

Hépatotoxicité des compléments diététiques et végétaux (CDVs)



Dominique Larrey
Département d'Hépatogastroentérologie et Transplantation
Hôpital Saint-Eloi –INSERM 1183, Montpellier
dom-larrey@chu-montpellier.fr



Objectifs pédagogiques

Connaître l'existence de l'hépatotoxicité de certains compléments alimentaires diététiques végétaux (CDVs)

Connaître les modes de présentations et prise des CDVs

Savoir que les CDVs peuvent entrainer de multiples formes d'atteintes hépatiques

Connaître le bilan nécessaire au diagnostic de l'atteinte hépatique et les pièges dans l'identification des produits responsables

Connaître les principaux produits responsables d'atteintes hépatiques

JFHOD

2019

obésité



PALAIS DES
CONGRÈS DE PARIS

21/24 MARS



LIENS D'INTÉRÊT

BAYER Healthcare: membre du « *Drug Safety Committee* » d'un produit végétal

Définition des compléments alimentaires ?

Produits visant à améliorer/maintenir le « bon état de santé » au sens le plus large, c'est-à-dire promouvant les performances physiques, mentales, sexuelles, l'énergie, le sommeil, la sensation de bien-être, prévenant des altérations de santé, retardant le vieillissement....

Ils comprennent divers produits:

- Vitamines
- Produits non végétaux dont les sels minéraux
- Produits végétaux utilisés comme compléments alimentaires mais aussi comme agents thérapeutiques naturels
- D'où le terme de compléments diététiques et végétaux (CDVs)

Contrôle de la sécurité des compléments alimentaires

En France, assuré par l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES)

Missions:

- Assurer la sécurité alimentaire des aliments pour les humains et les animaux, identifier les risques potentiels face à la mondialisation des échanges.
- L'ANSES intervient à toutes les étapes de la production à l'assiette du consommateur et évalue le bénéfice/risque des produits

Motifs de la consommation croissante des CDVs

- Mouvance vers le « naturel », les produits « bio »
- Croyance que les CDVs sont complètement inoffensifs
- Défiance vis-à-vis des produits à connotation industrielle y compris les médicaments « classiques » « scandales sanitaires »
- Facilité d'accès, boutiques, internet...
- Obtention sans prescription
- Peu d'exigence sur le niveau de preuves d'effets bénéfiques réels (revues non médicales, médias, site internet, publicité efficace....)

Consommation croissante des CDVs

- Deux enquêtes récentes aux USA: 30-50 % des adultes
- Profile: plutôt des femmes, financièrement indépendantes

- Ventes: 1994: 9,6 milliards de dollars
- 2014: 36,7 milliards de dollars

- En tête: vitamines, suppléments minéraux

Navarro et coll Hepatology 2017: 65:363-73; Clarke et coll National health Statistics report 2015

Profil du consommateur de compléments alimentaires

AVRIL 2016

Sources

- 1) CREDOC 2010
- 2) INCA 2006-2007

www.synadiet.org

● Qui consomme des compléments alimentaires ?



15,8 % des adultes consomment des compléments alimentaires en France.¹

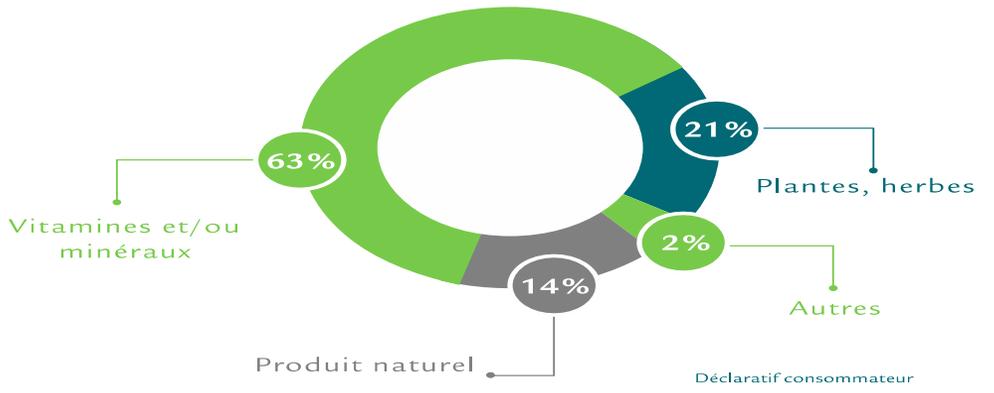
Le consommateur type est **une femme de plus de 35 ans**, qui pratique une activité physique régulière et prend soin de sa santé et de son alimentation.

Les femmes achètent des compléments alimentaires pour elles et pour leur famille.

5,6 % des enfants de 3 à 17 ans (majoritairement les adolescents) ont consommé au moins un complément alimentaire dans l'année écoulée.¹

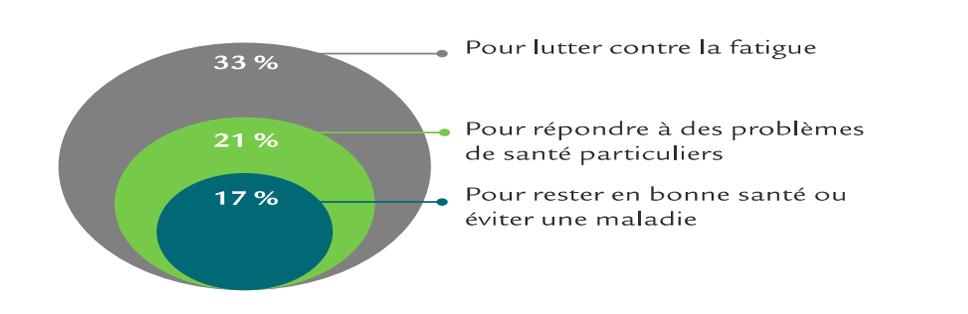


● Quels types de compléments alimentaires consomme-t-on ?²



Les vitamines et minéraux sont les ingrédients les plus connus des consommateurs.

● Dans quel but consomme-t-on des compléments alimentaires ?²



79 % des consommateurs pensent que les compléments alimentaires participent à l'entretien d'une bonne santé.³

Part des CDVs dans les registres d'atteintes hépatiques iatrogènes selon la zone géographique

Etudes rétrospectives

USA: 7% en 2004-2005; 20% en 2013-2014 (seconde place dans le top 10)

Espagne: 2% en 2006 ; 13% en 2010-2013

Singapour: 70%

Corée: 73%

Chine: 18%

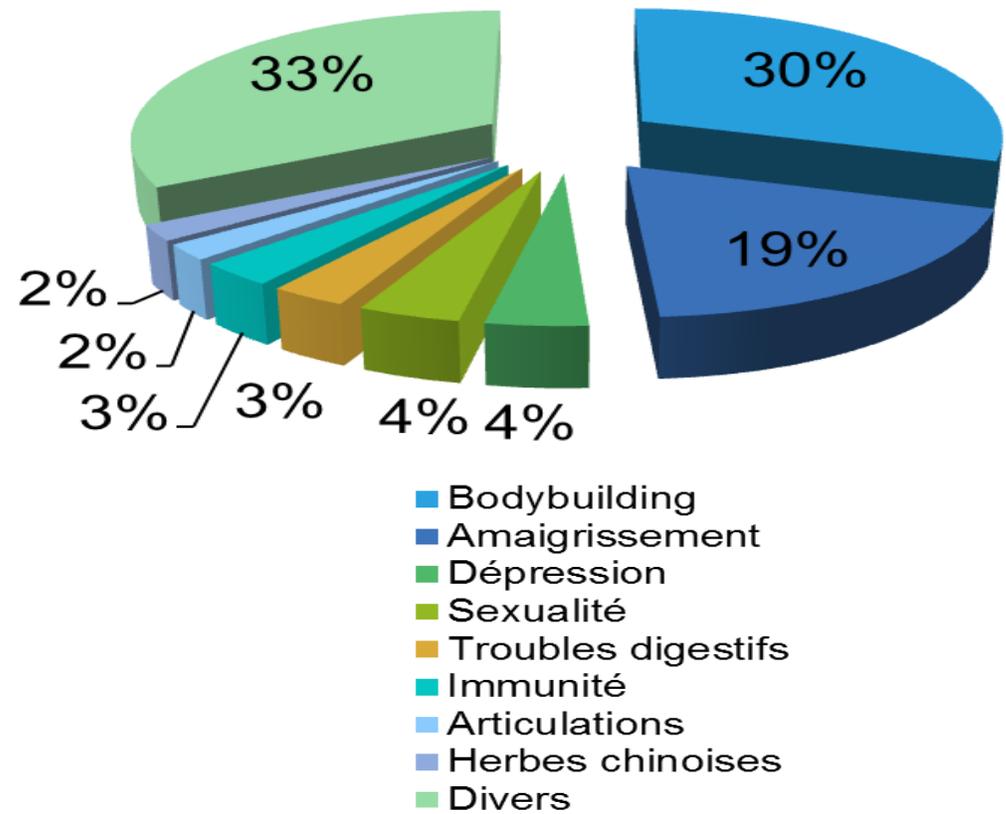
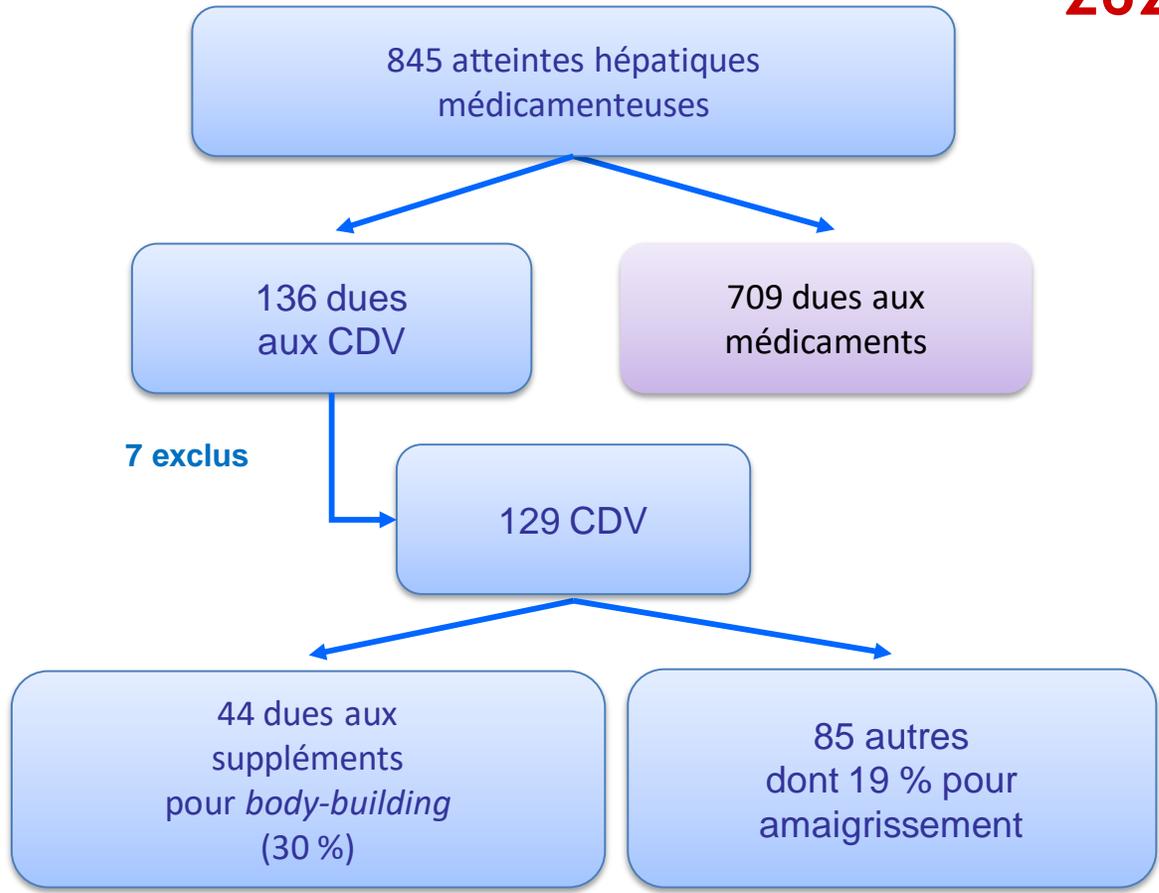
Inde: 2.5 %

Etude prospective

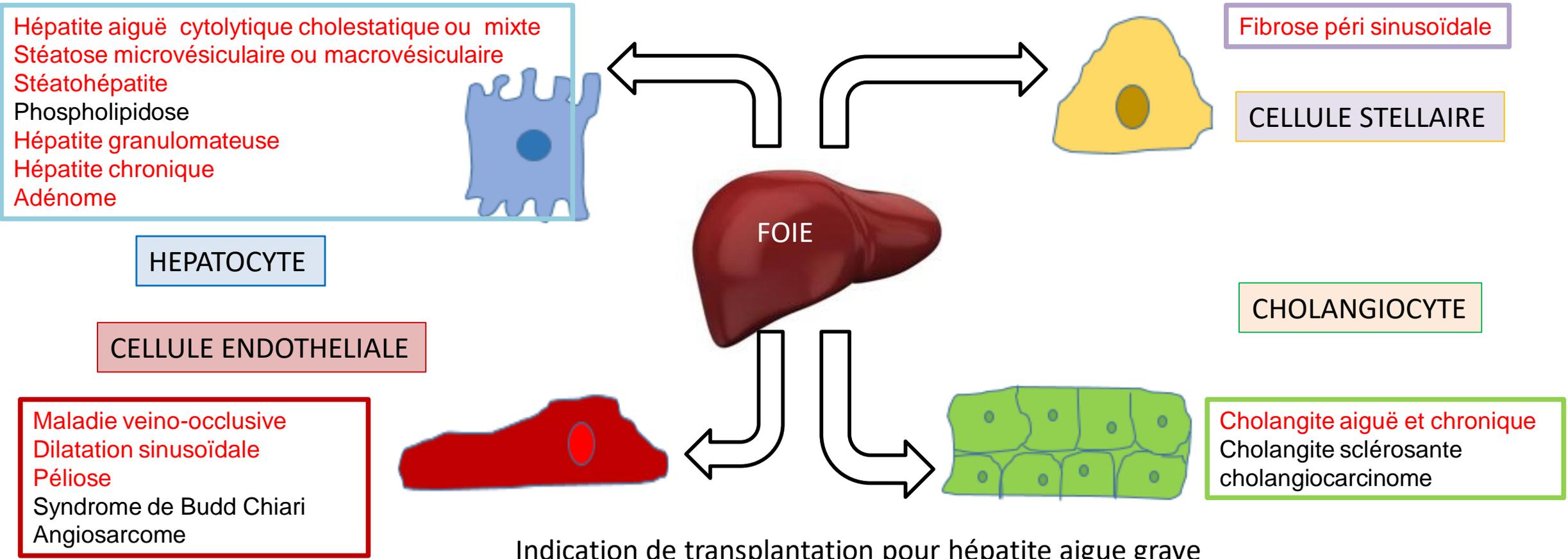
Islande : 2011-2012: 16% de 19 cas /100 000 soit 3 cas pour 100 000 habitants

Hépatotoxicité des CDVs : Réseau de surveillance des atteintes hépatiques médicamenteuses (DILI network) de septembre 2004 à mars 2013

262 produits chez 136 patients



Types d'atteintes hépatiques observées avec les compléments diététiques et végétaux



Indication de transplantation pour hépatite aigue grave
Enquête américaine 2003-2015: 21 cas sur 625 = 3.4%
Wong et coll Transplant Proc 2017;49:322-5.

Diagnostic du rôle des CDVs devant une atteinte hépatique

Critères habituels comme pour les médicaments classiques basés sur les caractères chronologiques et l'élimination des autres causes classiques: virus, auto-immunité, alcool.....

Difficultés supplémentaires:

- L'identification elle-même d'une prise de CDVs (pas automatiquement indiqué par le patient, automédication, achat internet...voir réticence à l'indiquer car hors prescription, ou selon l'usage (performance sexuelle, anti-rides, anti-âge...)

Modes de présentations des atteintes hépatiques liées aux CDVs

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 thé vert, sennée, chélidoine....) chez un consommateur convaincu



3) Hépatite avec un CDV à ingrédients multiples (par exemple les préparations asiatiques)



4) Produit contaminé par un ingrédient chimique synthétique, une plante ou un médicament classique à l'insu du consommateur

Composition des compléments alimentaires et de phytothérapie

- La composition de 272 compléments alimentaires et/ou phytothérapie possiblement en rapport avec une hépatite médicamenteuse a été analysée

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 %)

* Pour plusieurs ou tous les composants listés

JFHOD

2019
obésité



PALAIS DES
CONGRÈS DE PARIS

21/24 MARS



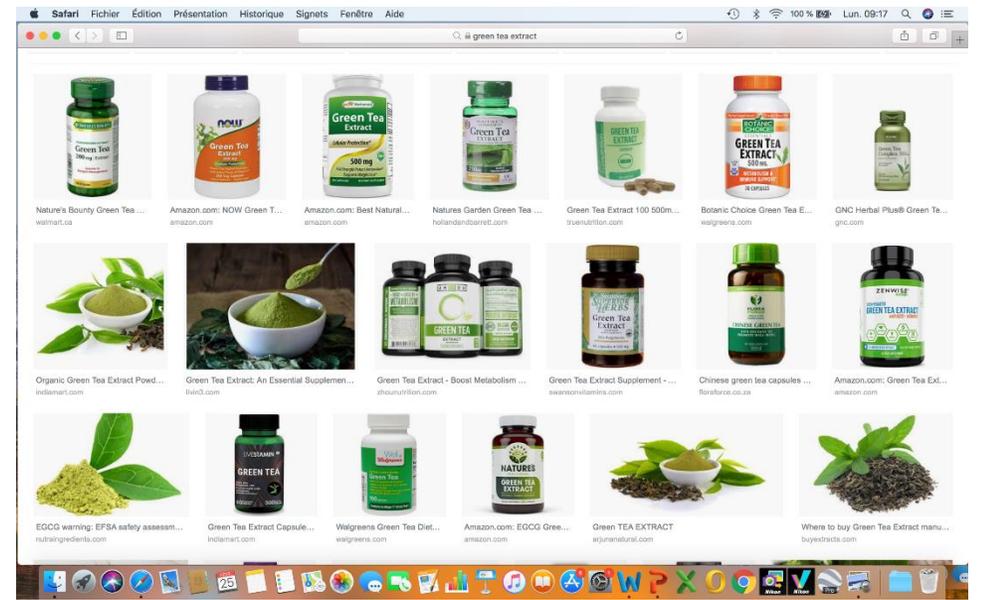
Exemples d'hépatotoxicité des CVDs

Exemples d' hépatotoxicité de CDVs d'origine végétale

- Sénéçon, consoude et divers contenant des *alcaloïdes de la pyrrolizidine*
- Thé vert (*Camellia sinensis*)
- Préparations végétales asiatiques (complexes)
- Chardon à glu (*Actractylis gummifera*)
- Sennée (*Cassia angustiflora*)
- Chélidoine (*Chelidonium majus*)
- Scutellaire (*Scutellaria*)
- Herbalife® (composition complexe et variable selon les pays)
- Kava-kava (*piper methysticum*)
- Inneov® Anti-âge fermenté Isoflavones de soja
-

Hépatotoxicité des extraits de thé vert *Camellia sinensis*

- Thé vert utilisé très largement depuis plus de 4000 ans sans toxicité en infusion
- Extraits concentrés proposés comme amaigrissant
- 1999: Extrait hydro-alcoolique (Exolyse[®]) : 13 cas d'hépatite , 1 cas hépatite fulminante (TH) : Retrait du marché Avril 2003



Depuis, très large utilisation avec une multitude de préparations d'extraits
 Depuis 2006, plus de 50 nouveaux cas d'hépatite répertoriés dans différents pays
 Mécanisme: attribué à des catéchines (gallate d'épigallocatechol)

Hépatotoxicité d'Herbalife®

- Produit vendu par Internet
- Indications: amaigrissement, « bien-être intérieur »
- Plus de 40 cas d'hépatites aiguës répertoriées en Europe et Moyen-Orient, Amériques
- Composition très complexe qui varie selon les pays
- Mécanisme inconnu

Elinav E et coll J Hepatol 2007; 47: 514-20; Stickel F et coll J Hepatol 2009; 50:111-7; Navarro V et coll Hepatology 2017;65:363-73; Philips CA et coll J Clin Exp Hepatol 2018; doi.org/10.1016/j.jceh.2018.08.002; LiverTox : <http://livertox.nlm.nih.gov>.

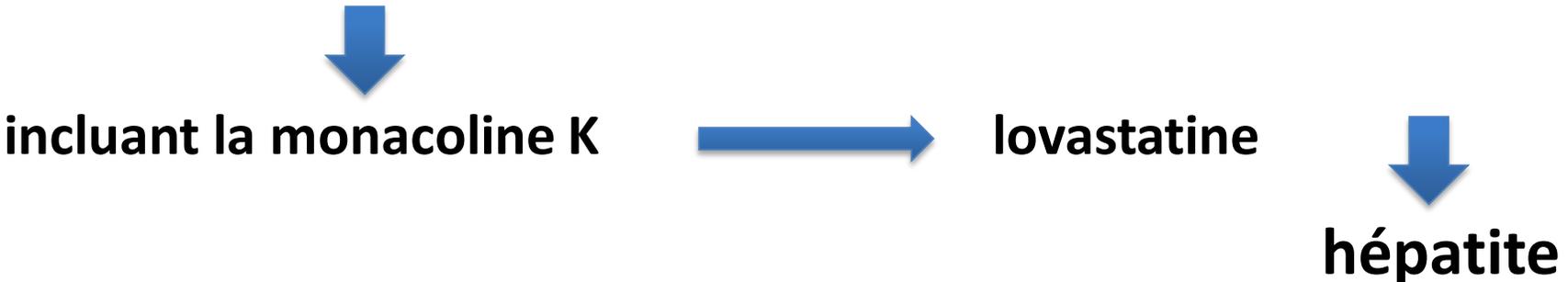
Hépatotoxicité des compléments non végétaux et vitamines

- Composés contenant des androgènes anabolisants de façon occulte et illégale
 - Levure rouge de riz
 - 1,3-Dimethylamylamine (DMAA) et OxyELITE
 - Acide linoléique
 - Acide usinique (Lipokinetix[®], UCP-1 Lipolyz[®])
 - Pléthoryl[®] (produit contenant des rétinoïdes) retiré du marché français
 - Vitamine A en usage excessif supérieur à 40 000 UI/jour

Hépatotoxicité de la levure rouge de riz

Produit par un champignon microscopique poussant sur le riz

- Produit en Chine : XueZhiKang[®] et aux USA Cholestine[®]
- Utilisé comme hypocholestérolémiant
- Contient des monacolines



Grieco et coll., J Hepatol 2009;50:1273; Larrey et coll. in Drug Hepatotoxicity, in Schiff Eds 2018; Andrade et al Semin Liver Dis 2018; 38:21

Hépatites de type autoimmune d'Oxy-Elite Pro



Produit alimentaire composite utilisé comme « brûleur de graisse et booster d'énergie en vente libre

2013: épidémie de 40 cas d'hépatite avec des signes d'autoimmunité en un an incluant 1 décès et 3 transplantations surtout à Hawaï

Dans le produit a été trouvé de l'aégéline, une substance apparentée aux méthamphétamines

Heidemann et coll Dig Dis Sci 2016;61:2741-8

Conclusions

- Certaines compléments diététiques et végétaux sont hépatotoxiques
nécessité:
 - d' informer les consommateurs d' autant que l'automédication augmente (internet)
 - de mieux évaluer la toxicité et l'intérêt des compléments alimentaires
 - de renforcer les contrôles de qualité (ANSES)

- **POINTS FORT**

- De nombreux compléments diététiques et végétaux (CVDs) peuvent causer des atteintes hépatiques alors qu'il n'y a pas de preuves indiscutables d'efficacité.
- La moitié d'entre-eux ne contient pas ce qui est indiqué sur l'étiquette ou la boîte.
- Les produits contenant des androgènes synthétiques anabolisants constituent une cause de plus en plus fréquente d'atteinte hépatique, généralement sous forme d'hépatite cholestatique
- Le risque est particulièrement grand quand le produit contient de multiples ingrédients
- Le diagnostic peut être particulièrement difficile d'autant ils sont pris sans prescription très souvent à l'insu du médecin traitant