vitamine A, un des ingrédients de ce produit, a des effets hépatotoxiques identifiés dans la littérature mais dans des conditions de consommation bien différentes de celles des deux consommatrices du complément alimentaire Chewable Hair Vitamins® (doses bien supérieures et/ou sur des périodes beaucoup plus longues).

Le produit est composé d'autres vitamines, de minéraux et de nombreux excipients.

Si aucun ingrédient ne peut expliquer à lui seul les effets indésirables observés, il reste possible que l'effet indésirable provienne d'un effet complexe de la combinaison des nombreux ingrédients du produit, compte tenu également de leur biodisponibilité inhérente au mode d'administration du produit (gomme à mâcher). Des interactions avec d'autres substances (comme le progestatif) peuvent aussi être impliquées. Enfin, on ne peut pas exclure une contamination du produit, ni une adultération par une substance qui n'aurait pas été recherchée par le SCL.

4. CONCLUSION DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a reçu deux signalements d'hépatites aiguës sévères impliquant la consommation du complément alimentaire Chewable Hair Vitamins®.

L'Anses adopte les conclusions du groupe de travail « Nutrivigilance » et du comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine ».

Pour ces deux cas, **l'imputabilité de l'évènement indésirable grave**, en l'occurrence une hépatite aiguë sévère, ayant pour l'une des patientes nécessité une transplantation hépatique, à la consommation de ce produit **est jugée très vraisemblable** (I4, sur une échelle allant de I0 = exclu à I4 = très vraisemblable). Ce complément alimentaire est composé de nombreux ingrédients, majoritairement des vitamines et des minéraux, et de nombreux excipients. Aucun signalement d'atteinte hépatique, associé à l'un de ces ingrédients dans des conditions de consommation similaires, n'a été identifié dans la littérature parue à ce jour.

L'Anses retient qu'un effet complexe de la combinaison des nombreux ingrédients du produit, qu'une interaction avec d'autres substances, notamment contraceptifs oraux, ou encore qu'une éventuelle contamination ou adultération par une substance qui n'aurait pas été recherchée par le SCL sont possibles.

L'Anses note que le produit Chewable Hair Vitamins® fait partie des compléments alimentaires déclarés en France. Il a été enregistré en septembre 2019 par la DGCCRF. Néanmoins, l'Anses souligne les différences entre les teneurs étiquetées et les teneurs mesurées pour les vitamines analysées (une teneur supérieure près de trois fois supérieure pour la vitamine E dans l'un des cas) ainsi que l'absence de précisions quant aux formes vitaminiques et minérales figurant sur l'étiquette

du produit consommé par l'une des deux consommatrices. Par ailleurs, l'étiquette du produit analysé ne correspond pas à l'étiquetage déclaré auprès de la DGCCRF.

Au niveau européen, la sollicitation des points focaux de l'Efsa révèle, qu'à ce jour, sur les 37 pays sollicités, le produit a été déclaré dans au moins 4 pays et 25 pays ont indiqué n'avoir reçu aucun signalement en lien avec le produit Chewable Hair Vitamins®.

Au vu de l'ensemble de ces éléments, l'Anses recommande aux femmes sous contraception orale de ne pas consommer le complément alimentaire Chewable Hair Vitamins®.

Enfin, 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 transmettre des cas d'effets indésirables qu'ils suspecteraient d'être liés à la consommation de compléments alimentaires et les invite à les déclarer au dispositif de nutrivigilance.

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

Hépatites aiguës sévères, complément alimentaire, Chewable Hair Vitamins®, vitamine A

Acute hepatitis, dietary supplement, Chewable Hair Vitamins®, vitamin A

BIBLIOGRAPHIE

- Anses. 2019. "Avis révisé de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'actualisation de la méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutriviigilance (saisine 2018-SA-0026)." Maisons-Alfort: Anses. 16 p.
- Behra, A., T. K. Giri, D. K. Tripathi, Ajazuddin, et A. Alexander. 2012. "An exhaustive review on recent advancement in pharmaceutical bioadhesive used for systemic drug delivery through oral mucosa for achieving maximum pharmacological response and effect." *International Journal of Pharmacology* 8 (5):285-305. doi: 10.3923/ijp.2012.283.305.
- Bhatt, M., G. Bhatt, P. Kothiyal, et S. Chaudhary. 2016. "A review on buccal mucosal route of drug administration." *Indian Drugs* 53 (8):5-16.
- DGCCRF. 2019. "NUTRIMENTS Recommandations sanitaires."
- Fox, R., N. Stace, K. Wood, et C. French. 2020. "Liver toxicity from vitamin A." *JGH Open* 4 (2):287-288. doi: 10.1002/jgh3.12201.
- Karjalainen, M. J., P. J. Neuvonen, et J. T. Backman. 2008. "In vitro inhibition of CYP1A2 by model inhibitors, anti-inflammatory analgesics and female sex steroids: predictability of in vivo interactions." *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 103 (2):157-65. doi: 10.1111/j.1742-7843.2008.00252.x.
- Kowalski, Thomas E., Magdy Falestiny, Emma Furth, et Peter F. Malet. 1994. "Vitamin A hepatotoxicity: A cautionary note regarding 25,000 IU supplements." *The American Journal of Medicine* 97 (6):523-528. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(94\)90347-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(94)90347-6).
- Ma, K. F., X. G. Zhang, et H. Y. Jia. 2014. "CYP1A2 polymorphism in Chinese patients with acute liver injury induced by Polygonum multiflorum." *Genet Mol Res* 13 (3):5637-43. doi: 10.4238/2014.July.25.19.
- Minuk, Gerald Y., James K. Kelly, et Wei-Sek Hwang. 1988. "Vitamin a hepatotoxicity in multiple family members." *Hepatology* 8 (2):272-275. doi: 10.1002/hep.1840080214.
- Penniston, K. L., et S. A. Tanumihardjo. 2006. "The acute and chronic toxic effects of vitamin A." *Am J Clin Nutr* 83 (2):191-201. doi: 10.1093/ajcn/83.2.191.
- Ramanathan, Vivek S., Gary Hensley, Samuel French, Victor Eysselein, David Chung, Sonya Reicher, et Binh Pham. 2010. "Hypervitaminosis A Inducing Intra-hepatic Cholestasis—A Rare Case Report." *Experimental and Molecular Pathology* 88 (2):324-325. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2009.11.007>.
- Sasaki, Takamitsu, Yu Sato, Takeshi Kumagai, Kouichi Yoshinari, et Kiyoshi Nagata. 2017. "Effect of health foods on cytochrome P450-mediated drug metabolism." *Journal of pharmaceutical health care and sciences* 3:14-14. doi: 10.1186/s40780-017-0083-x.

ANNEXE 1

Présentation des intervenants

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

GROUPE DE TRAVAIL

- GT « Nutrivigilance » 2018-2021

Président

M. Pascal CRENN – PU-PH (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 Bécclère – AP-HP) – Spécialités : anesthésie-réanimation, nutrition



COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

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

- CES « Nutrition humaine » – 2018-2021

Président

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Claire Mathiot – Chargée de projets scientifiques en nutrivigilance – Direction de l'évaluation des risques

Contribution scientifique

Mme Fanny HURET – Chargée de projets scientifiques en 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

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

Secrétariat administratif

Mme Isabelle PIERI – Direction de l'évaluation des risques