

Hépatotoxicité des compléments diététiques et végétaux

➔ **Dominique Larrey**

✉ Service d'hépatogastroentérologie-INSERM-1183 - Hôpital Saint-Eloi, CHU Montpellier

E-mail : Dom-larrey@chu-montpellier.fr

Introduction

Les compléments diététiques et végétaux sont consommés de façon très importante dans le monde, soit à la place ou en complément des thérapies médicales et de façon croissante dans les populations occidentales.

Le terme complément diététique et végétal (CDV) se réfère au large spectre de compléments, incluant les vitamines, les substances minérales, certains aliments, des plantes, les composés synthétiques utilisés comme compléments diététiques.

Les compléments végétaux sont intimement liés à la phytothérapie qui est très en vogue en s'appuyant sur le retour aux produits naturels et sur les traditions millénaires (1-5). Divers facteurs favorisent la popularité des compléments végétaux et la phytothérapie, en particulier : le mouvement écologique qui se développe ces récentes années dans les pays industrialisés ; l'idée que ce qui est naturel ne peut être que bénéfique; la notion que les plantes médicinales, à défaut d'être très efficaces, sont au moins complètement inoffensives à l'inverse des médicaments traditionnels ; le souhait de renforcer ou d'entretenir sa santé, quand elle est bonne, par des moyens autres que des médicaments ; le désir de développer les performances physiques et sportives ; l'annonce régulière par la presse de scandales sanitaires mettant en cause l'absence d'innocuité des médicaments classiques et la mauvaise image croissante des produits « chimiques » dans l'alimentation classique (additifs, conservateurs...). Les CDVs sont habi-

tuellement obtenus sans prescription et consommés sans conseil médical ou surveillance particulière. À l'inverse des traitements « classiques » l'innocuité et l'efficacité des CDV ne sont pas clairement évaluées ni définies. Ces dernières années ont montré que les CDVs ne sont pas sans risque. Des atteintes toxiques concernant la plupart des organes ont été observées. On peut citer notamment l'insuffisance rénale liée à des plantes asiatiques, les atteintes cardiaques par intoxication à l'aconit ou des atteintes pulmonaires liées à certaines menthes (1-5). Mais ce sont certainement les atteintes hépatiques qui sont les plus marquantes (1-5). En France, l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) se consacre à assurer la sécurité sanitaire des aliments pour les humains et les animaux et vise à développer la vigilance et identifier les risques potentiels face à la mondialisation des échanges, à l'apparition de nouveaux modes de consommation et à la diversité de l'offre, L'ANSES intervient à toutes les étapes de la chaîne alimentaire et évalue les risques sanitaires de la production primaire à l'assiette du consommateur. L'Agence évalue les risques et les bénéfices nutritionnels des aliments et leurs constituants, assure le suivi des comportements alimentaires et contribue à l'élaboration des objectifs et des recommandations de santé publique. Elle développe également des méthodes de diagnostic, mène des travaux de recherche et conduit des expertises scientifiques d'évaluation des risques sur les produits, procédés et/ou pratiques. Elle assure enfin des missions de surveillance et de vigilance dans le domaine de la nutrition.

Objectifs pédagogiques

- Connaître l'épidémiologie et les principaux produits responsables d'hépatotoxicité
- Savoir quand évoquer une hépatite toxique secondaire à une thérapie complémentaire
- Connaître la démarche diagnostique à réaliser devant une suspicion d'hépatite toxique
- Connaître les sources d'information et les aspects réglementaires des thérapies complémentaires

Lien d'intérêt

Aucun

Mots-clés

Hépatotoxicité, compléments diététiques et végétaux, automédication

Cette brève revue vise à préciser les connaissances actuelles sur les aspects épidémiologiques, les méthodes diagnostiques permettant d'identifier le rôle des produits utilisés comme CDV et de décrire les principales préparations ayant des effets hépatotoxiques. Pour une plus ample information, le lecteur peut se référer aux mises au point détaillées récentes (1-5).

Aspects épidémiologiques sur l'utilisation des compléments diététiques et végétaux

Comme d'autres approches nutritionnelles alternatives ou thérapeutiques traditionnelles, l'usage des CDV est considéré comme particulièrement attractive.

Dans les pays occidentaux les CDVs sont considérés plus comme des aliments que comme des médicaments (1-5) et sont considérés comme inoffensifs *a priori* et sans preuve (1-5). Une enquête américaine indique qu'un tiers à la moitié des adultes utilisent des CDVs (3,6). Les utilisateurs sont plus souvent des femmes, financièrement indépendantes (3,6). Aux États-Unis, les ventes ont augmenté dans les années récentes de 9,6 milliards de dollars en 1994 à 36,7 milliards de dollars en 2014 (3,7). Les produits les plus utilisés sont les vitamines et les suppléments minéraux (3,7). En ce qui concerne l'usage des CDVs dans les maladies hépatiques, on ne dispose que de données limitées provenant de deux enquêtes. La première, américaine, repose sur une centaine de malades et indique que 31 % des patients atteints d'hépatopathies chroniques utilisent des plantes médicinales (8). La seconde enquête, française, a été réalisée sur une période d'un an, sur la base d'une étude prospective

Tableau 1. Prévalence du rôle des compléments diététiques et végétaux (CDV) selon la zone géographique (adapté de la référence 3)

| | |
|----------------|-------|
| 1 - États Unis | 20 % |
| 2 - Espagne | 13 % |
| 3 - Chine | 18 % |
| 4 - Corée | 73 % |
| 5 - Singapour | 70 % |
| 6 - Indes | 2,5 % |

exhaustive des patients consultant pour maladie chronique du foie (9). Une consommation de plantes médicinales était retrouvée chez 31 % des 524 patients inclus (9). La prise de plantes était plus importante chez les femmes que chez les hommes. Les principales plantes consommées étaient la sylimarine, la valériane et le *Desmodium ascendens* (9).

Fréquence des atteintes hépatiques liées aux CDV

Malgré l'absence d'étude basée sur une population, il semble que l'incidence des atteintes hépatiques dues aux CDV soit en augmentation selon des registres prospectifs d'atteintes hépatotoxiques et très variable selon la zone géographique (**tableau 1**). Ainsi le registre américain (DILIN) indiquait la contribution des CDV aux atteintes hépatiques était de 7 % en 2004-2005, puis de 19 % en 2011-2012 et 20 % en 2013-2014 (10).

En Europe, le rôle des CDV dans l'hépatotoxicité paraît aussi importante. Dans le registre de pharmacovigilance espagnol, la proportion d'atteintes hépatiques attribuées aux CDV est passé de 2 % en 2006 à 13 % pour la période 2010-2013 (11,12). De façon intéressante, le rôle des CDV varie beaucoup en Asie. La proportion rapportée est 70 % à Singapour (13), 73 % en Corée (14) mais de 18 % en Chine (15) et seulement de 2,5 % en Inde (16), malgré un usage important des médecines alternatives et traditionnelles similaires dans ces différents pays.

Une des meilleures estimations concernant la population générale est l'estimation faite en Islande où l'incidence de l'hépatotoxicité médicamenteuse en 2011-2012 était de 19 cas 100 000 personnes avec une proportion de 16 % aux CDV soit 3 cas pour 100 000 personnes (17).

Une étude américaine sur les indications de transplantation hépatique faite sur la période 2003-2015 indique que les CDV représentaient 21 cas sur 625 soit 3.4 % des indications (18).

Circonstances de présentation

Celles-ci sont très variés et peuvent être divisées en quatre catégories (**tableau 2**).

Dans la première, l'attention est vite attirée par l'expression clinique, en général un ictère dans un contexte qui va rapidement guider vers la cause, en particulier une personne pratiquant le culturisme ou une activité physique intense visant à augmenter la musculature. Dans cette circonstance, le médecin va suspecter rapidement l'usage de produits anabolisants.

Dans la seconde, l'atteinte hépatique survient alors qu'il y a eu exposition dans le contexte d'usage de produits naturels, de médecine alternative, de produit de phytothérapie souvent chez des femmes soucieuses de maintenir leur bonne santé sans avoir recours à des agents chimiques. En ce cas, l'identification de l'exposition peut être assez facile avec un interrogatoire minutieux quand il s'agit d'un produit unique et bien

Tableau 2. Différents modes de présentations des atteintes hépatiques liées aux compléments diététiques et végétaux (CDV)

| |
|---|
| 1 - Ictère associé à des anabolisants résultant de l'usage illégal de dérivés synthétiques des androgènes dans un contexte évocateur de forte activité de musculation |
| 2 - Hépatite après exposition à un agent spécifique identifiable, souvent un produit botanique dont l'hépatotoxicité est connue (par exemple senné, thé vert) |
| 3 - Hépatite avec un CDV à ingrédients multiples (par exemple les préparation asiatiques) |
| 4 - Produit contaminé par un ingrédient chimique synthétique, une plante ou un médicament classique à l'insu du consommateur |

Tableau 3. Composition des compléments diététiques et végétaux : Etude américaines de 272 compléments (d'après la référence 18)

| Indication du produit | n | Composition inadéquate * |
|-----------------------|-----|--------------------------|
| Santé générale | 53 | 26 (49 %) |
| Bodybuilding | 46 | 37 (80 %) |
| Perte de poids | 36 | 26 (72 %) |
| Troubles digestifs | 22 | 9 (41 %) |
| Booster énergétique | 5 | 3 (60 %) |
| Stimulant sexuel | 4 | 4 (100 %) |
| Autres | 106 | 35 (33 %) |
| TOTAL | 272 | 140 (51 %) |

spécifique, par exemple, le senné ou le thé vert.

La troisième circonstance est plus difficile à identifier avec l'exposition à un produit de composition complexe, par exemple de multiples composés végétaux, ou non. C'est particulièrement le cas des compléments thérapeutiques d'origine asiatique.

La quatrième circonstance est d'identification la plus difficile. Il s'agit de l'exposition à un agent hépatotoxique qui n'est pas censé être présent dans la préparation. Autrement dit, le produit est contaminé généralement frauduleusement par un autre produit, un ingrédient chimique synthétique, une plante, voire un médicament classique. Une enquête américaine récente indique que 50 % des CDVs ne contiennent pas exactement ce qui est indiqué sur la boîte ou sur l'étiquette descriptive (19) (**tableau 3**). Un exemple européen est un produit appelé Fortodol[®] supposé ne contenir que des extraits de *curcuma longa* comme antalgique doux et qui s'est avéré être frauduleusement additionné de nimesulide, un anti-inflammatoire bien connu pour être hépatotoxique (4).

Aspects diagnostiques de l'hépatotoxicité des compléments diététiques et végétaux

La démarche diagnostique est souvent difficile. Les règles sont celles habituellement utilisées pour établir l'imputabilité d'un médicament devant un effet secondaire hépatique (4, 20) avec, en plus, certains éléments d'orientation plus spécifique comme indiqué dans le **tableau 4** (3,5,21-23).

Les critères chronologiques sont semblables à ceux des médicaments classiques (4,5,20). Les critères cliniques visant à éliminer une autre cause sont également semblables (4,5,20). En revanche, les critères positifs ont certaines spécificités. En effet, parmi ceux-ci, on retrouve le plus souvent une femme adulte, volontiers attirée par les traitements par médecine douce et alternative et des compléments pour améliorer sa santé, la prise d'un CDV qu'il faudra rechercher de façon systématique et qu'il n'est pas toujours facile de faire exprimer par le patient (3). Dans les

signes histologiques, lorsque une biopsie hépatique est disponible, on peut noter un infiltrat éosinophile qui oriente vers une forme d'atteinte allergique, donc une cause médicamenteuse (24). On peut noter également l'existence de signes vasculaires sous forme d'obstruction sinusoidale qui doivent faire rechercher systématiquement une cause médicamenteuse, notamment la prise de dérivés d'alcaloïdes de la pyrrolizidine (1-5, 23,25).

Dans certaines circonstances, le dosage dans le sang de certains produits peut contribuer au diagnostic. C'est le cas pour la recherche des métabolites de la pyrrolizidine, la pulégone ou le méthofurane (1). Dans de très rares cas, il existe un biomarqueur spécifique. Un premier est un anticorps anti-microsome dirigé contre l'époxyde hydrolase, retrouvé spécifiquement dans les hépatites à la Germandrée petit-chêne, un produit végétal utilisé comme aide à l'amai-grissement qui a été retiré du marché en raison de nombreux cas d'atteinte hépatique en Europe (22,23). Un autre exemple est la mise en évidence dans le sérum d'un métabolite toxique spécifique d'une plante, Gynora

Tableau 4. Critères diagnostiques pour l'hépatotoxicité des compléments diététiques et végétaux (CDV)

| Critères chronologiques | Critères cliniques | |
|--|---|---|
| | Élimination des autres causes d'atteintes hépatiques | Critères d'orientation pour le rôle des CDV |
| <ul style="list-style-type: none"> - Délai d'apparition de l'hépatite/début traitement 1 - 6 mois - Régression de l'hépatite après arrêt du traitement - Récidive lors d'une ré-administration involontaire | <ul style="list-style-type: none"> - Atteinte hépatique ou biliaire antérieure - Alcoolisme - Hépatites virales (HAV, HBV, HCV, HDV, HEV, CMV, virus Epstein-Barr, Herpes) - Obstruction biliaire (échographie, etc.) - Hépatite/cholangite auto-immune - Ischémie/congestion hépatique | <ul style="list-style-type: none"> - Personne adepte de médecine douce/alternative - Personne pratiquant le culturisme ou la musculation intensive - Prise d'un produit de phytothérapie/de développement musculaire (anabolisants) - Certaines lésions histologiques hépatiques (infiltrat éosinophile, lésions vasculaires du type obstruction sinusoidale) - Dosage de métabolites toxiques dérivés de certaines plantes = métabolites de la pyrrolizidine, pulégone, méthofurane |

Segetum contenant des alcaloïdes toxiques responsables d'obstruction sinusoidale (22-26). Le diagnostic de certitude avec une spécificité de 95,8 % et une sensibilité de 100 %. Le taux d'adduits de métabolites réactifs pyrroliques-protéine diminue rapidement les 40 premiers jours mais reste détectable dans le sang pendant environ 300 jours (26). Pour les lésions hépatiques induites par *Polygonum multiflorum*, une autre approche diagnostique est utilisée, basée sur la métabolomique (recherche de lyso-phosphatidylcholine, phosphatidylcholine, prostagladine, acides gras, 2,3,5,4,1-tetrahydroxy trans-stilbene-2-O-D-glucoside) (26).

Difficultés diagnostiques

Dans la grande majorité des cas, il n'y a pas de signe ou de marqueurs spécifiques et les difficultés habituelles sont alors encore accrues par de multiples facteurs (1-5,22): l'automédication est extrêmement fréquente et la réputation d'innocuité font que le patient omet souvent de mentionner la prise de CDV au médecin traitant ; l'absence ou le peu de contrôle exercé sur la toxicité de nombreuses produits utilisées; la multiplicité des produits végétaux contenus dans certaines préparations rendant très difficile de déterminer quelle plante est responsable de l'effet indésirable ; le fait que les préparations vendues, en particulier *via internet*, ne contiennent pas vraiment ce qui est indiqué sur la boîte et l'étiquette dans une forte proportion comme souligné précédemment (19).

Pour tenter d'améliorer la performance diagnostique dans les cas non spécifiques, des méthodes particulières d'imputabilité avec des scores spécifiques ont été récemment développées (10, 21).

Principaux compléments diététiques et végétaux responsables d'hépatotoxicité

Les principaux exemples sont présentés dans les tableaux 3 et 4.

Alcaloïdes de la pyrrolizidine (1-5,11,23)

L'hépatotoxicité de ces alcaloïdes présents dans plusieurs centaines

d'espèces végétales est connue depuis plus de 50 ans. Les principaux genres incriminés sont *Heliotropium*, *Senecio*, *Crotalaria* et *Symphytum officinale* (consoude) et des plantes asiatiques (1-5). L'empoisonnement à la pyrrolizidine est très fréquent en Afrique, en Amérique centrale et en Asie où les alcaloïdes toxiques sont ingérés sous forme d'infusions ou de décoctions, soit sous forme simple, soit comme en Asie dans des préparations comportant de multiples plantes. Des rares cas d'atteintes hépatiques ont aussi été observés après contamination de lait de vache ou de miel par les alcaloïdes de la pyrrolizidine.

Depuis une vingtaine d'années, on observe de plus en plus de cas sporadiques d'hépatites dans les pays occidentaux chez des patients utilisant des plantes contenant ces alcaloïdes sous forme d'infusions de capsules ou de compléments alimentaires (1-5,22).

La principale lésion induite par les alcaloïdes de la pyrrolizidine est l'obstruction sinusoidale anciennement appelée maladie veino-occlusive (1-5, 22). La symptomatologie peut être aiguë. Lorsque les lésions restent limitées, l'évolution se fait vers une guérison complète. À l'inverse, lorsqu'elles sont étendues, on peut observer une insuffisance hépatocellulaire pouvant être mortelle. L'évolution peut se faire de façon plus insidieuse et aboutir à une hépatopathie chronique simulant une cirrhose. La toxicité des alcaloïdes de la pyrrolizidine est liée à la transformation d'alcaloïdes insaturés en métabolites réactifs toxiques, probablement des dérivés pyrroliques (1-5). Les métabolites sont formés dans les hépatocytes, mais aussi dans les cellules endothéliales qui sont particulièrement sensibles. Il en résulte une atteinte vasculaire prédominante, secondairement responsable de la nécrose hépatocytaire (1-5). Ce mécanisme pourrait expliquer l'histoire naturelle des lésions hépatiques observées chez l'homme. Les atteintes aiguës paraissent résulter d'une exposition courte à de fortes doses, alors que des lésions chroniques sont liées à une exposition prolongée à dose plus faible d'alcaloïdes (1-5, 22). Bien que la toxicité paraisse habituellement dose-dépendante, il pourrait y avoir très rarement une atteinte hépatique avec des préparations conventionnelles contenant des dérivés du séneçon à petite dose (1). Dans le

cas de *Gynora segetum* une méthode diagnostique spécifique a été mise au point (cf. paragraphe diagnostique) (23,25).

Préparations végétales asiatiques (1-5, 22)

Il s'agit principalement de préparations médicinales chinoises. Celles-ci sont souvent complexes avec de nombreuses plantes. Il est donc souvent très difficile d'identifier dans les préparations médicinales, les composés botaniques ayant une efficacité thérapeutique et ceux qui ont une toxicité. La toxicité des plantes médicinales chinoises peut être également liée à la contamination par d'autres plantes, en particulier celles contenant des alcaloïdes de la pyrrolizidine. Elle peut être également secondaire à une pollution par des métaux lourds, des dérivés chimiques, en particulier des insecticides et des pesticides, voire par des médicaments traditionnels ou une erreur de conditionnement. Un exemple est JIN BU HUAN (*Lycopodium serratum*) (1,22). Depuis son introduction en Amérique du Nord, comme sédatif et analgésique doux, des cas d'hépatites ont été observés, dont plusieurs avec des ré-administrations accidentelles positives (1,22). La toxicité semble liée à un surdosage dans le principal agent du JIN BU HUAN, la tétrahydroalmitine qui a des analogies structurales avec les alcaloïdes de la pyrrolizidine. D'autres exemples d'hépatotoxicité avec des plantes asiatiques, non exhaustifs, sont présentés dans le **tableau 5** (1,22).

Chardon à glu et impila (*Atractylis gummifera-L* et *Callilepsa laureola*) (1,22)

La toxicité du chardon à glu (*Atractylis gummifera-L*) est bien connue dans les pays méditerranéens. Les intoxications ont été observées principalement dans trois circonstances : 1) lors d'utilisation du chardon à glu comme plante médicinale en raison de ses propriétés anti-pyrétiques, diurétiques et purgatives ; 2) lorsque les enfants utilisent la substance blanchâtre sécrétée par la plante et ressemblant à de la glu comme chewing-gum ; 3) et lorsqu'il existe une confusion entre le chardon à glu et l'artichaut sauvage. L'intoxication est saisonnière, survenant surtout au printemps. Elle se manifeste par des douleurs abdominales, des vomissements, une hépatite aiguë associant

Tableau 5. Principaux compléments végétaux responsables d'atteintes hépatiques

| |
|--|
| Alcaloïdes de la pyrrolizidine |
| - <i>Crotalaria</i> |
| - <i>Senecio</i> (sénéçon) |
| - <i>Heliotropium</i> |
| - <i>Symphytum officinale</i> (consoude), <i>gynora segetum</i> |
| Principales préparations végétales asiatiques |
| - Jin Bu Huan (<i>Lycopodium serratum</i>) |
| - Ma Huang (<i>Ephedra</i>) |
| - Shou-Wu-Pian (<i>Polygonum multiflora</i>) |
| - Xiao-Chai-Chu-Tang (Scho-Saiko-To) |
| - Chaso et Onshindo |
| - <i>Aloe vera</i> |
| - Ba Jia lian (<i>dysosma pleianthum</i>) |
| - Ba Xian Pi (<i>dictamnus dasycarpus</i>) |
| - Centella asiatica, Gotu Kola (<i>centella asiatica</i>) |
| - Chi R Yun (<i>breyenia officinalis</i>) |
| Chardon à glu et impila |
| - <i>Atractylis gummifera-L</i> |
| - <i>Callilepsa laureol</i> |
| Thé vert (<i>Camellia sinensis</i>) |
| Germandré petit-chêne (encore utilisé en Asie) (<i>Teucrium chamaedris</i>) |
| Senné (<i>Cassia angustifolia</i>) |
| Chélidoïne (<i>Chelidonium majus</i>) |
| Kava kava (<i>Piper méthycticum</i>) |
| Scutellaire (<i>Scutellaria</i>) |
| Herbalife® (composition végétale complexe) |
| Scutellaire (<i>Scutellaria</i>) |
| Isoflavone de soja |
| Khat (<i>Cathis edulis</i>) |
| Bourache (<i>Borago officinalis</i>) |
| Linghzi (<i>ganoderma lucidium</i>) |
| Noni juice (<i>morinda citrifolia</i>) |
| Saw palmetto (<i>sereona repens</i>) |
| <i>Polygonum multiflorum</i> |
| Black cohosh (<i>cimicifuga racemosa</i>) |
| Huile de camphre (<i>cinnamomum camphora</i>) |
| Valériane (<i>valariana officinalis</i>) |

démonstration solide d'efficacité chez l'homme n'ait été finalement apportée jusqu'à présent. À partir de 1999, les premières atteintes hépatiques liées à la consommation de produit à base de thé vert ont été notifiées, avec un extrait hydro-alcoolique commercialisé sous le nom d'Exolise® (27-30). Entre 1999, date de la commercialisation en France, et avril 2003, 13 cas d'atteinte hépatique ont été collectés par la pharmacovigilance dont 9 cas en France et 4 en Espagne (1,27-30). La prévalence était estimée à 1/80 000 traitements. L'atteinte était observée essentiellement chez des femmes âgées de 40 à 45 ans dont la durée de consommation était comprise entre 9 jours et 5 mois. L'hépatite était de type mixte dans 10 des 13 cas. Un cas de ré-administration positive a été noté. Un cas d'hépatite fulminante a conduit à une transplantation hépatique. Devant ces constatations, l'AFSSAPS a décidé de suspendre l'AMM de ce produit en avril 2003. Le mécanisme est resté inconnu. Il est néanmoins noté qu'Exolise® est un extrait hydro-alcoolique de thé vert qui contient 25 % de catéchines dont du gallate d'épigallocatechol (GEPC) (28,30). Le GEPC, de nature flavanique propose 60 % des composés phénoliques du thé vert issu du *Camellia sinensis*. L'hépatotoxicité du GEPC n'est pas connue. Il n'y a pas pour l'instant d'argument permettant de montrer que ce produit peut être toxique directement ou par voie immuno-allergique. Il est souligné que seul l'extrait hydro-alcoolique a été incriminé. Il est donc possible que, dans la préparation, d'autres produits différents aient été extraits alors qu'ils ne sont normalement pas présents dans les extraits hydriques habituellement utilisés.

Depuis 2006, plus de 50 autres cas d'atteinte hépatique aiguë ont été rapportés avec des préparations différentes qu'Exolise® (3,31-35).

Senné (*Cassia angustifolia*) (1,2)

Le senné, une plante utilisée pour ses propriétés laxatives, peut être aussi responsable d'atteintes hépatiques, y compris des cas avec ré-administration positive. L'hépatotoxicité pourrait être liée à des sennosides, des alcaloïdes laxatifs qui sont les principaux constituants des feuilles et des fruits de senné. Les sennosides sont métabolisés en anthrone dans l'intestin par *Escherichia coli* et d'autres bactéries intestinales. L'anthrone peut

à la fois une nécrose hépatocytaire et une stéatose micro-vésiculaire. Il peut s'y associer une hypoglycémie, une insuffisance rénale, des troubles neuro-végétatifs. L'évolution est souvent mortelle. La toxicité du chardon à glu est liée à deux substances, l'atractylate de potassium, et la gummiférine, qui sont capables d'inhiber la phosphorylation oxydative mitochondriale et le cycle de Krebs (1,22).

Impila (*Callilepsis laureola*) est très voisine du chardon à glu en terme de toxicité car elle contient des composés chimiques très voisins de l'atractylate de potassium. De nombreux cas d'hépatite ou de nécrose tubulaire

rénale ont été décrits chez des Zoulous du Natal et d'Afrique australe, plus généralement par l'effet d'une utilisation de cette plante en médecine traditionnelle (1,22).

Thé vert (*Camellia sinensis*)

Le thé vert est une des boissons les plus consommées au monde. Produit à partir de *Camellia siniensis*, il est considéré pour avoir divers effets bénéfiques pour la santé, en particulier une perte d'excédent de poids et une augmentation du métabolisme des graisses sur la base de données obtenues *in vitro* (3,22). Ses extraits sont utilisés dans diverses préparations commerciales pour ces propriétés potentielles bien qu'aucune

être absorbée par la muqueuse intestinale, glucuroconjugée et sulfatée, puis excrétée dans les urines et les matières fécales. Il est à noter que l'antrone a une structure chimique très proche de celle de la danthrone, une hépatotoxine bien connue.

Chélideine (*Chelidonium majus*) (1,36)

Cette plante est utilisée de plus en plus en Europe du Nord pour le traitement de la dyspepsie et de la lithiase vésiculaire. Plusieurs cas d'hépatite aiguë cytolytique ont été décrits, dont un d'évolution fulminante et d'autres avec apparition d'une fibrose précoce. Une cholangite aiguë a également été observée. Ces atteintes surviennent entre 1 à 3 mois après le début de l'exposition. Des cas avec récurrence lors d'une réexposition confirment la toxicité de cette plante. Les molécules végétales en cause sont encore inconnues. Celles qui sont soupçonnées sont la chélideine, la sanguinérine et la berbérine.

Kava-Kava (*Piper methysticum rhizoma*) (1,37,38)

Il s'agit d'une plante cérémoniale provenant des Iles du Pacifique et utilisée depuis plusieurs siècles comme produit relaxant. Ses propriétés relaxantes et anxiolytiques ont suscité un très fort regain d'intérêt en Europe ces dernières années. Ainsi plus de 70 cas d'hépatite ont été recensés au cours des dernières années. Il s'agit essentiellement d'hépatites aiguës cytolytiques survenant dans un délai variable de 15 jours à un an suivant la quantité consommée. Des cas d'hépatite fulminante ont été recensés, aboutissant à une transplantation ou à un décès (1,37,38). Le mécanisme n'est pas connu. Une corrélation entre le risque de toxicité de cette plante et le déficit en cytochrome P450 2D6 (6 à 8 % de la population occidentale) a été suggérée (1) mais n'a pas été encore confirmée.

Scutellaire (*Scutellaria*) (1,8)

Plusieurs cas d'atteintes hépatiques ont été rapportés récemment chez des patients prenant des préparations de plantes à base de scutellaire pour soulager le stress. Ces préparations contenaient également d'autres composés végétaux dont de la valériane. Une enquête britannique récente a confirmé l'existence de cas d'atteinte hépatique chez des malades recevant de la scutellaire.

Herbalife (5,39)

Herbalife est un laboratoire qui produit une très large gamme de produits contenant des ingrédients multiples nutritionnels végétaux (aloès, thé vert, ginseng, gingko, guarana, valériane, lavande, saw palmetto, echinacea, astragalus, gingembre, légumes and extraits de fruits...) ou non, des protéines, des acides aminés, des vitamines, des minéraux (5,39). Sous le Herbalife on trouve donc des produits très variés selon les pays de distribution (5,39). Les indications sont très variées, dominées par la perte de l'excédent de poids (5,39). Les premiers rapports d'atteintes hépatiques sont provenus d'Espagne et d'Israël avec des composés différents, puis des séries de cas d'Amérique latine de Suisse, d'Islande, des États-Unis et de France (5,39). Plus de 50 cas d'atteintes hépatiques cliniques ont été collectés. Le délai usuel varie de un mois à plus d'une année (moyenne 2-9 mois) (5,39-42). Le type usuel est une hépatite cytolytique, plus rarement mixte (5,39-42). Il y a rarement des signes immunoallergiques. Plusieurs cas de récurrences après re-exposition ont été observés (5,39-42). Des cas d'hépatopathies chroniques et de cirrhose ont aussi été observés (5). L'histologie hépatique est variable souvent avec des signes de cholestase et exceptionnellement une obstruction sinusoidale (5,39). Une difficulté majeure dans l'évaluation de l'imputabilité et l'identification du mécanisme est le grand nombre de préparations prises et leur hétérogénéité (5). Certains produits contiennent du thé vert ou des extraits d'aloès, tous deux impliqués dans des cas d'atteintes hépatiques (5,39).

Certains patients ont des auto-anticorps et des signes histologiques suggérant un mécanisme immuno-allergique (5). Dans deux cas *In two cas*, une contamination par *Bacillus subtilis* a été retrouvée dans la préparation (5). Par conséquent, la contamination de la préparation par des pathogènes bactériens pourraient expliquer certains cas d'atteintes hépatiques (5). D'autres cas d'atteinte hépatique pourraient être liés à la contamination par d'autres micro-organismes ou des agents chimiques durant la fabrication (5).

Hydroxycut

Hydroxycut est un complément alimentaire contenant *Garcinia cambogia*, *Cissus quadrangulis*, *ephedra*, Ma Huang (*ephedra*), du thé vert et de la caféine (5,43) fait pour obtenir une perte de poids et le renforcement musculaire (5,43). Plus de 29 cas d'atteintes hépatiques ont été enregistrés. Typiquement il s'agit d'hépatites cytolytiques dont des cas d'hépatites graves nécessitant une transplantation hépatique (5,43). Les cas d'atteinte cholestatique sont rares (5,43). Des signes d'auto-immunité sont aussi parfois observés avec des auto-anticorps (43). La formulation d'Hydroxycut a changé récemment (43). Cependant, de nouveaux cas ne contenant pas Ma Huang ont été observés (5,43).

Produits non végétaux (3,5,43-48)

Produits contenant des androgènes de façon occulte

Le développement de la musculature soit dans un but esthétique (culturisme) ou sportif est en vogue croissante dans les sociétés occidentales (3,5). La créatine très couramment employée n'a pas de toxicité hépatique intrinsèque mais une toxicité rénale. Cependant, ce produit est parfois associé à d'autres produits de façon occulte, en particulier les androgènes mais non exclusivement, qui eux peuvent être responsables de toxicité hépatique (3,5).

Dans le registre américain, sur une période de 8 ans, au moins 45 des 130 cas d'atteinte hépatique attribuable aux CDVs. Au moins 45 des cas étaient associés à des agents utilisés dans le culturisme musculaire ou pour augmenter la force physique avec une expression clinique très évocatrice de l'effet des androgènes anabolisants (3,5). Les produits en cause sont principalement des dérivés synthétiques de testostérone ajoutés illégalement à d'autres produits d'apparence inoffensifs et pouvant être obtenus sans prescription (3,5,43-45).

Levure rouge de riz

Ce produit connaît une vogue croissante comme produit hypocholestérolémiant en substitut des statines classiques. L'activité thérapeutique est lié à la

Tableau 6. Compléments alimentaires non végétaux et vitamines

| |
|---|
| - Androgènes anabolisants illégaux |
| - Levure rouge de riz |
| - 1,3-Diméthylamylamine (DMAA) et OxyELITE |
| - Acide linoléique |
| - Acide usinique (Lipokinetix, UCP-1 Lipolyz) |
| - Pléthoryl® (produit contenant des rétinoïdes) retiré du marché français |
| - Vitamine A |

Références

- Pageaux G, Larrey D. Alternative medicine, vitamins and natural hepatotoxins. In Drug-Induced liver disease. Kaplowitz N and Deleve LD, Eds. Marcel Dekker, New York, Basel, 2003.
- Navarro VJ, Lucena MI. Hepatotoxicity induced by herbs and dietary supplements. *Semin Liver Dis.* 2014;34:172-93.
- Navarro V, Khan I, Björnsson E, Seef LB, Serrano J, Hoofnagle JH. Liver injury from herbal and dietary supplements. *Hepatology.* 2017;65:363-73.
- Larrey D, Ursic-Bedoya J, Meunier L. Drug-Induced hepatotoxicity. In: ER Schiff, WM Maddrey, R Kenjender Reddy (Eds), Schiff's Diseases of the Liver. New York : Wiley-Blackwell. 2018:740-77.
- Andrade RJ, Medina-Caliz I, Gonzalez-Jimenez A, Garcia-Cortes M, Isabel Lucena MI. Hepatic damage by natural remedies. *Semin Liver dis.* 2018;38:21-40.
- Clarke TC, Black LL, Stussman BJ, Barnes PM, Nahin RL. National health statistics reports : trends in the use of complementary health approaches among adults : United States, 2002-20012. National center for health Statistics 2015.
- Lindstrom A, Ooyen C, Lynch ME, Blumenthal M, Kawa A. Sales of herbal dietary supplements increase by 7.9% in 2013, marking a decade of rising sales. *HerbalGram.* 2014;103:52-56.
- Stedman C. Herbal hepatotoxicity. *Sem Liv Dis.* 2002;22:195-206.
- Larrey D. Complementary and alternative medicine hepatotoxicity. *Permanyer publications. Hepatotoxicity.* Raul J. Andrade. 2007. 125-35.
- Navarro VJ, Barnhart H, Bonkovsky HL, Davern T, Fontana RJ, Grant L, et al. Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. *Hepatology.* 2014;60:1399-408.
- Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Palaez G, Pachkoria K, Garcia-Ruiz E, et al. Spanish Group for the Study of Drug-Induced liver Disease. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish Registry over a 10-year period. *Gastroenterology.* 2005;129:512-21.
- Robles-Diaz M, Gonzalez-Jimenez A, Medina-Caliz I, Stephens C, Garcia-Cortes M, Garcia-Munoz B, et al. Distinct phenotype of hepatotoxicity associated with illicit use of anabolic androgenic steroids. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:116-35.
- Wai CT, Tan BH, Chan CL, Sutedja DS, Lee YM, Khor C, et al. Drug-induced liver injury at an Asian center: a prospective study. *Liver Int.* 2007;27:465-74.
- Suk KT, Kim DJ, Kim CH, Park SH, Yoon JH, Kim YS, et al. A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1380-87.

présence de monacoline B correspondant à de la lovastatine naturelle. Des cas d'atteinte hépatique de type cytolytique viennent d'être récemment observés (4,46).

1,3-Diméthylamylamine (DMAA) et OxyELITE

OxyELITE Pro (OEP) est un produit contenant de la DMAA. Ce produit est utilisé pour augmenter la masse et les performances musculaires ainsi que le contrôle du poids corporel sur la notion d'une accélération du métabolisme. La DMAA est présente dans plus de 20 compléments alimentaires (43,47). Une série de cas d'atteintes hépatiques associées à OxyElite chez des militaires californiens a été récemment rapportée avec 2 cas nécessitant une transplantation hépatique (43,47). Début 2013, des reformulations de DMAAs ont été répandues sur le marché dont Super Thermo, également responsables d'atteintes hépatiques (43).

Acide linoléique

L'acide linoléique conjugué (ALC), un acide gras omega-6 polyinsaturé, paraît pouvoir réduire la masse grasse du corps et stimuler l'immunité, améliorer la sensibilité à l'insuline et modifier le métabolisme des lipides et des glucides. Des cas d'hépatite aiguë cytolytique ont été rapportés chez des femmes cherchant à perdre du poids, dont un cas avec évolution fulminante (43).

Acide usinique (Lipokinetix, UCP-1 Lipolyz)

L'acide usinique est présent dans divers lichens, particulièrement *Alectoria*, *Cladonia*, *Usnea*, *Lecanora*, *Ramalina* and *Evernia*. Les extraits de lichens contenant de l'acide usinique sont utilisés comme produit anti-microbien, anti-inflammatoire, anti-oxydant, analgésique, antipyrétique et surtout amaigrissant. Plusieurs cas d'hépatites, dont certaines fulminantes,

ont été observés avec l'utilisation des CDV contenant des préparations de l'acide usinique avec d'autres ingrédients dans diverses préparations particulièrement LipoKinetix et UCP-Lipolyz (43).

Vitamine A

La vitamine A est utilisée pour améliorer l'immunité, la vision nocturne, prévenir un déficit et traiter certaines maladies de peau incluant l'eczéma, le psoriasis, la kératose folliculaire et l'ichthyose. L'hépatotoxicité de l'hypervitaminose A est connue depuis longtemps et peut se manifester par une cholestase anictérique, une hypertension portale non cirrhotique, une hépatite chronique ou une cirrhose (1,43). L'accumulation de vitamine A peut être mise en évidence par l'histologie hépatique (1,43). Le mécanisme de toxicité est attribué à l'accumulation dose-dépendante de rétinoïdes dans les cellules stellaires (1,43).

Conclusion

L'hépatotoxicité des compléments diététiques végétaux constitue une part croissante de l'hépatotoxicité des xénobiotiques. Le spectre des lésions et des manifestations induites est très varié reproduisant une large part des maladies hépatobiliaires non iatrogènes. Le diagnostic est particulièrement difficile d'autant que les produits sont obtenus sans prescription, que leur composition est souvent complexe et que plus de 50 % d'entre eux contiennent d'autres ingrédients que ceux indiqués sur l'étiquetage. Il est donc essentiel de mieux informer les usagers, d'améliorer l'évaluation des effets bénéfiques et toxiques réels des compléments alimentaires et de renforcer les contrôles de qualité. Le développement accru de la vigilance vis-à-vis des composants alimentaires par l'ANSES doit contribuer à réduire les risques.

15. Zhou Y, Yang L, Liao Z, He X, Zhou Y, Guo H. Epidemiology of drug-induced liver injury in China: a systematic analysis of the Chinese literature including 21,789 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25:825-9.
16. Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers WK, Kremers WK, Sandeep MS, Karanth D, et al. Single-center experience with drug-induced liver injury from India: causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2396-404.
17. Björnsson E, Bergman OM, Björnsson HK, Kyaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology.* 2013;144:1419-25.
18. Wong LL, Lacer L, Roytman M, Orloff SL. Urgent liver transplantation for dietary supplements: an under-recognized problem. *Transplant Proc.* 2017;49:322-5.
19. Navarro VJ, Khan IA, Avula B, Verma M. The frequency of herbal and dietary supplements mislabelling : experience of the Drug-Induced Liver Injury Network. *Hepatology.* 2017;66 (suppl 1), 149A (abstr 264).
20. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89:806-15.
21. Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: The update. *Int J Mol Sci* 2015 ; 17 pii : E14. doi : 10.3390/ijms17010014.
22. Teschke R, Larrey D, Melchart D, Danan G. Traditional Chinese Medicine (TCM) and Herbal Hepatotoxicity : RUCAM and the Role of Novel Diagnostic Biomarkers Such as MicroRNAs. *Med Basel Switz. Medicine* 2016 ; 3. pii : E18. Doi 10.3390/medicines3030018.
23. Larrey D, Faure S. Herbal medicine hepatotoxicity. A new step with development of specific biomarkers. *J Hepatol.* 2011;54:599-601.
24. Larrey D, Meunier L, Ursic-Bedoya J. Liver biopsy in chronic liver diseases: Is there a favorable benefit/risk balance? *Ann Hepatol.* 2017;16:487-9.
25. Lin G, Wang JY, Li N, et al. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome associated with consumption of *Gynura segetum*. *J Hepatol.* 2011;4:666-73.
26. Meunier L, Larrey D. Nouveautés dans les biomarqueurs de l'hépatotoxicité des médicaments et des plantes médicinales. *Hepato Gastro.* 2018;25:570-579. doi : 10.1684/hpg.2018.1630.
27. Vial T, Bernard G, Lewden B, Dumortier J, Descotes J. [Acute hepatitis due to Exolise, a *Camellia sinensis*-derived drug.] *Gastroenterol Clin Biol.* 2003;27:1166-7.
28. Peyrin-Biroulet L, Barraud H, Petit-Laurent F, Ancel D, Watelet J, Chone L, Hudziak H, Bigard M-A, Bronowicki J-P. Hépatotoxicité de la phytothérapie : données cliniques, biologiques, histologiques et mécanismes en cause pour quelques exemples caractéristiques. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004;28:540-50.
29. Seddik M, Lucidarme D, Creusy C, Filoche B. Y a-t-il des risques d'hépatotoxicité avec Exolise® ? *Gastro-entérologie Clin Biol.* 2001;25:834-5.
30. Peyrin-Biroulet L, Petitpain N, Kalt P, Ancel D, Petit-Laurent F, Trechot P et al. Hépatotoxicité probable du gallate d'épigallocatechol utilisé en phytothérapie. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004;28:404-6.
31. Mazzanti G, Di Sotto A, Vitalone A. Hepatotoxicity of green tea: an update. *Arch Toxicol.* 2015;89:1175-91.
32. Seeff LB, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Wang G. Herbal products and the liver: A review of adverse reactions and mechanisms. *Gastroenterology.* 2015; 148:517-32.
33. Wolfram S, Wang Y, Thielecke F. Anti-obesity effects of green tea: from bedside to bench. *Mol Nutr Food Res.* 2006;50:176-87.
34. Hsu CH, Tsai TH, Kao YH, Hwang KC, Tseng TY, Chou P. Effect of green tea extract on obese women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Nutr.* 2008;27:363-70.
35. Bonkovsky HL. Hepatotoxicity associated with supplements containing Chinese green tea (*Camellia sinensis*). *Ann Intern Med.* 2006;144:68-71.
36. Benninger J, Schneider HT, Schuppan D, Kirchner T, Hahn EG. Acute hepatitis induced by greater celandine (*Chelidonium majus*). *Gastroenterology.* 1999;117:1234-7.
37. Stickel F, Baumuller HM, Seitz K, Vasilakis D, Seitz G, Seitz H, Schuppan D. Hepatitis induced by kava (*Piper methysticum rhizoma*). *J Hepatol.* 2003;9:62-7.
38. Russmann S, Lauterburg BH, Helbling A. Kava hepatotoxicity. *Ann Intern Med.* 2001;135:68-9.
39. LiverTox: <http://livertox.nlm.nih.gov>.
40. Seeff L, Stickel F, Navarro VJ. Hepatotoxicity of herbals and dietary supplements. In: Kaplowitz N, DeLeve LD, eds. *Drug-induced liver disease.* 3rd ed. Amsterdam: Elsevier. 2013, pp. 631-58.
41. Elinav E, Pinsker G, Safadi R, Pappo O, Bromberg M, Anis E, Keinan-Boker L, et al. Association between consumption of Herbalife nutritional supplements and acute hepatotoxicity. *J Hepatol.* 2007;47:514-20.
42. Schoepfer AM, Engel A, Fattinger K, Marbet UA, Cribblez D, Reichen J, Zimmermann A, et al. Herbal does not mean innocuous: ten cases of severe hepatotoxicity associated with dietary supplements from Herbalife products. *J Hepatol.* 2007;47:521-6.
43. Garcia-Cortes M, Robles-Diaz M, Ortega-Alonso A, Medina-Caliz I, Andrade R. Hepatotoxicity by dietary supplements: a tabular listing and clinical characteristics. *Int J Mol Sci.* 2016;17:537-56.
44. Singh V, Rudraraju M, Carey EJ, Byrne TJ, Vargas HE, Williams JE, et al. Severe hepatotoxicity caused by a methasteron-containing performance-enhancing supplement. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43, 287.
45. Timcheh-Hariri A, Balali-Mood M, Aryan, E, Sadeghi M, Riahi-Zanjani B. Toxic hepatitis in a group of 20 male body-builders taking dietary supplements. *Food Chem. Toxicol.* 2012;50, 3826-32.
46. Grieco A, Miele L, Pompili M, Biolato M, Vecchio FM, Grattagliano I, Gasbarrini G. Acute hepatitis caused by a natural lipid-lowering product when « alternative » medicine is not alternative at all. *J Hepatol.* 2009;50:1271-7.
47. Foley S, Butlin E, Shields W, Lacey B. Experience with OxyELITEpro and acute liver injury in active duty service members. *Dig Dis Sci.* 2014;59:3117-21.
48. Larrey D, Freneaux E, Babany G, et al. Hépatites probablement dues au Plethoryl®. A propos de 7 observations. *Gastroenterol Clin Biol.* 1988;12:240-4.

LES CINQ POINTS FORTS

De nombreuses substances contenues dans les compléments diététiques et végétaux peuvent être responsables d'une atteinte hépatique.

Le risque d'atteinte hépatique est proportionnel au nombre d'ingrédients contenus dans les compléments diététiques et végétaux.

La moitié des compléments diététiques et végétaux ne contient pas ce qui est indiqué sur l'étiquette ou la boîte.

Les produits contenant des androgènes synthétiques anabolisants, fréquemment consommés par les sportifs, constituent une cause fréquente d'atteinte hépatique, généralement sous la forme d'une hépatite cholestatique.

L'imputabilité des compléments diététiques et végétaux dans le diagnostic est particulièrement difficile, ce d'autant qu'ils sont pris sans prescription à l'insu du médecin traitant.

Questions à choix unique

Question 1

Parmi les atteintes hépatiques liées aux xénobiotiques collectés en pharmacovigilance, quelle est la proportion liée aux compléments diététiques et végétaux ?

- A. 1-5 %
- B. 5-10 %
- C. 10-15 %
- D. 15-20 %

Question 2

Quelle est la proportion de compléments diététiques et végétaux dont le contenu ne correspond pas à la description du produit ?

- A. 10 %
- B. 20 %
- C. 30 %
- D. 50 %

Question 3

Parmi ces composés diététiques et végétaux, lequel n'est pas connu pour être hépatotoxique ?

- A. Le senné
- B. Le thé vert
- C. Le chardon Marie
- D. La levure rouge de riz

Notes
