

Hépatite fulminante mortelle associée à la consommation d'un complément alimentaire

L'Anses a reçu un signalement d'hépatite fulminante mortelle susceptible d'être lié à la consommation du complément alimentaire Slim Metabol® commercialisé par la société Zuccari. L'Anses a estimé nécessaire de porter ce cas à la connaissance du grand public et des professionnels de santé et recommande fortement de ne pas consommer ce complément alimentaire.



Dans le cadre de son dispositif de nutriviigilance créé en 2009, l'Anses a reçu un signalement d'hépatite fulminante mortelle susceptible d'être liée à la consommation du complément alimentaire Slim Metabol® commercialisé par la société italienne Zuccari [1].

Description du cas

Il s'agit d'une femme de 71 ans, souffrant d'une hypertension artérielle traitée par des médicaments antihypertenseurs. Elle ne présente pas d'autres antécédents personnels connus. En janvier 2019, elle débute la consommation du complément alimentaire Slim Metabol®. Trois mois plus tard, « ne se sentant pas bien », elle consulte son médecin traitant. Les examens biologiques réalisés révèlent alors des anomalies majeures de la biologie hépatique, nécessitant son hospitalisation. Les anomalies biologiques indiquent une hépatite aiguë à prédominance cytolytique (c'est-à-dire correspondant à une destruction de cellules hépatiques) et la biopsie hépatique réalisée est en faveur d'une hépatite auto-immune, diagnostic qui est retenu dans un premier temps. En dépit du traitement adapté mis en place, la situation se dégrade et la patiente décède trois semaines plus tard d'hépatite fulminante.

Les médecins conclurent à une hépatite fulminante d'étiologie auto-immune et toxique compliquée d'un sepsis et d'une défaillance multiviscérale.

Par ailleurs, le produit Slim Metabol® a fait l'objet d'une analyse. Elle a révélé la présence de lovastatine et d'acide hydroxycitrique, confirmant la présence de levure de riz rouge et de *Garcinia cambogia* dans le produit. Aucune adultération¹ par une substance active médicamenteuse n'a été mise en évidence.

Score d'imputabilité de nutriviigilance

La méthode d'imputabilité en nutriviigilance [2] a été appliquée afin de déterminer la plausibilité d'un lien causal entre la prise du complément alimentaire et l'hépatite fulminante. Dans le cas présent, le délai d'apparition de l'effet indésirable a été jugé « compatible » et l'évolution a été qualifiée de « suggestive ». L'hypothèse d'une hépatite de type auto-immun induite ou favorisée par le toxique peut être évoquée au vu des éléments cliniques. La responsabilité du complément alimentaire dans la survenue de l'hépatite fulminante mortelle a donc été jugée comme vraisemblable, d'autant que la patiente n'avait aucun antécédent de maladies immunitaires.

1. L'adultération est une pratique frauduleuse consistant en l'ajout d'un produit de moindre valeur à un autre produit, qui est alors vendu ou donné pour ce qu'il n'est pas.

Données bibliographiques

La recherche bibliographique a porté sur le potentiel caractère hépatotoxique chez l'Homme de chaque ingrédient du complément alimentaire Slim Metabol®.

Selon la notice du produit, celui-ci se compose de levure de riz rouge, d'olive (*Olea europea*), de rhubarbe (*Rheum palmatum*), d'hibiscus (*Hibiscus sabdariffa*), de cola (*Cola acuminata*), de *Garcinia cambogia*, de moringa (*Moringa oleifera*), de nopal (*Opuntia ficus-indica*), de guggul (*Commiphora mukul*), de *Coleus forskohlii*, de café vert (*Coffea arabica*), de shiitaké (*Lentinula edodes*), d'aubépine (*Crataegus oxyacantha*), rhodiola (*Rhodiola rosea*), d'éleuthérocoque (*Eleutherococcus senticosus*), de cassia nomame (*Cassia mimosides*), d'orthosiphon (*Orthosiphon stamineus*), de caigua (*Cyclanthera pedata*), maqui (*Aristotelia chilensis*), de cassis (*Ribes nigrum*), de magnésium, de zinc, de chrome, de collagène marin et de l'eau.

La « levure de riz rouge » est une moisissure de couleur rouge cultivée sur du riz blanc. Elle contient de la monacoline K également appelée lovastatine, possédant les caractéristiques chimiques et l'activité pharmacologique des statines. L'Anses a publié en février 2014 un avis relatif aux risques liés à la présence de « levure de riz rouge » dans les compléments alimentaires [3]. Afin de compléter les données de cet avis et d'identifier de nouveaux cas cliniques, une recherche bibliographique a été effectuée. Deux articles d'intérêt ont été identifiés, dont l'un du dispositif italien de surveillance des produits naturels de santé qui a recensé entre 2002 et 2015 10 déclarations d'effets indésirables d'ordre hépatique suite à la consommation de compléments alimentaires contenant de la levure de riz rouge [4-5].

Les extraits de *Garcinia cambogia* (GC) ou les produits contenant cette plante sont parmi les compléments alimentaires les plus populaires sur le marché pour la perte de poids. Ses supposées propriétés sont attribuées à l'acide hydroxycitrique présent dans le péricarpe du fruit. Selon l'Agence nationale du médicament et des produits de santé (ANSM), GC répond à la définition de médicament par fonction du fait de ses propriétés hypoglycémiantes et hypolipémiantes. Cette plante a, par ailleurs, fait l'objet d'un suivi de pharmacovigilance conduisant, après décision du Directeur général de l'ANSM, à l'interdiction depuis le 12 avril 2012 de l'importation, la préparation, la prescription et la délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières composées de GC, ainsi que la prescription, la délivrance et l'administration à l'Homme de la plante GC.

Quatre cas d'hépatite aiguë sévère chez des femmes ayant consommé cette plante pour la perte de poids ont été mis en évidence par le système de vigilance italien des produits naturels de santé [6]. Dix-sept articles relataient également des atteintes hépatiques aiguës observées chez cinquante patients ayant consommé des compléments alimentaires contenant du GC ou des extraits purs de GC. Il convient de souligner l'implication majeure de GC dans la survenue d'hépatite fulminante, proche du cas clinique rapporté dans cet avis, avec onze cas colligés. Seuls deux cas comportent un autre facteur potentiellement responsable de l'hépatite (hépatite B pour l'un et prise de montélukast, médicament connu pour son hépatotoxicité pour l'autre). Dans les autres cas, aucun diagnostic différentiel à celui de l'hépatite induite par GC n'a pu être évoqué alors que la plupart d'entre eux comportaient une étude histologique du foie. Dans huit cas, un contexte d'hépatite auto-immune était présent mais de façon très atypique pour une hépatite auto-immune. Il est donc possible que l'hépatotoxicité de GC implique, au moins dans certains cas, un mécanisme auto-immun.

Une revue systématique de la littérature a été publiée en 2019 sur les plantes à l'origine d'atteinte hépatique. Les auteurs ont identifié 334 cas d'atteintes hépatiques où une plante est identifiée. La rhubarbe (*Rheum officinale*) est à l'origine de 24 de ces cas [7]. Par ailleurs, des études expérimentales chez le rat mettent en évidence un potentiel hépatotoxique de la rhubarbe [8-9].

Quelques cas cliniques d'hépatite impliquant la consommation de produits contenant de la rhodiola, du guggul, du café vert, de l'ortosiphon et du cassia nomame ont été publiés [6, 10, 11, 12, 13, 14]. Certains de ces produits contenaient également du GC [6, 10, 13].

La recherche bibliographique n'a pas identifié de cas d'atteinte hépatique pour l'olive, l'hibiscus, le cola, le moringa, le nopal, le coléus, le shiitaké, l'aubépine, l'éleuthérocoque, le caigua, le maqui, le cassis, le gluconate de zinc et le picolinate de chrome.

Recherche de cas similaires dans la base de nutrivi-gilance

A ce jour, aucun autre signalement n'a été enregistré par le dispositif de nutrivi-gilance avec le complément alimentaire Slim Metabol®. Cependant, des cas d'atteinte hépatique susceptibles d'être liés à la consommation d'autres compléments alimentaires contenant au moins un des composants du Slim Metabol®, de l'éleuthérocoque, du cassia nomame, du caigua, du maqui, du cassis et du collagène marin ont été recensés dans la base de nutrivi-gilance [1] depuis sa création en 2009.

Conclusion et recommandations

Au vu de l'ensemble de ces éléments, l'imputabilité de l'évènement indésirable grave, en l'occurrence un décès, suite à la consommation de ce produit a été jugée vraisemblable (I3, sur une échelle de I0 = exclu à I4 = très vraisemblable). Ce complément alimentaire est composé de nombreux ingrédients, majoritairement des plantes dont le *Garcinia cambogia*, et de la levure de riz rouge. D'autres signalements d'atteintes hépatiques associés à la consommation de *Garcinia cambogia*, dont certaines sévères, ont été identifiés dans la littérature et observés dans d'autres pays, ce qui a conduit l'Anses à considérer le lien entre cette consommation et des effets hépatiques comme bien documenté. Par ailleurs, la levure de riz rouge, qui est un autre ingrédient de ce complément présente un score bibliographique analogue pour des atteintes hépatiques. De plus, l'Anses a constaté que le *Garcinia cambogia* fait l'objet d'une décision d'interdiction de l'ANSM pour l'importation, la préparation, la prescription et la délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières, ainsi que la prescription, la délivrance ou l'administration à l'Homme de cette même plante.

Enfin l'Anses note, sur un plan réglementaire, d'une part, que le produit Slim Metabol® ne fait pas partie des compléments alimentaires déclarés en France. D'autre part, que la plante *Garcinia cambogia* ne figure pas dans l'arrêté du 24 juin 2014, établissant la liste des plantes autres que les champignons autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi. Cependant, elle apparaît sous le nom *Garcinia gummi-gutta* (L.) Roxb ni dans la liste des plantes pouvant être employées dans les compléments alimentaires, dans sa version de janvier 2019 publiée par la DGCCRF sur son site (communément appelée « liste Plantes »), sans recommandation ou restriction sanitaire.

Au vu de l'ensemble de ces éléments, et bien qu'il s'agisse de la première déclaration au dispositif de nutrivigilance d'un cas associé à ce complément alimentaire, l'Agence recommande fortement de ne pas consommer le complément alimentaire Slim Metabol® commercialisé hors du territoire français.

Dans la mesure où *Garcinia cambogia* apparaît comme un ingrédient fréquent pour les compléments alimentaires sur le marché de la perte de poids, l'Anses rappelle sur la base de son expertise publiée en 2010, que la recherche de perte de poids sans indication médicale formelle comporte des risques et nécessite un accompagnement par un professionnel de santé (Anses 2010).

Enfin l'Anses s'est autosaisie pour déterminer si des conditions de sécurité d'emploi de compléments alimentaires contenant du *Garcinia cambogia* peuvent être identifiées.

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 déclarer au dispositif de nutrivigilance les cas d'effets indésirables qu'ils suspecteraient d'être liés à la consommation de compléments alimentaires.

Fanny HURET

Où déclarer

Les effets indésirables peuvent être déclarés sur le [Portail de signalement des événements sanitaires indésirables](#) du Ministère des Affaires sociales et de la Santé ou directement en remplissant [le formulaire de télédéclaration en ligne](#).

Références bibliographiques

- [1] Anses. 2019. "Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à un cas d'hépatite fulminante mortelle associée à la consommation du complément alimentaire Slim Metabol®. (saisine 2019-SA-0136)." Maisons-Alfort, Fr: Anses. 27 p.
- [2] 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 nutriviigilance. (saisine 2010-SA-0195)." Maisons-Alfort, Fr: Anses. 8 p.
- [3] Anses. 2014. "Avis de l'Agence nationales de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux risques liés à la présence de « levure de riz rouge » dans les compléments alimentaires." Maisons-Alfort: Anses. 34 p.
- [4] Loubser, L., K. I. Weider, et S. M. Drake. 2019. "Acute liver injury induced by red yeast rice supplement." *BMJ Case Reports* 12 (3). doi: 10.1136/bcr-2018-227961.
- [5] Mazzanti, G., P. A. Moro, E. Raschi, R. Da Cas, et F. Menniti-Ippolito. 2017. "Adverse reactions to dietary supplements containing red yeast rice: assessment of cases from the Italian surveillance system." *British Journal of Clinical Pharmacology* 83 (4):894-908. doi: 10.1111/bcp.13171
- [6] Crescioli, G., N. Lombardi, A. Bettiol, E. Marconi, F. Risaliti, M. Bertoni, F. Menniti Ippolito, V. Maggini, E. Gallo, F. Firenzuoli, et A. Vannacci. 2018. "Acute liver injury following *Garcinia cambogia* weight-loss supplementation: case series and literature review." *Internal and Emergency Medicine* 13 (6):857-872. doi: 10.1007/s11739-018-1880-4.
- [7] Byeon, J. H., J. H. Kil, Y. C. Ahn, et C. G. Son. 2019. "Systematic review of published data on herb induced liver injury." *Journal of Ethnopharmacology* 233:190-196. doi: 10.1016/j.jep.2019.01.006.
- [8] Wang, J. b, H. p Zhao, Y. l Zhao, C. Jin, D. j Liu, W. j Kong, F. Fang, L. Zhang, H. j Wang, et X. h Xiao. 2011. "Hepatotoxicity or hepatoprotection? pattern recognition for the paradoxical effect of the chinese herb *rheum palmatum* L. in treating rat liver injury." *PLoS ONE* 6 (9). doi: 10.1371/journal.pone.0024498
- [9] Tu, C., Q. He, Y. Y. Zhou, X. H. Wang, L. Zhang, L. G. Wei, M. Niu, Y. Pang, X. H. Xiao, et J. B. Wang. 2018. "Metabolomic study on the hepatotoxic or hepatoprotective effects of rhubarb to normal or hepatic fibrosis rats." *Yaoxue Xuebao* 53 (7):1139-1147. doi: 10.16438/j.0513-4870.2018-0049
- [10] Grieco, A., L. Miele, M. Pompili, M. Biolato, F. M. Vecchio, I. Grattagliano, et G. Gasbarrini. 2009. "Acute hepatitis caused by a natural lipid-lowering product: When "alternative" medicine is no "alternative" at all." *Journal of Hepatology* 50 (6):1273-1277. doi: 10.1016/j.jhep.2009.02.021
- [11] Krishna, Y. R., V. Mittal, P. Grewal, M. I. Fiel, et T. Schiano. 2011. "Acute liver failure caused by 'fat burners' and dietary supplements: A case report and literature review." *Canadian Journal of Gastroenterology* 25 (3):157-160.
- [12] Gavrić, A., M. Ribnikar, L. Šmid, B. Luzar, et B. Štabuc. 2018. "Fat burner–induced acute liver injury: Case series of four patients." *Nutrition* 47:110-114. doi: 10.1016/j.nut.2017.10.002.
- [13] Vitalone, A., F. Menniti-Ippolito, P.A. Moro, F. Firenzuoli, R. Raschetti, et G. Mazzanti. 2011. "Suspected adverse reactions associated with herbal products used for weight loss: A case series reported to the Italian National Institute of Health." *European Journal of Clinical Pharmacology* 67 (3):215-224. doi: 10.1007/s00228-010-0981-4.
- [14] García-Morán, S., F. Sáez-Royuela, E. Gento, A. López Morante, et L. Arias. 2004. "Acute hepatitis associated with *Camellia thea* and *Orthosiphon stamineus* ingestion." *Gastroenterologia y Hepatologia* 27 (9):559-560. doi: 10.1157/13068145

POUR EN SAVOIR PLUS, VOUS POUVEZ CONSULTER:

[Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à un cas d'hépatite fulminante mortelle associée à la consommation du complément alimentaire Slim Metabol®](#)