

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 16 janvier 2019

AVIS

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

**relatif à un cas d'hypokaliémie sévère suite au mésusage du complément alimentaire
Rhubarbe® contenant de la réglisse**

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Dans le cadre de son dispositif de nutrivigilance créé en 2009, l'Anses a reçu un signalement d'effet indésirable sévère (score de sévérité de niveau 3 avec menace du pronostic vital sur une échelle de 4) susceptible d'être lié à un mésusage (surdosage volontaire) du complément alimentaire Rhubarbe® commercialisé par la société Juvamine. Ce cas, enregistré dans la base de données de nutrivigilance sous le numéro 2018-448, a été jugé d'imputabilité vraisemblable.

Etant donné la sévérité de l'effet indésirable rapporté, l'Anses a estimé nécessaire de porter ce cas à la connaissance du grand 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'Anses a confié l'expertise à deux rapporteurs externes et au groupe de travail « Nutrivigilance ». Le présent avis a été discuté le 11 septembre 2018 et adopté le 13 novembre 2018 par le groupe de travail « Nutrivigilance », puis présenté au CES « Nutrition humaine » le 5 décembre 2018, date à laquelle le document a été validé.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT ET DU CES

Dans le cadre de son dispositif de nutrivigilance, l'Anses a reçu un signalement d'hypokaliémie sévère susceptible d'être lié à un surdosage volontaire du complément alimentaire Rhubarbe® commercialisé par la société Juvamine. Ce cas a été enregistré sous le numéro 2018-448.

3.1. Composition du produit

Un comprimé de Rhubarbe® contient 222 mg de rhubarbe (racines), de la réglisse (racines), de la guimauve (racines) et de l'artichaut (bractées).

3.2. Description du cas

Il s'agit d'une femme de 56 ans avec un IMC de 19,8, souffrant de dépression, d'anxiété et de migraines. Elle présente également une hypertension artérielle depuis plus de 10 ans, non traitée suite à plusieurs tentatives de traitements se soldant par des effets indésirables dont la nature n'est pas précisée. En 2012, elle a présenté un épisode d'hypokaliémie. Elle est traitée par Tercian[®] et Effexor[®].

A l'automne 2017, elle débute la consommation du complément alimentaire Rhubarbe[®] (aide transit) de Juvamine dans un objectif déclaré de perte de poids. La posologie maximale préconisée par le fabricant est d'une gélule 3 fois par jour pendant 10 jours. Elle a commencé par la posologie recommandée puis a augmenté la posologie de façon progressive. Lors de l'effet indésirable elle déclare prendre "3 poignées de comprimés par jour" depuis plusieurs mois. Cette prise quotidienne est estimée à environ 30 gélules par jour.

Mi-août 2018, elle se présente aux urgences pour des myalgies. La biologie retrouve une hypokaliémie à 1,43 mmol/L (norme : 3,50-5,10 mmol/L), une rhabdomyolyse avec des CPK à 8349 UI/L (norme : 30-135 UI/L) et une légère insuffisance rénale avec un CKD-EPI à 55 mL/min/1,73m² (norme > 60 mL/min/1,73m²). Elle arrête le complément alimentaire ce jour-là.

Une supplémentation en potassium est mise en place (date précise inconnue).

Trois jours plus tard, un dosage de l'aldostérone et de la rénine est réalisé alors que la kaliémie n'est pas normalisée (2,5 mmol/L). Les résultats n'apportent pas d'argument en faveur d'un hyperaldostéronisme.

Le lendemain, la kaliémie est à 2,81 mmol/L et les CPK à 20 138 UI/L.

Six jours après son arrivée aux urgences, elle présente un bon état général malgré la persistance de quelques myalgies. L'auscultation cardio-pulmonaire est normale. La pression artérielle est fluctuante de 134/75 à 154/88. La kaliémie est normale (4,3 mmol/L) et les CPK sont à 10 190 UI/L.

Dix jours après son arrivée aux urgences, la clinique se corrige. La kaliémie est à 5,14 mmol/L et les CPK à 1239 UI/L. Elle sort d'hospitalisation ce jour-là.

Ce tableau clinique présente une sévérité de niveau 3 avec menace du pronostic vital selon l'échelle de Nutrivigilance¹.

3.3. Imputabilité

L'imputabilité du complément alimentaire dans la survenue de l'hypokaliémie a été analysée en appliquant la méthode définie dans l'avis de l'Anses du 11 mai 2011 relatif à l'élaboration d'une méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivigilance (Anses 2011). Elle a été fixée par le groupe de travail « Nutrivigilance ».

3.3.1. Score intrinsèque

Le score chronologique concerne le délai d'apparition de l'effet indésirable, son évolution et sa réapparition lors de la réintroduction éventuelle des produits. Dans le présent cas, le délai d'apparition de l'effet a été jugé compatible. L'effet régressant après l'arrêt du produit et après l'administration d'un traitement d'urgence, l'évolution est qualifiée de « suggestive ». Le

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

complément alimentaire n'a pas été réintroduit. Au vu de ces éléments, le score chronologique est C3².

Le score sémiologique est déterminé après avoir établi le diagnostic différentiel de l'effet observé. Dans ce cas, la recherche de certaines étiologies pouvant être responsables d'hypokaliémie majeure n'a pas été rapportée. Par conséquent, le score sémiologique est S2³.

Combinant le score chronologique et le score sémiologique, le score intrinsèque s'établit à I3, signifiant que la responsabilité du complément alimentaire dans la survenue de l'hypokaliémie est vraisemblable⁴.

3.3.2.Score extrinsèque

3.3.2.1. Score bibliographique

Le score bibliographique rend compte des connaissances scientifiques, disponibles au moment de la recherche, sur les effets indésirables rapportés pour un produit et/ou ses composants. Dans le cas présent, la recherche bibliographique a porté sur le lien entre la consommation de rhubarbe, de réglisse, de guimauve ou d'artichaut et l'apparition d'une hypokaliémie.

■ Guimauve, artichaut

À ce jour, aucune étude disponible dans la littérature n'a mis en évidence l'existence d'hypokaliémies causées par la consommation de guimauve ou d'artichaut. Le score bibliographique pour ces composants est donc B0⁵.

■ Rhubarbe

À ce jour, aucune étude disponible dans la littérature n'a mis en évidence l'existence d'hypokaliémies directes causées par la consommation de rhubarbe. Cependant, par ces propriétés laxatives, la rhubarbe peut de façon indirecte modifier la concentration sérique du potassium (Singh et Prakash 2011). Le score bibliographique pour ce composant est donc B1⁶.

■ Réglisse

L'ingestion chronique de réglisse induit un syndrome similaire à celui de l'hyperaldostéronisme primaire. Ce syndrome est caractérisé par une rétention du sodium, une hypertension, une hypokaliémie, une alcalose métabolique et une faible activité plasmatique de la rénine. L'hypokaliémie s'explique par l'inhibition de la 11 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase-2 par un composé issu du métabolisme de la glycyrrhizine, présente dans la réglisse. Cette inhibition empêche la conversion du cortisol en cortisone dans le tissu rénal. Le cortisol active alors le récepteur de l'aldostérone, conduisant à la fuite rénale de potassium (Omar *et al.* 2012, Nazari, Rameshrad, et Hosseinzadeh 2017).

Plus d'une dizaine de cas d'hypokaliémie sévère (entre 1,3 et 2,8 mmol/L) associés à la consommation de réglisse (sous forme de racine, thé, arôme ou médicament traditionnel) ont été rapportés dans la littérature. Les durées de consommation s'étaient de deux semaines, à plusieurs mois voire plusieurs années. Les doses de réglisse impliquées, lorsqu'elles sont mentionnées, étaient comprises entre 5 et 200 grammes par jour. Les doses de glycyrrhizine sont,

² Le score chronologique s'échelonne de C0 (nul) à C4 (élevé).

³ Le score sémiologique s'échelonne de S0 (Autre étiologie démontrée / très probable) à S3 (Absence d'autre étiologie).

⁴ Le score intrinsèque s'échelonne de I0 (exclu) à I4 (très vraisemblable).

⁵ Le score bibliographique s'échelonne de B0 à B3. Un score B0 correspond à un effet jamais rapporté.

⁶ Un score B1 correspond à un effet rapporté dans de rares publications scientifiques.

elles, rarement précisées (van den Bosch *et al.* 2005, Yasue *et al.* 2007, Mumoli et Cei 2008, Francini-Pesenti *et al.* 2008, Meltem *et al.* 2009, Delacour *et al.* 2011, Omar *et al.* 2012, Panduranga et Al-Rawahi 2013). Bernardi *et al.* (1994) ont étudié les effets de l'ingestion prolongée de doses graduelles de réglisse sur la concentration sérique de potassium chez des volontaires sains (6 sujets par groupe). Une baisse significative de la concentration sérique de potassium de $4,3 \pm 0,2$ à $3,5 \pm 0,5$ mmol/L ($p=0,014$) a été observée à la dose de 800 mg par jour.

Le score bibliographique pour ce composant est B3⁷.

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

A ce jour, aucun autre cas d'hypokaliémie susceptible d'être lié à la consommation d'autres compléments alimentaires contenant notamment les ingrédients rhubarbe, réglisse, guimauve ou artichaut n'a été rapporté en nutrivigilance.

3.4. Conclusion du GT et du CES

L'Anses a reçu un signalement d'hypokaliémie sévère présentant une sévérité de niveau 3 avec menace du pronostic vital et impliquant un surdosage du complément alimentaire Rhubarbe®. Cet effet indésirable est vraisemblablement imputable à une intoxication chronique par le produit considéré. Sans exclure un effet d'autres substances contenues dans ce produit, la réglisse et la rhubarbe peuvent, respectivement, être à l'origine d'une perte en potassium par l'organisme par un mécanisme direct et indirect.

4. CONCLUSION DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) adopte les conclusions du groupe de travail « Nutrivigilance » et du comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine ».

L'Agence a reçu un signalement d'hypokaliémie sévère présentant une sévérité de niveau 3 avec menace du pronostic vital et impliquant un surdosage manifeste par mésusage du complément alimentaire Rhubarbe®, contenant notamment de la réglisse et de la rhubarbe. L'imputabilité de ce complément alimentaire dans la survenue de l'effet indésirable est jugée vraisemblable. Des hypokaliémies ont été rapportées dans la littérature suite à la consommation de réglisse. La rhubarbe, par ses propriétés laxatives, peut également entraîner de façon indirecte une hypokaliémie. La sévérité de l'effet indésirable observé dans ce signalement peut être attribuée à l'association de ces deux plantes, consommées en excès.

Le complément alimentaire impliqué dans ce signalement a été consommé dans un objectif déclaré de perte de poids. L'Agence, sur la base de son expertise publiée en 2010, rappelle que la recherche de la perte de poids sans indication médicale formelle comporte des risques et nécessite un accompagnement par un professionnel de santé (Anses 2010).

De manière générale, l'Agence conseille 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 ;

⁷ Un score B3 correspond à un effet notoire.

- 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 produits visant la perte de poids et d'une façon générale 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.

L'Agence rappelle aux professionnels de santé l'importance de leur implication en tant que déclarants pour 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

Complément alimentaire, hypokaliémie, réglisse, *Glycyrrhiza glabra* L., rhubarbe, *Rheum* spp.
Food supplement, hypokalemia, licorice, *Glycyrrhiza glabra* L., rhubarb, *Rheum* spp.

BIBLIOGRAPHIE

- Anses. 2010. "Evaluation des risques liés aux pratiques alimentaires d'amaigrissement." Maisons-Alfort, Fr. 158 p.
- Anses. 2011. "Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la construction d'une méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivigilance. (saisine 2010-SA-0195)." Maisons-Alfort, Fr: Anses. 8 p.
- Bernardi, M., P. E. D'Intino, F. Trevisani, G. Cantelli-Forti, M. A. Raggi, E. Turchetto, et G. Gasbarrini. 1994. "Effects of prolonged ingestion of graded doses of licorice by healthy volunteers." *Life Sciences* 55 (11):863-872. doi: 10.1016/0024-3205(94)90042-6.
- Delacour, H., J. P. Le Berre, A. Servonnet, F. Janvier, A. Rault, F. Ceppa, et V. Gardet. 2011. "The old man and the syrup." *Pathologie Biologie* 59 (6):336-338. doi: 10.1016/j.patbio.2009.05.008.
- Francini-Pesenti, F., M. Puato, A. Piccoli, et F. Brocadello. 2008. "Licorice-induced hypokalemia and water retention in the absence of hypertension." *Phytotherapy Research* 22 (4):563-565. doi: 10.1002/ptr.2402.
- Meltem, A. C., C. Figen, M. A. Nalan, K. Mahir, B. Sebnem, I. Mehlika, K. A. Kasim, et B. Miyase. 2009. "A hypokalemic muscular weakness after licorice ingestion: A case report." *Cases Journal* 2 (9). doi: 10.4076/1757-1626-2-8053.
- Mumoli, N., et M. Cei. 2008. "Licorice-induced hypokalemia." *International Journal of Cardiology* 124 (3):e42-e44. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.11.190.
- Nazari, S., M. Rameshrad, et H. Hosseinzadeh. 2017. "Toxicological Effects of Glycyrrhiza glabra (Licorice): A Review." *Phytotherapy Research* 31 (11):1635-1650. doi: 10.1002/ptr.5893.
- Omar, H. R., I. Komarova, H. D. Abdelmalak, M. R. Yerramadha, Y. Ali, M. Ghonemi, R. Rashad, A. Fathy, E. Helal, et E. M. Camporesi. 2012. "Licorice abuse: Time to send a warning message." *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* 3 (4):125-138. doi: 10.1177/2042018812454322.
- Panduranga, P., et N. Al-Rawahi. 2013. "Licorice-induced severe hypokalemia with recurrent torsade de pointes." *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 18 (6):593-596. doi: 10.1111/anec.12076.
- Singh, N. P., et A. Prakash. 2011. "Nephrotoxic potential of herbal drugs." *Journal International Medical Sciences Academy* 24 (2):79-81.
- van den Bosch, A. E., J. M. van der Klooster, D. M. H. Zuidgeest, R. J. Th Ouwendijk, et A. Dees. 2005. "Severe hypokalaemic paralysis and rhabdomyolysis due to ingestion of liquorice." *Netherlands Journal of Medicine* 63 (4):146-148.
- Yasue, H., T. Itoh, Y. Mizuno, et E. Harada. 2007. "Severe hypokalemia, rhabdomyolysis, muscle paralysis, and respiratory impairment in a hypertensive patient taking herbal medicines containing licorice." *Internal Medicine* 46 (9):575-578. doi: 10.2169/internalmedicine.46.6316.

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

Président

M. Pascal CRENN – PU-PH (Hôpital Raymond Poincaré) – Spécialité : hépato-gastro-entérologie

Membres

Mme Catherine ATLAN – MCU-PH (Centre hospitalier de Luxembourg) – Spécialités : maladies métaboliques, nutrition et endocrinologie

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

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

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 Béclère – 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 » – 2015-2018

Président

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

Membres

M. Frédérick BARREAU – CR (Inserm / UMR 1220 / Institut de Recherche en Santé Digestive, Hôpital Toulouse Purpan) – Spécialités : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, muqueuse intestinale

Mme Charlotte BEAUDART – Chercheur post-doctorat (Université de Liège) – Spécialités : sarcopénie, épidémiologie

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

Mme Clara BENZI-SCHMID – Collaboratrice scientifique (Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires, Suisse) – Spécialités : bases légales des denrées alimentaires, allégation de santé, compléments 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, Sorbonne Paris Cité) – Spécialités : épidémiologie, nutrition infantile, nutrition des femmes enceintes et allaitantes, santé publique

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

Mme Christine FEILLET-COUDRAY – CR (Inra Montpellier) – Spécialités : Métabolisme des minéraux, désordres métaboliques et obésité, polyphénols

Mme Amandine GAUTIER-STEIN – CR (Inra / Inserm U1213, Lyon Est) – Spécialités : Métabolisme glucidique, prise alimentaire, dépense énergétique, nutrition et cognition, pathologies métaboliques du foie

M. Jacques GROBER – MCU (Inserm U1231 / Université de Bourgogne / Agrosup Dijon) – Spécialités : Nutrition, lipides, protéines de transfert des lipides, métabolisme des lipoprotéines

M. Jean-François HUNEAU – PR (Inra / 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

Mme Corinne MALPUECH-BRUGERE – PR (Université Clermont Auvergne) – Spécialités : nutrition des pathologies, métabolisme des macro- et micronutriments

Mme Christine MORAND – DR (Inra Clermont-Ferrand) – Spécialités : bioactifs végétaux, dysfonctionnements vasculaires

Mme Béatrice MORIO-LIONDORE – DR (Inra Lyon) – Spécialités : nutrition humaine, métabolisme énergétique, obésité, activité physique

Mme Anne-Sophie ROUSSEAU – MCU (Université Nice Sophia Antipolis) – Spécialités : nutrition et activité physique, biodisponibilité, stress oxydant

M. Stéphane WALRAND – DR (Inra de Clermont-Ferrand/Theix) – Spécialités : physiopathologie, métabolisme protéique et acides aminés

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Fanny HURET – Chargée de projets scientifiques en nutrivigilance – Direction de l'évaluation des risques

Contribution scientifique

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

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

Secrétariat administratif

Mme Isabelle PIERI – Direction de l'évaluation des risques